

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018621**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.09.30

(21) Номер заявки
201170209

(22) Дата подачи заявки
2009.07.15

(51) Int. Cl. *C07D 213/81* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
КАЛЬЦИЕВОГО КАНАЛА Ca_v2.2**

(31) 0813142.7

(32) 2008.07.17

(33) GB

(43) 2011.08.30

(86) РСТ/ЕР2009/059012

(87) WO 2010/007073 2010.01.21

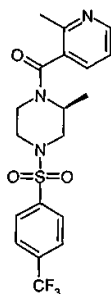
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОНВЕРДЖЕНС
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛИМИТЕД
(GB)**

(72) Изобретатель:
**Бесвик Пол Джон, Кэмпбелл Алистер,
Кридлэнд Эндрю Питер, Глив
Роберт Джеймс, Хир Джаг Пол,
Николсон Невилль Хьюберт, Пэйдж
Ли Уилльям, Вайл Сэйди (GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) SCAPECCHI S. ET AL.: "Structure-activity relationship studies on unifiram (DM232) and sumfiram (DM235), two novel and potent cognition enhancing drugs". BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 12, 1 January, 2004 (2004-01-01), pages 71-85, XP002526662, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896, table 2; compound 26
WO-A2-2008024284
WO-A1-2007111921

(57) Изобретение относится к новому соединению, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин или его фармацевтически приемлемую соль, к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и к применению указанного соединения для лечения заболеваний, при которых полезно блокировать кальциевые каналы Ca_v2.2.

**B1****018621****018621****B1**

Настоящее изобретение относится к новым производным пиперазина; к фармацевтической композиции, содержащей указанные производные; и к терапевтическому применению указанных производных для лечения заболеваний, при которых необходимо блокирование кальциевых каналов Ca_v2.2.

Пресинаптические Ca_v2.2 (N-типа) потенциалозависимые кальциевые каналы в дорсальном роге спинного мозга модулируют высвобождение ключевых проноцицептивных медиаторов, таких как глутамат, субстанции Р (СП) и кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP), что указывает на потенциальное терапевтическое применение блокаторов кальциевых каналов Ca_v2.2 в качестве анальгетиков.

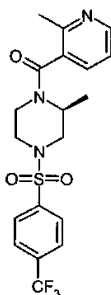
Показано, что пептидные ω-конотоксины, выделенные из яда конических улиток, являются селективными для кальциевых каналов Ca_v2.2 и могут блокировать высвобождение СП (SP) в спинном мозге (Smith et al. (2002), Pain, 96: 119-127). Кроме того, выявлена их антиноцицептивность в животных моделях хронической боли при интратекальном введении (Bowersox et al. (1996), Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1243-1249; Smith et al. (2002), supra) и было показано, что они являются эффективными анальгетиками при клиническом применении, в особенности при лечении нейропатической боли (Brose et al. (1997), Clinical Journal of Pain, 13: 256-259).

Дополнительно, показано значение кальциевых каналов Ca_v2.2 для нормальной функции нейронов (Winquist et al. (2005), Biochemical Pharmacology, 70: 489-499). Таким образом, существует задача идентификации новых молекул, которые предпочтительно блокируют Ca_v2.2 в условиях повышенной возбудимости нейронов, так называемых частотно-зависимых блокаторов, как в случае синдромов хронической боли.

В WO 2007/111921 (Amgen Inc.) описан ряд диазагетероциклических амидных производных, которые, как утверждается, являются полезными для лечения диабета, ожирения и связанных с ними состояний и нарушений. В DE 10155684 (Bayer A.G.) описан ряд 2-[[[аминосulфонил]фенил]уреидо]тиазолов в качестве антибиотиков. В WO 2008/024284 (Merck & Co) описан ряд сульфонилованных пиперазинов в качестве модуляторов каннабиноидных 1 (CB1)-рецепторов, которые заявлены как полезные для лечения, например, психоза, когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера.

Настоящее изобретение относится к соединению, которое способно блокировать указанные кальциевые каналы Ca_v2.2.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил} пиперазин или его фармацевтически приемлемую соль, формулы



Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил} пиперазин или (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил} пиперазин гидрохлорид.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил} пиперазин.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, предназначенной для лечения боли, содержащей указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к применению указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения боли.

Указанная боль включает острую боль, хроническую боль, хроническую суставную боль, скелетно-мышечную боль, нейропатическую боль, воспалительную боль, висцеральную боль, боль, связанную с раком, боль, связанную с мигренью, головную боль напряжения и кластерные головные боли, боль, связанную с функциональными нарушениями кишечника, боль в нижнем отделе спины и боль в шее, боль, связанную с растяжениями связок и сухожилий, симпатически поддерживаемую боль; миозит, боль, связанную с гриппом или другими вирусными инфекциями, например с простудой, боль, связанную с ревматической атакой, боль, связанную с ишемией миокарда, послеоперационную боль, боль при химиотерапии рака, головную боль, зубную боль и дисменорею.

В частном варианте указанная боль представляет собой нейропатическую боль.

В другом частном варианте указанная боль представляет собой боль в нижнем отделе спины и боль в шее.

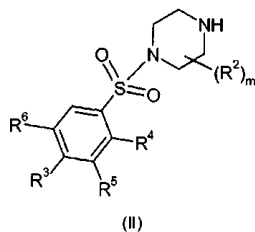
В ещё одном частном варианте указанная боль представляет собой воспалительную боль или хроническую суставную боль, включающую ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный спондилит, подагрический артрит и ювенильный артрит.

Соединение согласно настоящему изобретению может образовывать кислотно-аддитивные соли. Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению для медицинского применения можно использовать в виде солей, и в этом случае соли должны быть фармацевтически приемлемыми. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, описанные авторами Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, изготовленные из фармацевтически приемлемых кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гидробромистую, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, виннокаменную, п-толуолсульфоновую кислоту и т.п.

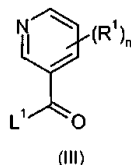
Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, образованные малеиновой, фумаровой, бензойной, аскорбиновой, памовой, янтарной, соляной, серной, бис-метиленсалициловой, метансульфоновой, этандисульфоновой, пропионовой, виннокаменной, салициловой, лимонной, глюконовой, аспарагиновой, стеариновой, пальмитиновой, итаконовой, гликолевой, п-аминобензойной, глутаминовой, бензолсульфоновой, циклогексилсульфамовой, фосфорной и азотной кислотами.

Соединения, упомянутые в первом-третьем аспектах, можно изготавливать согласно указаниям следующих ниже схем и примеров. Способ получения включает:

(а) взаимодействие соединения формулы (II)



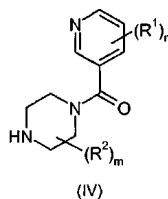
или его производного с соединением формулы (III)



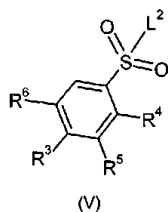
в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m и n соответствуют вышеуказанным определениям и

L^1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как атом галогена (например, хлор или бром), или гидроксильную группу, активированную коммерчески доступными реагентами связывания амида (например, НОВТ, НВТУ или НАТУ);

(b) взаимодействие соединения формулы (IV)



с соединением формулы (V)



в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m и n соответствуют вышеуказанным определениям и

L^2 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как атом галогена (например, хлор или бром);

(с) взаимопревращение в другие соединения, упомянутые в первом-четвертом аспектах.

Способ (а) обычно включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид или ди-

хлорметан, в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, диизопропилэтиламина, или DIPEA) при температуре от 0°C до температуры окружающей среды (например, при комнатной температуре).

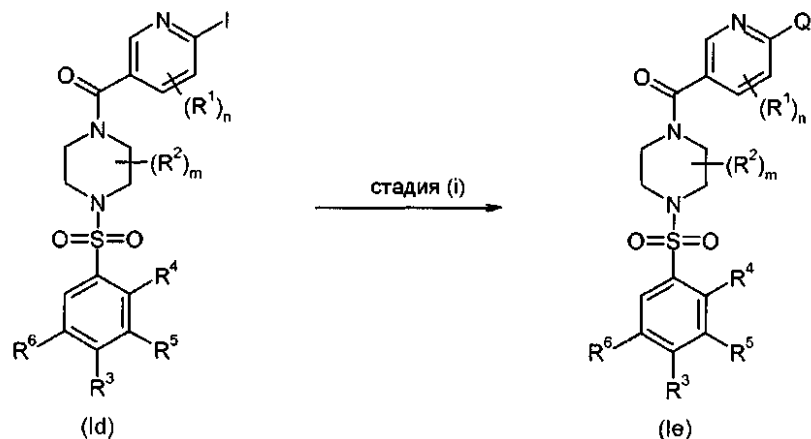
Способ (b) обычно включает взаимодействие соединения формулы (IV) и формулы (V) в присутствии подходящего растворителя (такого как дихлорметан или ацетонитрил) в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, диизопропилэтиламина, или DIPEA) при температуре от 0°C до температуры окружающей среды (например, при комнатной температуре).

Альтернативно, способ (b) обычно может включать взаимодействие промежуточных продуктов в присутствии подходящего основания в качестве растворителя (например, пиридина).

Способ (c) можно осуществлять, используя общепринятые способы взаимопревращения, такие как эимеризация, окисление, восстановление, алкилирование, нуклеофильное или электрофильное ароматическое замещение. Одним из таких примеров взаимопревращения может быть взаимопревращение соединения, упомянутого в аспектах от первого до четвертого, в котором R^3 представляет собой бром, в соединение, упомянутое в первом-четвертом аспектах, в котором R^3 представляет собой циано. Такое взаимопревращение можно осуществлять путем обработки соединения брома солью цианида (например, цианидом меди(I)) в подходящем растворителе (например, в N,N-диметилформамиде) при высокой температуре (например, 200°C, применяя использование микроволнового излучения). Альтернативно, взаимопревращение можно осуществлять с использованием соли цианида (например, цианида цинка) в присутствии источника палладиевого катализатора (например, трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0)) и лиганда (например, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена) в подходящем растворителе (таком как N,N-диметилформамид) при высоких температурах (например, 120°C). Этот вид взаимопревращения также можно проводить с промежуточными продуктами соединений, указанных в первом-четвертом аспектах, например с соединениями формулы (VII). Другим примером взаимопревращения является взаимопревращение соединения формулы (VII), в котором R^4 представляет собой бром, в соединение, где R^4 представляет собой метил. Такое взаимопревращение можно осуществлять путем обработки соединения брома метилбороновой кислотой или сложным эфиром (например, триметилбороксином) в присутствии палладиевого катализатора (например, тетраакис-трифенилфосфин палладия(0)) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан) при высокой температуре (например, 100°C).

Другой пример взаимопревращения в другие соединения, указанные в аспектах от первого до четвертого, показан на схеме 1

Схема 1



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и m соответствуют вышеуказанным определениям; n равен 0 или 1 и

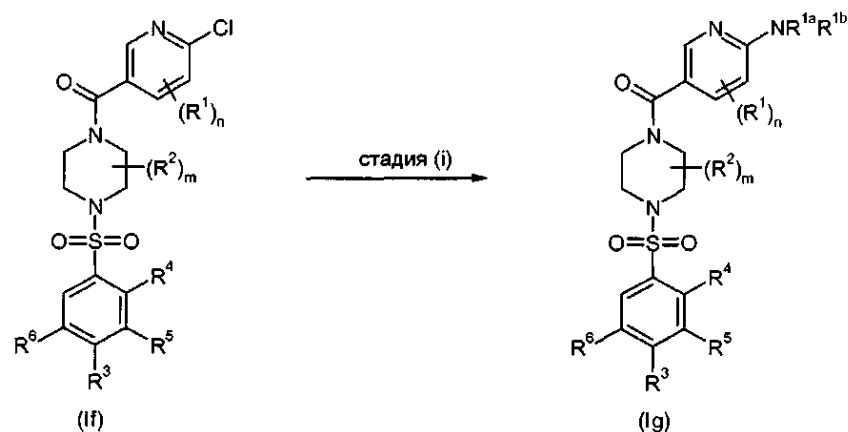
Q представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

Стадия (i) обычно включает взаимодействие соединения формулы (Id) с галидом C_{1-4} алкилцинка в присутствии катализатора, такого как $PdCl_2$ (dppf) в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при высокой температуре (например, 100°C).

Альтернативно, стадия (i) может включать взаимодействие соединения формулы (Id) с подходящей C_{1-4} алкилбороновой кислотой или C_{3-6} циклоалкилбороновой кислотой в присутствии катализатора, такого как ацетат палладия(II), лиганда, такого как трициклогексилфосфин, и основания, такого как фосфат калия, в растворителе, например в смеси толуола и воды, при высокой температуре.

Дополнительный пример взаимопревращения в другие соединения, указанные в первом-четвертом аспектах, показан на схеме 2.

Схема 2

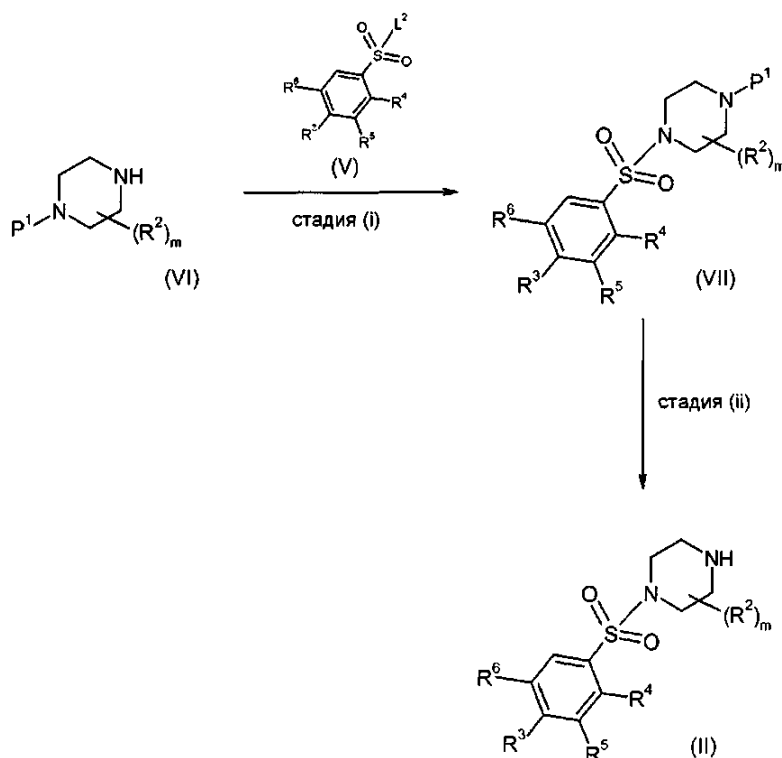


в которой R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и m соответствуют вышеуказанным определениям и n равен 0 или 1.

Стадия (i) обычно включает взаимодействие соединения формулы (If) с амином $HNR^{1a}R^{1b}$ в подходящем растворителе, таком как изопропанол, при микроволновом излучении при температуре в диапазоне 100-180°C в течение времени, необходимого для достижения надлежащего превращения в (Ig), такого как, например, от 1 до 48 ч.

Соединения формулы (II) можно изготавливать по следующей схеме.

Схема 3



в которой определения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m и L^2 приведены выше и P^1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил. Альтернативно, если P^1 является H, тогда этап (ii) не требуется.

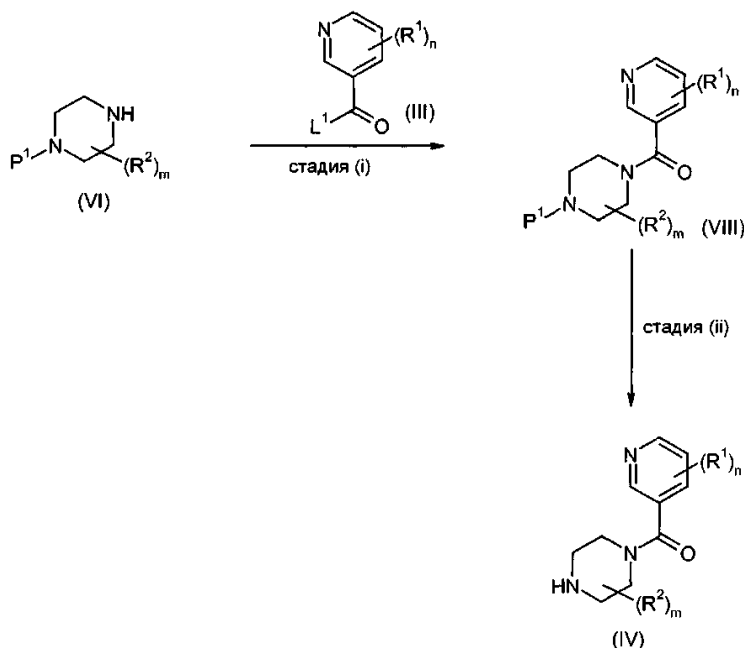
Стадия (i) обычно включает взаимодействие соединения формулы (V) и (VI) в подходящем растворителе, таком как дихлорметан ДХМ или MeCN, в присутствии основания (например, триэтиламина, диизопропилэтиламина, или DIPEA) при температуре от 0°C до температуры окружающей среды (например, при температуре окружающей среды). Альтернативно, этап (i) обычно можно осуществлять с использованием подходящего основания в качестве растворителя, например пиридина, или этап (i) также можно проводить в смеси растворителей тетрагидрофурана ТГФ и воды, используя подходящее основание, например гидроксид натрия.

Стадия (ii) обычно включает снятие защиты. Например, если P^1 является трет-бутоксикарбонил, этап (ii) будет обычно содержать обработку кислотой, например соляной или трифторуксусной кислотой,

в растворителе (таком как 1,4-диоксан, дихлорметан или смесь метанола и 1,4-диоксана).

Соединения формулы (IV) можно получить согласно схеме 4.

Схема 4



в которой определения R^2 , m , R^1 , n и P^1 приведены выше.

Стадия (i) обычно включает взаимодействие соединения формулы (VI) с соединением формулы (III) в подходящем растворителе (таком как MeCN, ТГФ, ДМФ или ДХМ) в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, диизопропилэтиламина, или DIPEA) при температуре от 0°C до температуры окружающей среды (например, при температуре окружающей среды).

Стадия (ii) обычно включает снятие защиты, которую можно проводить аналогичным образом, как на вышеупомянутом этапе (ii).

Соединения формул (III), (V) и (VI) представляют собой коммерчески доступные соединения или их можно изготавливать известными способами.

Соединения, способные блокировать кальциевые каналы $Ca_v2.2$, могут быть полезными для лечения или профилактики боли, включающей острую боль, хроническую боль, хроническую суставную боль, скелетно-мышечную боль, нейропатическую боль, воспалительную боль, висцеральную боль, боль, связанную с раком, боль, связанную с мигренью, головную боль напряжения и кластерные головные боли, боль, связанную с функциональными нарушениями кишечника, боль в нижнем отделе спины и боль в шее, боль, связанную с растяжениями связок и сухожилий, симпатически поддерживаемую боль; миозит, боль, связанную с гриппом или другими вирусными инфекциями, например с простудой, боль, связанную с ревматической атакой, боль, связанную с ишемией миокарда, послеоперационную боль, боль при химиотерапии рака, головную боль, зубную боль и дисменорею.

Состояния "хронической суставной боли" включают ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный спондилит, подагрический артрит и ювенильный артрит.

"Боль, связанная с функциональными расстройствами кишечника" включает диспепсию неязвенного происхождения, некардиогенную боль в груди и синдром раздраженного кишечника.

Синдромы "нейропатической боли" включают диабетическую невропатию, ишиалгию, неспецифическую боль в пояснице, невралгию тройничного нерва, боль при рассеянном склерозе, фибромиалгию, невропатию, связанную с ВИЧ, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва и боль, обусловленную физической травмой, ампутацией, синдром фантомной боли, боль, обусловленную операцией на позвоночнике, раком, состояниями интоксикации или хронического воспаления. Дополнительно, состояния нейропатической боли включают боль, связанную с обычными неболевыми ощущениями, такими как "покалывания" (парестезии и дизестезии), повышенную чувствительность к прикосновению (гиперестезия), болезненное ощущение после безвредного раздражения (динамическая, статическая, тепловая или холодная аллодиния), повышенную чувствительность к вредным раздражителям (тепловая, холодная, механическая гипералгезия), продолжительные болевые ощущения после удаления раздражителя (гиперпатия) или отсутствие или дефицит селективных сенсорных проводящих путей (гипоалгезия).

Другие состояния, которые потенциально можно лечить соединениями, указанными в первом-третьем аспектах, включают нейродегенеративные болезни и нейродегенерацию, посттравматическую нейродегенерацию, тиннитус, состояния зависимости от средства, вызывающего зависимость, такого как опиоиды (например, морфин), депрессанты ЦНС (например, этанол), психостимуляторы (например, ко-

каин) и никотин.

Нейродегенеративные болезни включают деменцию, в частности дегенеративную деменцию (включающую сенильную деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона и болезнь Крейтцфельда-Якоба, боковой амиотрофический склероз, болезнь моторных нейронов); сосудистую деменцию (включающую мультиинфарктную деменцию); а также деменцию, связанную с поражением интракраниального пространства; травму; инфекции и связанные с ними состояния (включающие ВИЧ-инфекцию, менингит и опоясывающий лишай); нарушение метаболизма; воздействие токсинов; кислородное голодание и дефицит витаминов и умеренные когнитивные нарушения, связанные с возрастом, в частности возрастное нарушение памяти.

Соединения, указанные в аспектах от первого до третьего, также могут быть полезными для нейропротекции и для лечения или профилактики нейродегенерации после травмы, такой как удар, остановка сердца, легочное шунтирование, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга или подобное.

Другое состояние, которое потенциально можно лечить соединением, указанным в первом-третьем аспектах, представляет собой спастичность или мышечную гипертоничность.

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" относится к симптоматическому лечению, и используемый термин "профилактика" означает предотвращение симптомов у субъекта, уже пораженного патологией, или предотвращение повторения симптомов у пораженного патологией субъекта, без ограничений до полного предотвращения поражения.

Для применения соединения, указанного в первом-третьем аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или профилактики у людей и других млекопитающих рецептуру соединения в виде фармацевтической композиции обычно создают согласно стандартной фармацевтической практике. Для терапевтического применения соединения, указанного в первом-третьем аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли рецептуру соединений в виде фармацевтической композиции обычно формулируют согласно стандартной фармацевтической практике. Указанное в первом-третьем аспектах соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяемые для лечения или профилактики боли, можно использовать в комбинации с другими лекарствами, которые известны как полезные для лечения или профилактики боли нейропатического происхождения, включающей невралгии, невриты и боль в пояснице, и боли воспалительного происхождения, включающей остеоартрит, ревматоидный артрит, острую воспалительную боль, боль в пояснице и мигрень. Такие терапевтические средства включают в качестве указанного соединения ингибиторы ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2), такие как целекоксиб, деракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, ЦОГ-189 или 2-(4-этоксифенил)-3-(4-метансульфонилфенил)пиразоло[1,5-b]пиридазин (WO 99/012930); ингибиторы 5-липоксигеназы; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства), такие как диклофенак, индометацин, набуметон или ибупрофен; бисфосфонаты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов; DMARD (болезнь-модифицирующие противоревматические лекарственные средства), такие как метотрексат; агонисты A1-аденозиновых рецепторов; блокаторы натриевых каналов, такие как ламотригин; модуляторы NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспарат-рецепторов), такие как антагонисты глициновых рецепторов или мепантин; лиганды для $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов, такие как габапентин, прегабалин и солзира; трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин; нейростабилизирующие противосудорожные лекарственные средства; ингибиторы холинэстеразы, такие как галантамин; моноаминергические ингибиторы захвата, такие как венлафаксин; опиоидные анальгетики; локальные анестетики; агонисты 5-HT₁, такие как триптаны, например, соединения суматриптан, наратриптан, золмитриптан, элетриптан, фроватриптан, алмотриптан или ризатриптан; модуляторы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nACh); модуляторы глутаматных рецепторов, соединения, представляющие собой модуляторы подтипа NR₂B; лиганды рецептора EP₄; лиганды рецептора EP₂; лиганды рецептора EP₃; агонисты EP₄ и агонисты EP₂; антагонисты EP₄; антагонисты EP₂ и антагонисты EP₃; лиганды каннабиноидного рецептора; лиганды брадикининового рецептора; лиганды ваниллоидного рецептора или транзитного рецепторного потенциала (TRP) и лиганды пуринергических рецепторов, включающие антагонисты P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ или P2X_{4/7}; активаторы каналов KCNQ/Kv7, такие как ретигабин; дополнительные ингибиторы ЦОГ-2 раскрыты в патентах США № 5474995, US 5633272; US 5466823, US 6310099 и US 6291523 и в WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 и WO 02/18374.

Применяемое для лечения или профилактики болезни Альцгеймера соединение, указанное в первом-третьем аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться в комбинации с другими лекарствами, которые полезны в качестве болезнь-модифицирующих препаратов или для симптоматического лечения болезни Альцгеймера.

Подходящие примеры таких других терапевтических средств могут представлять собой средства, известные в качестве модификаторов холинергической передачи, такие как антагонисты 5-HT_{1A} (например, лекозотан), антагонисты 5-HT₆, агонисты M1-мускариновых рецепторов, антагонисты M2 мускариновых рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, тетрагидроаминоакридин, донепезил или ривастигмин), или аллостерические модуляторы, агонисты никотиновых рецепторов или аллостери-

ческие модуляторы, симптоматические агенты, такие как антагонисты 5-HT₆ рецепторов, например SB742457, антагонисты H3 рецепторов, например GSK189254 и GSK239512, агонист 5-HT₄ рецептора, агонисты PPAR, также антагонисты или модуляторы NMDA рецепторов, также болезнь-модифицирующие препараты, такие как ингибиторы β- или γ-секретазы (например, R-флурбипрофен), также положительные модуляторы AMPA-рецепторов и ингибиторы транспортеров обратного захвата глицина.

Если соединение согласно первому-третьему аспектам или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с другим терапевтическим средством, эти соединения можно вводить или последовательно, или одновременно любым удобным путем.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения, которую можно изготавливать путем смешивания, для чего подходит температура окружающей среды и атмосферное давление, обычно адаптирована для перорального, парентерального или ректального введения и также может быть представлена в виде таблеток, капсул, пероральных жидких препаратов, порошков, гранул, пастилок, восстанавливаемых порошков, растворов или суспензий для инъекций или инфузий или в виде суппозитория. Предпочтительными обычно являются перорально вводимые композиции.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут представлять собой монолитную лекарственную форму и могут содержать общепринятые вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, наполнители, таблетующие лубриканты, дезинтегрирующие вещества и приемлемые увлажняющие агенты. Таблетки можно покрывать согласно способам, общеизвестным в обычной фармацевтической практике.

Пероральные жидкие препараты могут быть в виде, например, водной или масляной суспензии, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут представлять собой сухой продукт для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать общепринятые добавки, например суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые могут включать съедобные масла), консерванты и, если желательно, общепринятые ароматизаторы или красители.

Жидкие лекарственные формы для парентерального введения изготавливают, используя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и стерильный носитель. Соединение, в зависимости от носителя и применяемой концентрации, можно или суспендировать, или растворять в носителе. Для приготовления раствора для инъекций соединение можно растворять и стерилизовать фильтрованием перед наполнением в подходящий флакон или ампулу и герметизацией. Полезным является растворение в носителе адъювантов, таких как местные анестетики, консерванты и буферные агенты. Для повышения стабильности после наполнения флакона композицией ее можно замораживать и удалять воду в вакууме. Парентеральные суспензии изготавливают, по существу, таким же образом, за исключением того, что соединение суспендируют в носителе вместо растворения, и путем фильтрации нельзя достигнуть стерилизации. Перед суспендированием в стерильном носителе соединение можно стерилизовать воздействием этиленоксида. Преимущество дает включение в композицию сурфактанта или увлажняющего агента для облегчения равномерного распределения соединения.

Активный материал в композиции может содержаться в количестве от 0,1 до 99 мас.%, предпочтительно от 10 до 60 мас.% в зависимости от способа введения. Доза соединения, указанного в первом-четвертом аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, используемая для лечения или профилактики вышеупомянутых нарушений, будет варьировать в обычном порядке в зависимости от тяжести заболевания, веса больного и других подобных факторов. Вместе с тем, в качестве общих указаний подходящими монолитными дозами могут быть дозы от 0,05 до 1000 мг, более подходящими от 1,0 до 200 мг, и такие монолитные дозы можно вводить более одного раза в день, например два или три раза в день. Такое лечение можно продолжать в течение многих недель, месяцев, лет или даже в течение жизни.

Дополнительным аспектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая от 0,05 до 1000 мг соединения, указанного в первом-четвертом аспектах, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в количестве от 0 до 3 г, более применимо от 0 до 2 г.

Все публикации, включающие без ограничения патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем описании, включены в него путем ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была бы конкретно и отдельно предназначена для включения в изобретение путем ссылки, как изложенная.

Сокращения:

Ar - аргон;

водн. - водный;

dba - дибензилиденацетон;

ДХМ - дихлорметан;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

ДМФ - N,N-диметилформамид;

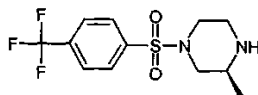
ДМСО - диметилсульфоксид;

DPPF - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;
 EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид;
 EtOAc - этилацетат;
 HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат;
 HBTU - O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурионийгексафторфосфат;
 НОВТ - гидроксibenзотриазол;
 iHex - изогексан;
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 МС - масс-спектрометрия;
 MeCN - ацетонитрил;
 MDAP - масс-направленная автоматизированная препаративная жидкостная хроматография;
 MeOH - метанол;
 КТ - комнатная температура;
 нас. - насыщенный;
 SCX - сильная катионообменная хроматография;
 SPE - экстракция твердой фазы;
 SP4 - автоматизированная система очистки Biotage-SP4®;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 Pd₂(dba)₃ - трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0);
 Pd(PPh₃)₄ - тетракис-(трифенилфосфин)палладий;
 ч - час(ы);
 мин - минута(ы);
 Вос - трет-бутоксикарбонил;
 PdCl₂(dppf)₃ - (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II);
 API-ES - ионизация электрораспылением при атмосферном давлении.

Примеры

В следующих далее методиках после каждого исходного материала обычно приведена ссылка на промежуточный продукт. Для квалифицированного химика это служит просто вспомогательной ссылкой. Исходный материал может необязательно быть приготовлен из упомянутой партии.

Описание 1. (3S)-3-Метил-1-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин



К раствору 1,1-диметилэтил (2S)-2-метил-1-пиперазинкарбоксилата (5,00 г, 25,0 ммоль, фирма-поставщик Small Molecules Inc.) в ДХМ (200 мл) добавляли DIPEA (11,4 мл, 65,5 ммоль) и 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (5,68 г, 23,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. ДХМ (200 мл) добавляли в реакционную смесь, которую переносили в делительную воронку. Раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл, дважды) и затем дистиллированной водой (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, который удаляли фильтрацией, и фильтрат выпаривали досуха на роторном испарителе с получением 8,90 г белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли несколько капель воды, затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После этого дополнительно добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния в вакууме, остаток растворяли в MeOH и загружали в колонку SCX (Biotage). Колонку промывали с MeOH (2 объема колонки) и продукт элюировали 1 М аммиаком в MeOH. ЖХ-МС показывала большое количество желательного продукта, присутствующего в промывочном MeOH, поэтому его выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и экстрагировали с помощью 2 М водной HCl (50 мл). Водный слой ошелачивали 2 М водным раствором NaOH, пока уровень pH не становился выше 7, и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой выпаривали досуха на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,34 г).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ м.д. 1,36 (д, J=6,6 Гц, 3H), 2,62-2,73 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 1H), 3,19-3,29 (м, 1H), 3,45-3,54 (м, 2H), 3,80-3,95 (м, 2H), 7,95 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,3 Гц, 2H).

Описание 1a. Альтернативный синтез (3S)-3-метил-1-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}-пиперазина.

(2S)-2-Метилпиперазин (15 г, 150 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли гидроксид натрия (150 мл, 449 ммоль), затем по капле добавляли 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (40 г, 164 ммоль) (растворенный в 200 мл ТГФ) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. После этого добавляли 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид

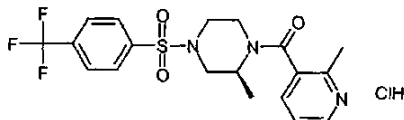
(0,06 экв., 2,2 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разводили ДХМ (500 мл) и водой (500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Фазы разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (1000 мл), затем органические фазы выпаривали при пониженном давлении. Остаток поглощали 1 М HCl (500 мл) и промывали ДХМ, чтобы экстрагировать примеси. Водную фазу ошелащивали до уровня pH 9 с помощью 3 М NaOH, экстрагировали ДХМ (3×500 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ перед удалением растворителя при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (30 г).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,06 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,94 (т, J=10,4 Гц, 1H), (тд, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 2,88-3,07 (м, 3H), 3,66 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 2H).

Пример 1.

(2S)-2-Метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]пиперазин гидрохлорид



К раствору (3S)-3-метил-1-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]пиперазина (описание 1) (100 мг, 0,324 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-метил-3-пиридинкарбовоную кислоту (44,5 мг, 0,324 ммоль), НОВТ·Н₂O (49,7 мг, 0,324 ммоль) и НАТУ (123 мг, 0,324 ммоль). В конце добавляли DIPEA (0,170 мл, 0,973 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли выпариванием, и очистка МДАР приводила к получению указанного в заголовке соединения в виде соли муравьиной кислоты. Соль муравьиной кислоты суспендировали в насыщенном водном бикарбонате натрия и свободное основание экстрагировали в ДХМ. Выпаривание приводило к получению свободного основания в виде светло-желтого масла. Это масло обрабатывали эфирной 1 М HCl с получением указанного в заголовке соединения (118 мг) в виде порошкообразного крема.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (ЯМР свободного основания; смесь ротамеров) δ м.д. 1,28-1,53 (м, 3H), 1,98 (ушир.с, 1H), 2,16-2,64 (м, 4H), 3,17-3,33 (м, 1H), 3,38-3,98 (м, 3H), 4,61-4,75 (м, 0,5H), 4,99-5,15 (м, 0,5H), 7,10-7,23 (м, 1H), 7,31-7,52 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,87 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,47-8,59 (м, 1H).

Альтернативный синтез (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]пиперазина.

Пример 1a.

(3S)-3-Метил-1-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]пиперазин (может быть подготовлен согласно описанию 1 или 1a) (30 г, 97 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) перед добавлением по капле 3 М гидроксида натрия (97 мл, 292 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Порциями добавляли 2-метил-3-пиридинкарбонилхлорид (26,2 г, 136 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Из смеси удаляли ТГФ при пониженном давлении и полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (39,9 г).

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺;

ЯМР показывает смесь ротамеров:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,33-1,50 (м, 3H), 2,20-2,62 (м, 5H), 3,27 (м, 1H), 3,45-3,97 (м, 3H), 4,70-5,10 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,56 (м, 1H).

Пример 1b.

(2S)-2-Метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]пиперазин (может быть приготовлен согласно описанию примера 1 или 1a) (39,9 г, 93 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (500 мл). По капле добавляли 1,0 М HCl в эфире (103 мл, 103 ммоль) (твердое вещество получено из раствора) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Белое твердое вещество восстанавливали фильтрацией и высушивали в вакууме при 70°C в течение 36 ч с получением указанного в заголовке соединения (41,48 г) в виде хлористо-водородной соли.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺;

ЯМР показывает смесь ротамеров:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 1,19-1,34 (м, 3H), 2,36-2,69 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,34-3,47 (м, 1H), 3,49-3,63 (м, 1H), 3,65-3,84 (м, 1H), 4,44-4,85 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,88-8,21 (м, 1H), 8,68-8,73 (м, 1H).

Фармакологические данные.

Соединения настоящего изобретения можно тестировать на их биологическую активность *in vitro* в анализах $hCa_v2.2$ согласно следующим исследованиям.

Способы.

Цитобиология.

Были созданы устойчивые клеточные линии, экспрессирующие человеческую субъединицу $Ca_v2.2$ α (α_{1B}), наряду с человеческими вспомогательными субъединицами $\beta 3$ и $\alpha 2\delta 1$, и затем последовательно трансфицировали и выбирали клетки человеческой эмбриональной почки (HEK293). Клетки HEK293 культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко/в среде F12 (Invitrogen, кат. № 041-95750V), содержащей 10% эмбриональную бычью сыворотку, с добавлением L-глутамина (2 мМ; Invitrogen, кат. № 25030-024) и неосновных аминокислот (5%; Invitrogen, кат. № 11140-035). Вначале клетки HEK293 трансфицировали двумя плазмидными векторами для экспрессии субъединицы $hCa_v2.2$ α (pCIN5- $hCa_v2.2$, которая несет маркер устойчивости к неомицину) и субъединицы hCa_v $\beta 3$ (pCIN- hCa_v $\beta 3$, которая несет маркер устойчивости к гигромицину). Выделяли клональные клеточные линии с последующей селекцией в среде с добавлением 0,4 мг/мл генетина G418 (Invitrogen, кат. № 10131-027) и 0,1 мг/мл гигромицина (Invitrogen, кат. № 10687-010). Эти клональные клеточные линии оценивали по текущей экспрессии, опосредованной $Ca_v2.2$ $\alpha/\beta 3$, с применением электрофизиологической технологии планарной матрицы IonWorks (описанной ниже). Определяли клональную линию, которая проявляла приемлемый уровень текущей экспрессии функционального $Ca_v2.2$ $\alpha/\beta 3$. Эту клеточную линию трансфицировали плазмидным вектором для экспрессии человеческой субъединицы $\alpha 2\delta 1$ (pCIP- $\alpha 2\delta 1$, которая несет маркер устойчивости к пуромицину), выделяли клональные клеточные линии с последующей селекцией в среде, содержащей 0,62 мг/мл пуромицина (Sigma, кат. № P-7255), в дополнение к 0,4 мг/мл генетина G418 и 0,1 мг/мл гигромицина. Были идентифицированы несколько клеточных линий, которые показывали надежные уровни текущей экспрессии, опосредованной $Ca_v2.2$ $\alpha/\beta 3/\alpha 2\delta 1$, и одну из них отобрали для анализа профиля соединений. Экспрессию всех трех субъединиц в указанной клеточной линии поддерживали непрерывно путем включения в нее G418 (0,4 мг/мл), гигромицина (0,1 мг/мл) и пуромицина (0,62 мг/мл). Клетки находились при 37°C в увлажненной среде, содержащей 5% CO_2 в воздухе. Клетки доставали из культуральных флаконов T175 для пассажа и сбора с использованием TrpLE (Invitrogen, кат. № 12604-013).

Подготовка клеток.

Клетки выращивали до конфлюентности 30-60% во флаконах T175 и сохраняли при 30°C в течение 24 ч перед считыванием данных. Клетки поднимали посредством удаления ростовой среды, промывали фосфатно-буферным раствором (ФБР), не содержащим Ca^{2+} (Invitrogen, кат. № 14190-094) и инкубировали с 3 мл подогретого (37°C) TrpLE (Invitrogen, кат. № 12604-013) в течение 6 мин. Снятые клетки суспендировали в 10 мл внеклеточного буфера. Клеточную суспензию затем помещали в пробирку объемом 15 мл и центрифугировали в течение 2 мин при 700 об/мин. После центрифугирования удаляли супернатант и клеточный дебрис ресуспендировали в 4,5 мл внеклеточного раствора.

Электрофизиология.

Потоки регистрировали при комнатной температуре (21-23°C) с применением электрофизиологической технологии планарной матрицы IonWorks (Molecular Devices Corp.). Протоколы возбуждения и получение и накопление осуществляли с использованием микрокомпьютера (Dell Pentium 4). Для определения сопротивления отверстия плоским электродом (Rp) на каждое отверстие в течение 160 мс воздействовали разностью потенциалов 10 мВ. Эти измерения проводили перед добавлением клеток. После добавления клеток проводили тест на герметичность перед введением антибиотика (амфотерицина), чтобы достичь внутриклеточного доступа. Вычитание утечек проводили во всех экспериментах с помощью 160 мс гиперполяризующего (10 мВ) подготовительного импульса 200 мс перед тестовым импульсом, чтобы измерить проводимость утечки. В течение 20 мс воздействовали тестовыми импульсами с шагом изменения от исходного потенциала (V_H) -90 до 10 мВ и повторяли воздействие 10 раз с частотой 10 Гц. Во всех экспериментах протокол тестовых импульсов выполняли при отсутствии соединения (предварительное считывание) и в присутствии соединения (постсчитывание).

Пред- и постсчитывание были разделены посредством добавления соединения с последующим инкубированием в течение 3-3,5 мин.

Растворы и лекарственные средства.

Внутриклеточный раствор содержал следующее (в мМ): K-глюконат - 120, KCl - 20, $MgCl_2$ - 5, EGTA - 5, HEPES - 10, с уровнем pH, регулируемым до 7,3. Амфотерицин был приготовлен в виде стокового раствора 30 мг/мл, который разводили до конечной рабочей концентрации во внутриклеточном буферном растворе 0,2 мг/мл. Внеклеточный раствор содержал следующее (в мМ): Na-глюконат - 120, NaCl - 20, $MgCl_2$ - 1, HEPES - 10, $BaCl_2$ - 5, уровень pH регулировали до 7,4.

Соединения приготавливали в ДМСО в виде 10 мМ стоковых растворов и затем осуществляли последовательные разведения 1:3. В итоге соединения во внешнем растворе разводили 1:100, что давало конечную концентрацию ДМСО 1%.

Анализ данных.

Данные анализировали и фильтровали, используя сопротивление печати ($>40 \text{ M}\Omega$), уменьшение сопротивления ($>35\%$) и пиковую амплитуду тока ($>200 \text{ пА}$) в отсутствие соединения, чтобы устранить от дальнейшего анализа неподходящие клетки. Применяли парные сравнения между данными перед добавлением соединения и после добавления соединения, чтобы определить ингибирующий эффект каждого соединения. Концентрации соединений, необходимые для подавления 50% тока, вызываемого первым деполяризующим импульсом (тоник(tonic) pIC_{50}), были определены, применяя уравнения Хилла к данным зависимости от концентрации. Дополнительно, определяли зависимость от использования ингибирующие свойства соединений с помощью оценки эффекта соединений на 10-й деполяризующий импульс по сравнению с их эффектом на первый импульс. Отношение эффекта 10- и 1-го импульсов определяли в отсутствие и в присутствии лекарственного средства и рассчитывали % подавления зависимости от использования. Подбор данных осуществляли с применением того же уравнения, что и для расчета тоник pIC_{50} , и определяли концентрацию, дающую 30% подавление (зависимое от использования pUD_{30}).

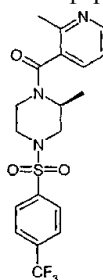
Соединения примера 1 тестировали в анализе $\text{hCa}_v2.2$, и они показывали следующие значения pUD_{30} и pIC_{50} . Соединения тестировали в форме, которая соответствует их описанию в примерах. Все тестированные соединения анализировали один или более раз (до 11 раз). Между тестами могли возникнуть изменения значений pUD_{30} и pIC_{50} .

Соединения примера 1 показывали значение pUD_{30} 5,5 или более чем 5,5.

Соединения примера 1 показывали среднее значение pIC_{50} 4,5 или менее чем 4,5.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин или его фармацевтически приемлемую соль формулы



2. Соединение по п.1, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин или (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин гидрохлорид.

3. Соединение по п.1 или 2, которое представляет собой (2S)-2-метил-1-[(2-метил-3-пиридирил)карбонил]-4-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}пиперазин.

4. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения боли, содержащая (а) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3 и (б) фармацевтически приемлемый наполнитель.

5. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 для лечения боли.

6. Применение по п.5, где указанная боль включает острую боль, хроническую боль, хроническую суставную боль, скелетно-мышечную боль, нейропатическую боль, воспалительную боль, висцеральную боль, боль, связанную с раком, боль, связанную с мигренью, головную боль напряжения и кластерные головные боли, боль, связанную с функциональными нарушениями кишечника, боль в нижнем отделе спины и боль в шее, боль, связанную с растяжениями связок и сухожилий, симпатически поддерживаемую боль; миозит, боль, связанную с гриппом или другими вирусными инфекциями, например с простудой, боль, связанную с ревматической атакой, боль, связанную с ишемией миокарда, послеоперационную боль, боль при химиотерапии рака, головную боль, зубную боль и дисменорею.

7. Применение по п.6, где указанная боль представляет собой нейропатическую боль.

8. Применение по п.6, где указанная боль представляет собой боль в нижнем отделе спины и боль в шее.

9. Применение по п.5 или 6, где указанная боль представляет собой воспалительную боль или хроническую суставную боль, включающую ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный спондилит, подагрический артрит и ювенильный артрит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2