

Даний винахід стосується азаспірополук і їх застосування як лікарських засобів для лікування болів.

Невропатичні болі являють собою форму хронічних болів, які важко піддаються лікуванню, зумовлених пошкодженнями або захворюваннями периферичної та/або центральної нервової системи й які досить слабо реагують на традиційні анальгетики.

Оскільки в патофізіології епілепсії й невропатичного болю спостерігається певна подібність, останнім часом для лікування невропатичного болю усе більше широкое застосування знаходять протисудомні діючі речовини. Підтвердженням подібного підходу може служити приклад габапентину, який допущений вже протягом тривалого часу як антиепілептичний засіб, а останнім часом він набуває постійно зростаючого значення й для лікування невропатичного болю [Tremont-Lukats, Drugs 60, 2000, с.1029; Block, Nervenarzt 72, 2001, с.69].

Хоча механізм дії габапентину повністю ще не виявлений, він завдяки своєму активному впливу на глутамінергенне/ГАМКергенне перенесення і на кальцієві канали має широкий спектр дії, починаючи з лікування епілепсії, невропатичних й інших болів, таких, наприклад, як мігрень [Block, Nervenarzt 72, 2001, с.69], або міалгія й біль кісткової системи [EP 1047414] і закінчуючи лікуванням депресій [EP 552240], нейродегенеративних захворювань [EP 446570], станів страху й паніки [EP 804182] або різних типів манії [EP 825857].

Недолік габапентину полягає в утворенні токсичного лактаму габапентину (2-азаспіро[4.5]декан-3-ону) при зберіганні й пов'язані з цим труднощі в одержанні стабільних композицій на основі габапентину.

[У заявці WO 99/25683] пропонується цілий ряд заміщених у положенні 4 піролідинонових сполук, у тому числі й азаспірополук, таких як лактам габапентину, призначених для лікування захворювань, які супроводжуються підвищенням рівня глутамату, таких, наприклад, як епілепсія, хвороба Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз або хвороба Паркінсона. На моделі *in vitro* ілюструється ефективність лактаму габапентину при ішемії й зниження рівня глутамату. На моделі щура показана нейрозахисна дія лактаму габапентину. Однак внаслідок токсичності лактаму габапентину даний підхід до лікування людини неприйнятний. Крім того, слід вказати також, що у вищезгаданій [заявці WO 99/25683] відсутня яка-небудь інформація про можливості застосування запропонованих піролідонів для лікування невропатичного болю.

[B DE 2557220] описуються N-заміщені похідні лактаму габапентину, призначені для лікування епілепсії й церебральних порушень. Про застосування ж цих похідних для лікування болів у даній публікації нічого не говориться.

Азаспірополуки з арильними замісниками, призначені для лікування болів, [описані в EP 337547, EP 687268, EP 880528, EP 894497, EP 906315, EP 912579, EP 929554, EP 977758 й EP 989987]. Однак у вказаних публікаціях нічого не говориться про те, що й дезарильні азаспірополуки мають анальгетичний потенціал.

[B EP A 116347] пропонується амінозаміщені 1-азаспіро[4.5]декани й -ундекани для лікування болів. Однак у цій публікації відсутня яка-небудь інформація про 2-азаспірополуки.

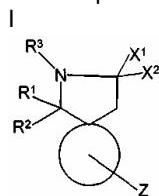
[B EP 310321] описуються 2-азаспірополуки, азаатом у яких заміщений азотвмісним боковим ланцюгом. Вказані сполуки представлені в цій публікації як імунomodulatory, однак нічого не говориться про їх анальгетичну дію.

Як показала клінічна практика, лише деякі діючі речовини проявляють ефективність і виявляються придатними для лікування хронічних або невропатичних болів, а це означає, що як і раніше існує нагальна потреба в інновативних лікарських засобах для застосування при подібних показаннях.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати альтернативні лікарські засоби для лікування болю, насамперед для лікування хронічного, хронічно запального та/або невропатичного болю.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що азаспірополуки загальної формули I, які є похідними лактаму габапентину, мають більш сильну анальгетичну дію в порівнянні з габапентином і лактамом габапентину й проявляють одночасно меншу токсичність у порівнянні з лактамом габапентину.

Запропоновані у винаході азаспірополуки, придатні для застосування в терапії, мають наступну формулу



X¹ і X² або обидва означають водень, або спільно являють собою тіоксо- або оксигрупу,

R¹ являє собою водень, а R² вибраний із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу -R⁷Q¹, або R¹ й R² спільно утворюють оксо- або тіоксогрупу,

R³ являє собою водень, гідроксигрупу, аміногрупу або групу -R⁸Q²,

Z являє собою з'єднане через загальний С-атом з першим, гетероциклічним кільцем насичене або ненасичене кільце, яке, включаючи азаспіроатом, є 4-10-членним, разом з атомами вуглецю може містити один або два гетероатоми, які утворюють кільце, вибраних із О або S, і не заміщене або заміщене одним або декількома замісниками, вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу -R⁹Q³,

R⁷ й R⁹ незалежно один від одного являють собою С₁-салкіл, С₃-циклоалкіл, С₂-салкеніл, С₂-салкініл, С₁-салкоксигрупу, С₁-салкілкарбоніл, С₁-салкоксикарбоніл, С₁-салкілтіогрупу, С₁-салкіл аміногрупу, С₁-салкілсульфініл, С₁-салкіл сульфоніл, С₁-салкіламіно-С₁-салкіл, С₁-салкілтіо-С₁-салкіл або С₁-салкокси-С₁-салкіл,

R⁸ вибраний із групи, яка включає С₁-салкіл, С₃-циклоалкіл, С₁-салкоксигрупу, С₁-салкілкарбоніл, С₁-салкоксикарбоніл, С₁-салкілтіогрупу, С₁-салкіламіногрупу, С₁-салкілсульфініл, С₁-салкілсульфоніл, С₁-салкілтіо-

C₁₋₅алкіл й C₁₋₅алкокси-C₁₋₅алкіл,

Q¹ й Q³ незалежно один від одного являють собою водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу або амідогрупу,

Q² вибраний із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл й амідогрупу.

Азаспіросполуки можуть бути представлені у формі вільної основи або у формі фармацевтично прийнятних солей, і обидві ці форми є об'єктом даного винаходу.

Далі, азаспіросполуки залежно від замісників можуть бути представлені в різних таутомерних формах, які при необхідності можна стабілізувати за рахунок утворення солей. Ці таутомерні форми, так само як й їх солі також є об'єктом даного винаходу.

Як фармацевтично прийнятні солі можуть розглядатися всі біосумісні солі, які практично повністю зберігають фармакологічні властивості діючих речовин і не викликають ніяких токсичних ефектів. Як подібні солі можна назвати насамперед кислотнo-адитивні солі неорганічних або органічних кислот, наприклад гідрохлорид, гідробромід, і таких кислот, як оцтова кислота, лимонна кислота, винна кислота, щавлева кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, янтарна кислота або метансульфонова кислота.

Крім того, для фахівця очевидно, що залежно від замісників азаспіросполуки можуть існувати в оптично неактивній або активній формі. Тому чисті енантіомери, так само як і рацемати або оптично неактивні сполуки також є об'єктом даного винаходу.

Наведені вище поняття в контексті даного опису трактуються в такий спосіб:

Під поняттям "C₁₋₅алкіл" мається на увазі радикал насиченої, аліфатичної вуглеводневої групи з 1-5 C-атомами, яка може бути розгалуженою або нерозгалуженою. Прикладами C₁₋₅алкілів є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1-етилпропіл або 1,2-диметилпропіл.

Під поняттям "C₂₋₅алкеніл", відповідно "C₂₋₅алкініл" маються на увазі радикали з 2-5 C-атомами, які відрізняються від вказаних вище алкілів тим, що вони містять принаймні один подвійний, відповідно один потрійний зв'язок.

Під поняттям "C₃₋₆циклоалкіл" мається на увазі радикал із групи, яка включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Під поняттям "вуглеводневе кільце" мається на увазі заміщене або незаміщене кільце, яке утворене тільки атомами вуглецю і яке тим самим не містить гетероатомів, які утворюють кільце.

Під поняттям "C₁₋₅алкоксигрупа" мається на увазі радикал -O-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкілтіогрупа" мається на увазі радикал -S-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкіламіногрупа" мається на увазі радикал -NH-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкілсульфініл" мається на увазі радикал -S(O)-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкілсульфоніл" мається на увазі радикал -S(O₂)-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкілкарбоніл" мається на увазі радикал -C(O)-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкоксикарбоніл" мається на увазі радикал -C(O)-O-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅-алкіламіно- C₁₋₅алкіл" мається на увазі група C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкілтіо-C₁₋₅алкіл" мається на увазі група C₁₋₅алкіл-S-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "C₁₋₅алкокси-C₁₋₅алкіл" мається на увазі група C₁₋₅алкіл-O-C₁₋₅алкіл.

Під поняттям "галоген" мається на увазі радикал із групи, яка включає F, Cl, Br й I.

Під поняттям "тіоксогрупа" мається на увазі група =S.

Переважаючим об'єктом винаходу є призначені для медичного застосування сполуки загальної формули I, у яких кільце Z, включаючи азаспіроатом, являє собою 5-8-членне кільце й особливо переважно 5-, 6- або 7-членне кільце.

Ще одним переважним об'єктом винаходу є сполука загальної формули I, у якій кільце Z являє собою вуглеводневе кільце. В іншому варіанті здійснення винаходу кільце Z містить як один з утворюючих його атомів атом кисню або атом сірки.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу кільце Z являє собою незаміщене кільце, особливо переважно незаміщене вуглеводневе кільце, яке, включаючи азаспіроатом, містить 5, 6 або 7 C-атомів, які утворюють кільце.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу кільце Z являє собою 5-, 6- або 7-членне вуглеводневе кільце, яке заміщене залишком, переважно вибраним із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу R⁹Q³, де R⁹ переважно являє собою C₁₋₅алкіл, а Q³ переважно вибраний із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, галоген, амін або сульфонат.

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу кільце Z є насиченим й являє собою переважно насичене вуглеводневе кільце, особливо переважно незаміщене.

Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення винаходу кільце Z, включаючи спіроатом, являє собою циклопентан, циклогексан або циклогептан.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу кожний із замісників R¹ й R² у сполуках формули I являє собою водень або обидва разом утворюють оксо- або тіоксогрупу.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу замісник R³ являє собою C₁₋₅алкілкарбоніл, наприклад метилкарбоніл, або водень.

Відповідно до одного з особливо переважних варіантів здійснення винаходу кожний із замісників R¹ й R² являє собою водень, а R³ являє собою водень або метилкарбоніл.

Відповідно до іншого переважного варіанта винахід стосується азаспіросполук загальної формули I, у якій X¹ і X² або обидва означають водень, або спільно являють собою тіоксо- або оксигрупу,

R¹ являє собою водень, а R² вибраний із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу -R⁷Q¹, або R¹ й R² спільно утворюють оксо-

або тіоксогрупу, особливо переважно кожний з R^1 й R^2 являє собою водень,

R^3 являє собою водень або метилкарбоніл,

Z являє собою з'єднане через загальний C-атом з першим, гетероциклічним кільцем насичене або ненасичене вуглеводневе кільце, яке, включаючи азаспіроатом, є 5-7-членним, не містить гетероатомів, які утворюють кільце, і не заміщене або заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу - R^9Q^3 , особливо переважно кільце Z є насиченим,

R^7 й R^9 незалежно один від одного являють собою C_{1-5} алкіл, C_3 -циклоалкіл, C_{2-5} алкеніл, C_{2-5} алкініл, C_{1-5} алкоксигрупу, C_{1-5} алкілкарбоніл, C_{1-5} алкоксикарбоніл, C_{1-5} алкілтіогрупу, C_{1-5} алкіламіногрупу, C_{1-5} алкілсульфоніл, C_{1-5} алкілсульфоніл, C_{1-5} алкіламіно- C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкілтіо- C_{1-5} алкіл або C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкіл,

Q^1 й Q^3 незалежно один від одного являють собою водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу або амідогрупу,

при цьому такі азаспіросполуки можуть бути представлені у формі вільної основи або у формі фармацевтично прийнятних солей.

До найбільш переважних призначених для застосування як лікарські засоби належать наступні азаспіросполуки формули I:

2-азаспіро[4.5]декан,

2-азаспіро[4.5]декан-3-тіон,

2-азаспіро[4.4]нонан-3-тіон,

2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіон,

N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксим,

N-(2-азаспіро[4.6]ундекан)-3-оксим,

1-(2-азаспіро[4.5]дец-2-ил)етанон.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, до складу яких входять одна з описаних вище азаспіросполук, а також принаймні одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина.

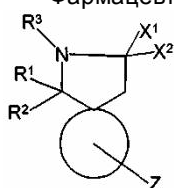
Для фахівця в даній галузі очевидно, що залежно від передбачає методики введення на основі фармацевтичної композиції можна виготовляти різні лікарські форми залежно від того, чи призначена вона, наприклад, для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного, підшкірного, перорального, буккального, сублінгвального, назального, черезшкірного, інгаляційного, ректального або інтраперитонеального застосування. Відповідні композиції, так само як і придатні для них фармацевтичні носії й допоміжні речовини, такі як наповнювачі, розпушувачі, в'язучі, ковзні речовини, стабілізатори, ароматизатори, антиоксиданти, консерванти, диспергатори, відповідно розчинники, буфери, електроліти, добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики й описані, наприклад, у загальноприйнятих публікаціях таких авторів, як Sucker, Fuchs й Speiser ["Pharmazeutische Technologie", вид-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart].

Відповідно до одного із переважних варіантів здійснення винаходу фармацевтичні композиції, які містять запропоновані у винаході сполуки, призначаються для перорального введення й відповідно до цього можуть бути представлені у вигляді капсул, таблеток, порошків, гранул, драже або в рідкій формі.

Як альтернативні фармацевтичні композиції можна назвати, наприклад, розчини для інфузії або для ін'єкції, масла, суспензії, аерозолі, спреї, мікрокапсули або мікрочастинки.

Якщо потрібне швидке настання дії, наприклад при гострому болі, відповідно при гострому приступі хронічного або невропатичного болю, то композицію можна використати для одержання лікарської форми з її негайним вивільненням. Відповідні пероральні композиції [описані, наприклад, в EP 159237 й EP 1126821]. Якщо ж передбачається поступове вивільнення діючої речовини, то доцільна композиція для лікарської ретард-форми. Відповідні пероральні композиції подібного тину також відомі з рівня техніки.

Фармацевтичні композиції включають переважно одну сполуку загальної формули I



(I)

де R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 й Z мають вказані вище значення.

Одним із переважних об'єктів винаходу є фармацевтичні композиції, які включають азаспіросполуки загальної формули I, у якій кільце Z азаспіросполуки являє собою незаміщене кільце та/або насичене вуглеводневе кільце, яке, включаючи азаспіроатом, містить 5, 6 або 7 C-атомів, які його утворюють.

Відповідно до одного з найбільш переважних варіантів здійснення винаходу до складу фармацевтичної композиції входить азаспіросполука загальної формули I, у якій кільце Z, включаючи спіроатом, являє собою насичене, незаміщене вуглеводневе кільце, насамперед являє собою циклопентан, циклогексан або циклогептан.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу до складу фармацевтичної композиції входить азаспіросполука загальної формули I, де кожний із замісників R^1 й R^2 являє собою водень або обидва разом утворюють оксо- або тіоксогрупу.

Згідно із особливо переважним варіантом здійснення винаходу кожний із замісників R^1 й R^2 являє собою водень, а R^3 являє собою водень або метилкарбонільну групу.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу X^1 і X^2 спільно утворюють тіоксо- або оксигрупу, кожний з R^1 й R^2 являє собою водень, R являє собою водень або метилкарбоніл, а Z являє собою насичене вуглеводневе кільце, яке особливо переважно є незаміщеним і переважно містить 5-8 утворюючих його атомів.

До найбільш переважних належать фармацевтичні композиції, до складу яких входять азаспіросполуки

формули I, вибрані із групи, яка включає

2-азаспіро[4.5]декан-3-тіон,
2-азаспіро[4.4]нонан-3-тіон,
2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіон,
2-азаспіро[4.5]декан,
N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксим,
N-(2-азаспіро[4.6]ундекан)-3-оксим,
1-(2-азаспіро[4.5]дец-2-ил)етанон,

і їх фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятна допоміжна речовина.

Ще одним об'єктом винаходу є товарні упаковки, які містять принаймні одну з описаних вище фармацевтичних композицій, а також інструкцію із застосування. У такій товарній упаковці можуть міститися також й інші лікарські засоби. Наприклад, у ній можуть міститися додатково ще один анальгетик, седативний засіб, похідне ероготаміну, протиблювотний засіб, протизапальний засіб або антидепресант.

Несподіваним чином запропоновані у винаході сполуки при порівняльному фармакологічному тестуванні виявили високу ефективність у досліді з використанням формаліну, у досліді *in vivo* з метою попереднього виявлення потенційної ефективності тієї чи іншої речовини при лікуванні хронічного, відповідно хронічно запального та/або невропатичного болю [Tjolsen and Herte, Handbook Exp. Pharmacol, під ред. Dickens & Besson, вид-во Springer Verlag, 1997, том 130, с.6].

На доданому до опису кресленні в графічному вигляді й у таблиці 1 у кількісному вигляді представлені дані про відповідну поведінкову реакцію піддослідних тварин (досліди проводилися на мишах у групах по 10 особин у кожній) через 20-45хв. після інтраперитонеального введення деяких сполук. При цьому в кожному випадку як максимальне дозування вибирали таку концентрацію азаспіросполук, щоб вона приблизно на два порядки була нижче за токсичну дозу, яку попередньо визначали тестуванням за Ірвайном [Irwin, Psychopharmacologia 13, 1968, с.222].

Скорочення, які використовують на кресленні, означають наступне: SPM6868 означає 2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіон, SPM0013 означає 2-азаспіро[4.5]декан-3-тіон, SPM0019 означає 2-азаспіро[4.5]декан. ГБП означає габапентин, ГБП-Л означає лактам габапентину. У написах до креслення в дужках після назви кожної з використовуваних речовин вказане її дозування мг/кг ваги тіла.

Як видно на кресленні, запропоновані у винаході сполуки в досліді з використанням формаліну несподіваним чином перевершують за своєю статистично значимою ефективністю габапентин і лактам габапентину, які застосовували з метою порівняння.

Крім того, як можна зробити висновок з таблиці, обидві сполуки N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксим (SPM 6850) і N-(2-азаспіро[4.6]ундекан)-3-оксим (SPM 6873) в описаному вище досліді з використанням формаліну дозволили через 30-45хв. знизити інтенсивність болю в середньому на 44%, відповідно на 36,5%.

Таблиця

Сполука	Дозування (мг/кг)	Середнє відхилення від зниження інтенсивності болю в порівнянні з контролем (в %) (через х хв. після введення формаліну)		
		20-25хв.	30-35хв.	40-45хв.
SPM 6868				
1-а серія дослідів (n=10)	64	-89	-67	-83
	32	-83	0	-24
	16	-62	-29	-49
2-а серія дослідів (n=10)	64	-100	-98	-93
	16	-42	-30	-31
	4	-53	-7	-16
SPM0013 (n=10)	32	-99	-32	-4
SPM 0019 (n=10)	32	-67	-21	-26
SPM 6850 (n=10)	32	(+)	-50	-38
SPM 6873 (n=10)	16	(+)	-35	-38
ГБП-Л				
1-я серія дослідів (n=10)	32	-64	-15	-46
	16	-74	-40	-41
	8	-58	-18	-15
2-я серія дослідів (n=10)	32	(+)	-10	н. в.
	16	(+)	(+)	н. в.
	8	(+)	(+)	н. в.
Морфій*	8	-87	-95	-88

Примітка:

(+): посилення больової реакції,

* середнє значення за 9 серіями дослідів,

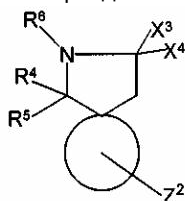
н.в. означає "не визначали".

На закінчення необхідно відзначити й той факт, що побічні дії, які викликаються запропонованими у винаході сполуками при їх застосуванні в дозах, які перевищують допустимі межі (необхідність заспокоєння седативними засобами, тремор, гіпотермія), виявилися далеко не настільки серйозними в порівнянні з такими

при використанні лактаму габапентину, які закінчувалися в багатьох випадках смертельним результатом.

Таким чином, придатні відповідно до винаходу для терапії азаспіросполуки можуть застосовуватися насамперед для лікування болів, у першу чергу для лікування хронічних, хронічно запальних та/або невропатичних болів.

Ще одним об'єктом винаходу відповідно до цього є застосування азаспіросполук загальної формули II



(II)

у якій

X^3 і X^4 або обидва означають водень, або спільно являють собою тіоксо- або оксигрупу,

R^4 являє собою водень, а R^5 вибраний із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу $-R^{10}Q^4$, або R^4 й R^5 спільно утворюють оксо- або тіоксогрупу,

R^6 являє собою водень, гідроксигрупу, аміногрупу або групу $-R^{11}Q^5$,

Z^2 являє собою з'єднане через загальний С-атом з першим, гетероциклічним кільцем насичене або ненасичене кільце, яке, включаючи азаспіроатом, є 4-10-членним, разом з атомами вуглецю може містити один або два гетероатоми, які утворюють кільце, вибраних з N, O або S, і не заміщене або заміщене одним або декількома замісниками, вибраними із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу $-R^{12}Q^6$,

R^{10} , R^{11} й R^{12} незалежно один від одного являють собою C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{2-5} алкеніл, C_{2-5} алкініл, C_{1-5} алкоксигрупу, C_{1-5} алкілкарбоніл, C_{1-5} алкоксикарбоніл, C_{1-5} алкілтіогрупу, C_{1-5} алкіламіногрупу, C_{1-5} алкілсульфініл, C_{1-5} алкілсульфоніл, C_{1-5} алкіламіно- C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкілтіо- C_{1-5} алкіл або C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкіл,

Q^4 , Q^5 й Q^6 незалежно один від одного являють собою водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу або амідогрупу,

а також їх можливих тауомерів та/або фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болів, насамперед хронічних, хронічно запальних та/або невропатичних болів.

Лікарські засоби, які містять запропоновані у винаході азаспіросполуки, можуть застосовуватися в принципі для лікування різних форм болю, таких як мігрень, болі кісткової тканини й м'язові болі і т.д., однак найбільш придатні вказані лікарські засоби для лікування хронічних, хронічно запальних та/або невропатичних болів.

Невропатичний біль являє собою комплексне захворювання, яке у багатьох випадках може проявлятися як наслідок пошкоджень, інфекцій, порушень метаболізму й дегенеративних захворювань центральної нервової системи. Як приклади невропатичних больових синдромів можна назвати серед інших фантомний біль, постгерпетичні форми невралгії після оперізувального лишая, больові форми діабетичної невропатії, комплексні регіональні больові синдроми, різні типи онкологічних захворювань, невропатичні болі, зв'язані із множинним склерозом або з пошкодженнями великих нервових шляхів, спинного мозку або стовбур мозку.

Одним із переважних об'єктів винаходу є застосування сполуки загальної формули II, у якій кільце Z^2 , включаючи азаспіроатом, являє собою 5-8-членне й особливо переважно 5-, 6- або 7-членне кільце, для одержання відповідного анальгетичного (знеболюючого) засобу.

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу для одержання анальгетичного засобу використовують сполуку загальної формули II, у якій кільце Z^2 являє собою вуглеводневе кільце. Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу кільце Z^2 включає атом кисню або сірки, який утворює кільце.

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу для одержання анальгетика використовують азаспіросполуку загальної формули II, у якій Z^2 являє собою незаміщене кільце, особливо переважно незаміщене вуглеводневе кільце, яке, включаючи азаспіроатом, містить 5, 6 або 7 С-атомів, які його утворюють.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу кільце Z являє собою 5-, 6- або 7-членне вуглеводневе кільце, яке заміщене залишком, вибраним із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксил, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу $-R^{12}Q^6$, де R^{12} переважно являє собою C_{1-5} алкіл, а Q^6 переважно вибраний із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, галоген, аміногрупу й сульфоніл.

Згідно із ще одним із переважних варіантів здійснення винаходу кільце Z^2 у використовуваному анальгетику азаспіросполуки є насиченим й являє собою переважно насичене вуглеводневе кільце, особливо переважно незаміщене.

Відповідно до одного з найбільш переважних варіантів здійснення винаходу кільце Z^2 анальгетичної діючої речовини формули II, включаючи спіроатом, являє собою циклопентан, циклогексан або циклогептан.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу для одержання анальгетичного засобу використовують азаспіросполуку загальної формули II, у якій кожний із замісників R^4 й R^5 являє собою водень або обидва разом утворюють оксо- або тіоксогрупу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу замісник R^6 являє собою метилкарбоніл або водень.

Відповідно до одного з особливо переважних варіантів здійснення винаходу кожний із замісників R^4 , R^5 й R^6 являє собою водень.

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болів, насамперед хронічних, хронічно запальних та/або невропатичних болів,

використовують азаспіросполуку загальної формули II, у якій

X^3 і X^4 або обидва означають водень, або спільно являють собою тіоксо- або оксигрупу, R^4 являє собою водень, а R^5 вибраний із групи, яка включає гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу $-R^{10}Q^4$, або R^4 й R^5 спільно утворюють оксо- або тіоксогрупу, причому особливо переважно R^4 й R^5 обидва являють собою водень,

R^6 являє собою водень або метилкарбоніл, особливо переважно водень,

Z^2 являє собою з'єднане через загальний С-атом з першим, гетероциклічним кільцем насичене або ненасичене вуглеводневе кільце, яке, включаючи азаспіроатом, є 5-7-членним, не містить гетероатомів, які утворюють кільце, і не заміщене або заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, яка включає водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу, амідогрупу й групу $-R^{12}Q^6$, при цьому особливо переважно Z^2 являє собою насичене вуглеводневе кільце,

R^{10} й R^{12} незалежно один від одного являють собою C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{2-5} алкеніл, C_{2-5} алкініл, C_{1-5} алкоксигрупу, C_{1-5} алкілкарбоніл, C_{1-5} алкоксикарбоніл, C_{1-5} алкілтіогрупу, C_{1-5} алкіламіногрупу, C_{1-5} алкілсульфініл, C_{1-5} алкілсульфоніл, C_{1-5} алкіламіно- C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкілтіо- C_{1-5} алкіл або C_{1-5} алокси- C_{1-5} алкіл,

Q^4 й Q^6 незалежно один від одного являють собою водень, гідроксигрупу, форміл, карбоксигрупу, галоген, меркаптогрупу, сульфоніл, аміногрупу або амідогрупу, і при цьому азаспіросполука за певних умов може бути представлена у вигляді вільної основи або фармацевтично прийнятої солі.

Для одержання анальгетичного засобу особливо переважно використовувати такі азаспіросполуки, які у формаліновому досліді (тобто досліді із застосуванням формаліну), описаному в прикладі 8, принаймні через один проміжок часу, переважно принаймні через два проміжки часу (через 20-25хв., 30-35хв., 40-45хв. після введення формаліну) забезпечують середнє відхилення від інтенсивності болю, що становить принаймні -40%, переважно принаймні -50 або -60%.

Під поняттям "середнє відхилення інтенсивності болю" у контексті даного опису мається на увазі відносне відхилення, яке визначають при порівнянні усередненої тривалості больової реакції в 10 тварин, які одержували діючі речовини у ході однієї серії дослідів, як це описано в прикладі 8 здійснення винаходу, через певний проміжок часу (через 20-25хв., 30-35хв. або 40-45хв. після ін'єкції формаліну) з усередненою тривалістю больової реакції в 10 контрольних тварин, яким вводили тільки розчинник. Процентні показники зниження інтенсивності болю вказані при цьому із знаком мінус.

Для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болів, насамперед хронічних, хронічно запальних та/або невропатичних болів, найбільш переважно використати азаспіросполуки формули II, вибрані із групи, яка включає

2-азаспіро[4.5]декан-3-тіон,
2-азаспіро[4.4]нонан-3-тіон,
2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіон,
2-азаспіро[4.5]декан,
N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксим,
N-(2-азаспіро[4.6]ундекан)-3-оксим,
1-(2-азаспіро[4.5]дец-2-ил)етанон,
і їх фармацевтично прийнятні солі.

Винахід стосується також нової азаспіросполуки, вибраної із групи, яка включає

2-азаспіро[4.5]декан-3-тіон,
2-азаспіро[4.4]нонан-3-тіон,
2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіон,
2-азаспіро[4.5]декан,
N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксим,
N-(2-азаспіро[4.6]ундекан)-3-оксим,
1-(2-азаспіро[4.5]дец-2-ил)етанон.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах.

1. Одержання 2-азаспіро[4.5]декан-3-тіону

В одnogорлу колбу поміщали 1,01г (6,6ммоль) лактаму габапентину, 1,6г (4,0ммоль) реагенту Лавессона (Lawesson) і 20мл толуолу. Утворений жовтий розчин протягом 20год. перемішували при температурі перегонки (130°C). Після охолодження розчин відфільтровували пропусканням через силікагелеву колонку (як елюент використовували оцтову кислоту). Розчинник відганяли. Потім жовтий розчин повторно очищали пропусканням через силікагелеву колонку, після чого проводили розділення на колонці з набивкою з оксиду алюмінію. Розчинник відганяли й залишок перекристалізовували з 40мл діізопропілового ефіру при 4°C.

Вихід становив 25% від теорії (278мг). Температура плавлення дорівнювала 121,9°C (вимірювання на апаратурі Buchi B-545, 1°C/хв.).

ЯМР ($CDCl_3$): 204,64; 60,19; 55,44; 42,18; 36,03; 25,35; 22,90.

2. Одержання 2-азаспіро[4.4]нонан-3-тіону

В одnogорлу колбу поміщали 3,93г (28,2ммоль) 2-азаспіро[4.4]нонан-3-ону, 6,5г реагенти Лавессона й 100мл толуолу. Потім реакційну суміш протягом 20год. нагрівали із зворотним холодильником. При цьому утворювався жовтий розчин. Далі розчинник видаляли за допомогою роторного випарника. Залишок хроматографували пропусканням через колонку з набивкою з оксиду алюмінію (як елюент використовували дихлорметан). Потім розчинник відганяли й залишок - тверду речовину - кип'ятили в 100мл діізопропілового ефіру й 15мл дихлорметану з активованим вугіллям. Потім активоване вугілля відфільтровували в гарячому стані й фільтрат охолоджували до +4°C. При цьому в осад випадали білі кристали.

Вихід становив 1,14г (26% від теорії).

ЯМР ($CDCl_3$): 205,24; 60,50; 55,66; 49,42; 37,60; 23,73.

3. Одержання 2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіону

В одnogорлу колбу поміщали 4,18г (25ммоль) 2-азаспіро[4.6]ундекан-3-ону, 5,8г (14,3ммоль) реагенти

Лавессона й 125мл толуолу й потім протягом 18год. нагрівали зі зворотним холодильником. Після охолодження розчин відфільтровували пропусканням через оксид алюмінію (нейтральний). На завершення фільтрат центрифугували й залишок перекристалізовували з 60мл дізопропілового ефіру.

Вихід становив 1,2г (26,2% від теорії). Температура плавлення дорівнювала 132,3°C (вимірювання на апаратурі Biichi B-545, 1°C/хв.).

ЯМР: 205,05; 61,59; 57,32; 45,83; 39,50; 28,68; 23,26.

4. Одержання 2-азаспіро[4.5]декану

В оснащену магнітною мішалкою, краплинною лійкою й зворотним холодильником тригорлу колбу об'ємом 100мл поміщали 28мл 1-молярного алюмогідриду літію в ТГФ (28,0ммолів). Потім при перемішуванні й охолодженні до 0-10°C додавали по краплях розчин 5,01г (32,7ммоль) лактаму габапентину (2-азаспіро[4.5]декан-3-ону) в 30мл ТГФ. Ця реакція супроводжувалася високим екзотермічним ефектом і відбувалася з утворенням H_2 . Після завершення процесу додавання реакційну суміш ще протягом 4год. нагрівали із зворотним холодильником. Потім суміш охолоджували до 0°C і змішували із сумішшю з 2мл води й 2мл ТГФ із метою ліквідувати надлишковий $LiAlH_4$. Після остаточного розкладання для розведення розчину додавали ще 10мл ТГФ. Далі до реакційної суміші домішували 10г $NaSO_4$ і перемішували протягом наступних 10хв. Потім сульфат натрію відфільтровували й тричі промивали ТГФ його порціями по 20мл. На завершення відганяли розчинник. У результаті одержали амін у вигляді прозорого, безбарвного масла.

Вихід склав 4,06г (89,2% від теорії).

ЯМР ($CDCl_3$): 59,03; 46,28; 42,98; 38,72; 37,01; 25,66; 23,78.

5. Одержання N-(2-азаспіро[4.5]декан)-3-оксиму

1,69г отриманого аналогічно до прикладу 1 2-азаспіро[5.5]декан-3-тіону розчиняли в 200мл етанолу. Після додавання 25мл 50%-ного розчину гідроксиламіну у воді суміш протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Далі суміш повністю розділяли центрифугуванням. Маслянистий залишок розчиняли в 10мл води, і через короткий проміжок часу він випадав у вигляді кристалів. Продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією й сушили у вакуумі при кімнатній температурі.

Вихід безбарвного продукту становив 63,10% від теорії (1,06г). Температура плавлення (виміряна на апаратурі Buchi B-545, 1°C/хв.) дорівнювала 156,9°C.

ЯМР ($CDCl_3$): 158,30; 55,59; 40,98; 38,86; 36,09; 25,93; 23,27.

6. Одержання N-(2-азастро[4.6]ундекан)-3-оксиму

550мг отриманого аналогічно до прикладу 3 2-азаспіро[4.6]ундекан-3-тіону розчиняли в 60мл етанолу. Після додавання 15мл 50%-ного розчину гідроксиламіну у воді суміш протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Далі суміш повністю розділяли центрифугуванням. Маслянистий залишок розчиняли в 10мл води, і через короткий проміжок часу він випадав у вигляді кристалів. Продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією й сушили у вакуумі при кімнатній температурі.

Вихід безбарвного продукту становив 91,1% від теорії (460мг). Температура плавлення (виміряна на апаратурі Buchi B-545, 1°C/хв.) дорівнювала 140,8°C.

ЯМР ($CDCl_3$): 158,38; 56,90; 44,36; 40,87; 39,01; 29,21; 23,61; 23,25.

7. Одержання 1-(2-азаспіро[4.5]дец-2-ил)етанолу

1,98г отриманого аналогічно до прикладу 4 2-азаспіро[4.5]декану розбавляли в 10мл дихлорметану. Потім в атмосфері аргону додавали 2,5мл триетиламіну й розчин охолоджували до 0°C. Далі при перемішуванні до нього додавали по краплях розчин 1,2мл ацетилхлориду в 10мл дихлорметану. Після цього протягом 2год. перемішували при 0°C і впродовж 1год. при кімнатній температурі. Потім до реакційної суміші додавали 20мл води й фази розділяли. Органічну жовту фазу промивали 20мл 1-молярної HCl й 20мл води. Водні фази промивали дихлорметаном. Органічні фази сушили над сульфатом натрію, сульфат натрію відфільтровували й розчин відганяли. Залишок двічі хроматографували пропусканням через сілікагелеву колонку (елюент: триетиламін/ефір оцтової кислоти в співвідношенні 1:9).

Вихід становив 100% від теорії (2,54г).

ЯМР ($CDCl_3$): 169,28; 58,03; 55,49; 45,74; 43,87; 35,17; 25,98; 23,20; 22,01.

8. Дослідження in vivo анальгетичної ефективності азаспіросполук

Дослідження проводили за методикою, [описаною в Wheeler-Aceto в Psychopharmacology 104 (1991), стор.35].

Мишей лінії NMRI вагою 20-25г утримували у відповідних контрольованих умовах ($22 \pm 2^\circ C$, відносна вологість повітря 40-70%). Тваринам в задню лану ін'єкували по 25мкл 5%-ного розчину формкарбонілу й потім у певні моменти часу (через 20, 30, 40хв.) у кожному випадку протягом 5хв. вимірювали час, протягом якого тварини облизували лапи.

Гранично допустиму для застосування, нетоксичну концентрацію кожної з досліджуваних сполук попередньо визначали тестуванням за Ірвайном [Irwin, Psychopharmacologia 13, 1968, с.222].

Досліджувані сполуки розчиняли у фізіологічному розчині кухонної солі з 0,5% натрійкарбоксиметилцелюлози й визначали їх дію в кожному випадку за 3-ма дозами, які тваринам вводили інтраперитонеально за 10 хвилин до ін'єкції формаліну. З метою порівняння тваринам контрольної групи вводили тільки розчинник (10мл/кг).

Дослідження проводили сліпим методом, використовуючи в кожній серії дослідів по 10 мишей. Отримані результати оцінювали шляхом порівняння поведінкових реакцій тварин, яким вводили діючі речовини, і контрольних тварин, яким вводили розчинник, у три різні моменти часу. Із цією метою за результатами, отриманими в одній серії дослідів для кожної групи з 10 тварин у відповідний проміжок часу, визначали середній показник зниження інтенсивності болю й потім для кожного із трьох різних проміжків часу виявляли відносне відхилення від інтенсивності болю у тварин, які одержували діючі речовини, і контрольних тварин. Середній показник зниження інтенсивності болю на 50% у тварин, які одержували діючі речовини, визначали виходячи із 50%-ного зниження тривалості облизування лапи (усереднене значення за 10 піддослідними тваринами), яка спостерігалася в них протягом відповідного проміжку часу (наприклад через 30-35 хвилин

після ін'єкції формаліну) у порівнянні з контрольною групою. Статистичну значимість визначали за U-критерієм Манна-Уїтні.

