

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016302

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.04.30

(21) Номер заявки
200870091

(22) Дата подачи заявки
2006.12.19

(51) Int. Cl. A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ СНЯТИЯ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕНЗОКОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СУЛЬФАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (ВАРИАНТЫ)

(31) 60/751,686; 60/773,812; 11/612,071
(32) 2005.12.19; 2006.02.15; 2006.12.18
(33) US
(43) 2009.12.30
(86) PCT/US2006/048539
(87) WO 2007/075752 2007.07.05
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.
(BE)

(72) Изобретатель:
Смит-Свинтоски Вирджиния Л.,
Рейтц Аллен Б. (US)

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

(56) MARYANOFF B.E. ET AL.: "Comparison of Sulfamate and Sulfamide Groups for the Inhibition of Carbonic Anhydrase-II by Using Topiramate as a Structural Platform". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 6, 13 December, 2004 (2004-12-13), pages 1941-1947, XP002345002, ISSN: 0022-2623, the whole document
WO-A-9815270
WO-A-2006007435

(57) Настоящее изобретение относится к способам снятия боли, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества одного или более новых бензоконденсированных гетероциклических сульфамидных производных формул (I) и (II), описанных в данном изобретении. Настоящее изобретение также относится к способу снятия боли, включающему совместную терапию обезболивающим средством и соединением формул (I) или (II), описанными в данном изобретении.

B1

016302

016302

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на применение бензоконденсированных гетероциклических сульфамидных производных для снятия острых, хронических, воспалительных и/или невропатических болей.

Уровень техники

Боль обычно определяется как неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или потенциальным повреждением ткани (Wileman L., Advances in pain management, Scrip Report, 2000).

Острая боль представляет собой физиологический ответ на неблагоприятный химический, тепловой или механический стимул, который может быть связан с хирургией, травмой или острой болезнью. Указанные состояния включают, без ограничения, постоперативную боль, спортивные травмы, синдром запястного канала, ожоги, скелетно-мышечные растяжения и напряжения, мышечно-сухожильное напряжение, шейно-плечевые болевые синдромы, диспепсию, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, почечнокаменную колику, боль в желчном пузыре, желчекаменную колику, дисменорею, эндометриоз, родовую боль, ревматологическую боль, головную боль или зубную боль.

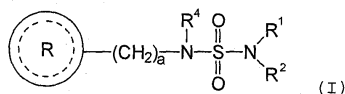
Хроническая боль представляет собой болезненное состояние за пределами обычной травмы или обычной причины заболевания и может являться последствием воспаления или тяжелых, прогрессирующих, болезненных стадий заболевания. Различные типы хронической боли включают, помимо прочих, головную боль, мигрень, невралгию тройничного нерва, синдром височно-нижнечелюстного сустава, фибромиалгический синдром, остеоартрит, ревматоидный артрит, боль в костях при остеоартрите, остеопорозе, метастазах в кости или боль неизвестного происхождения, подагру, фиброзит, миофасциальную боль, компрессионные синдромы верхней апертуры грудной клетки, боль в верхнем отделе позвоночника или боль в нижнем отделе позвоночника (где боли в позвоночнике возникают в результате системного, регионарного или первичного заболевания позвоночника (радикулопатии)), тазовую боль, сердечную грудную боль, несердечную грудную боль, боль, связанную с повреждением спинного мозга, центральную постинсультную боль, боль при раке, боль при СПИДе, боль при серповидноклеточной анемии или гериатрическую боль.

Невропатическая боль определяется как боль, вызванная aberrantным соматосенсорным процессингом в периферической или центральной нервной системе, и включает болезненную диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, постинсультную боль, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с невропатиями, например при идиопатической или посттравматической невропатии и мононеврите, ВИЧ-ассоциированную невропатическую боль, невропатическую боль, связанную с раком, невропатическую боль, связанную с запястным каналом, боль, связанную с повреждением спинного мозга, комплексный регионарный болевой синдром, невропатическую боль, связанную с фибромиалгией, поясничную и шейную боль, рефлекторную симпатическую дистрофию, фантомный болевой синдром и другие болевые синдромы, связанные с хроническими и ослабленными состояниями.

В данной области техники сохраняется потребность в обеспечении эффективного лечения боли.

Сущность изобретения

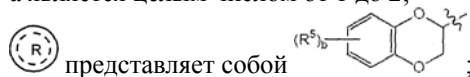
Настоящее изобретение относится к способу снятия боли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

a является целым числом от 1 до 2;

R представляет собой  ;

b является целым числом от 0 до 4;

c является целым числом от 0 до 2;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

Примером изобретения является способ снятия боли, где боль выбрана из группы, состоящей из острой боли или хронической боли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

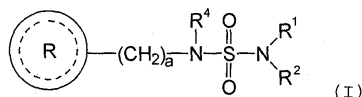
Также примером изобретения является способ снятия боли, где боль представляет собой воспалительную боль, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Также примером изобретения является способ снятия боли, где боль представляет собой невропатическую боль, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Настоящее изобретение также относится к способам снятия боли, включающим одновременное введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одного обезболивающего агента и соединения формулы (I), как описано в данном изобретении.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу снятия боли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где , a, R¹, R² и R⁴ определены выше.

Настоящее изобретение также относится к способам снятия боли, включающим совместную терапию по меньшей мере с одним обезболивающим агентом и соединением формулы (I) или (II), как описано в данном изобретении.

Используемый в данном описании термин "боль" должен включать острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль (предпочтительно диабетическую невропатию). Кроме того, боль может быть центрально-опосредованной, периферически-опосредованной, вызванной повреждением структурной ткани, вызванной повреждением мягкой ткани или вызванной прогрессирующей болезнью. Любая центрально-опосредованная, периферически-опосредованная, вызванная повреждением структурной ткани, вызванная повреждением мягкой ткани или вызванная прогрессирующей болезнью боль может быть острой или хронической.

Если не указано иное, используемая в данном описании "боль" должна включать воспалительную боль, центрально-опосредованную боль, периферически-опосредованную боль, висцеральную боль, структурную боль, боль при раке, боль, связанную с повреждением мягкой ткани, боль, связанную с прогрессирующей болезнью, невропатическую боль, острую боль при тяжелом ранении, острую боль при травме, острую боль при хирургической операции, головную боль, зубную боль, боль в спине (предпочтительно в нижних отделах позвоночника), хроническую боль при невропатических состояниях и хроническую боль при постинсультных состояниях.

В варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ снятия боли, где боль является острой болью. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ снятия боли, где боль является хронической болью. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ снятия боли, где боль является невропатической болью, более предпочтительно диабетической невропатией. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ снятия боли, где боль является воспалительной болью.

В одном из вариантов осуществления боль выбрана из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, фибромиалгии, головной боли, зубной боли, ожога, солнечного ожога, укуса животных (такого как укус собаки, укус кошки, укус змеи, укус паука, укус насекомого и т.п.), неврогенного мочевого пузыря, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интерстициального цистита, ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, мукозита, энтерита, целлюлита, каузалгии, неврита седалищного нерва, невралгии нижнечелюстного сустава, периферического неврита, полиневрита, фантомной боли, фантомной боли в ампутированных конечностях, постоперационной непроходимости кишечника, холецистита, болевого синдрома после мамэктомии, невропатической боли ротовой полости, боли Шарко, симпатической рефлекторной дистрофии, синдрома Гийена-Барре, невралгии латерального кожного нерва бедра, синдрома жжения полости рта, постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, периферической невропатии, двусторонней периферической невропатии, диабетической невропатии, постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, оптических невритов, постлихорадочного неврита, мигрирующего неврита, сегментарного неврита, неврита Гомбо, нейронита, шейно-плечевой невралгии, черепной невралгии, коленной невралгии, невралгии языкоглоточного нерва, мигренозной невралгии, идиопатической невралгии, межреберной невралгии, грудной невралгии, Мортонской метатарзальной невралгии, носоресничной невралгии, затылочной невралгии, ограниченного болезненного отека кожи, невралгии Сладера, невралгии крылонебного узла, надглазничной невралгии, невралгии видиана, воспалительной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, родового акта, родов, менструальных болей, рака, боли в спине, боли в нижних отделах позвоночника и боли при синдроме запястного канала.

Острая боль включает боль, вызванную тяжелым ранением, травмой, болезнью или хирургической операцией (например, операцией со вскрытием грудной клетки (включая операцию на открытом сердце или шунтирование)). Острая боль также включает, без ограничения, головную боль, постоперационную боль, почечнокаменную колику, боль в желчном пузыре, желчекаменную колику, родовую боль, ревматологическую боль, зубную боль или боль, вызванную спортивно-медицинскими травмами, синдромом запястного канала, ожогами, скелетно-мышечными растяжениями и напряжениями, мышечно-сухожильным напряжением, боль при шейно-плечевых синдромах, диспепсию, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, дисменорею или эндометриоз.

Хроническая боль включает боль, вызванную воспалительным заболеванием, остеоартритом, ревматоидным артритом или являющуюся последствием заболевания, тяжелого ранения или травмы. Хроническая боль также включает, без ограничения, головную боль, боль в верхних отделах позвоночника или боль в нижних отделах позвоночника (выбранные из боли в спине, которая является следствием системного, регионарного или первичного заболевания позвоночника (выбранного из радикулопатии)), боль в костях (выбранную из боли в костях, обусловленной остеоартритом, остеопорозом, метастазами в костной ткани или неизвестного происхождения), тазовую боль, боль, связанную с повреждением спинного мозга, сердечную грудную боль, несердечную грудную боль, центральную постинсультную боль, миофасциальную боль, боль при раке, боль при СПИДе, боль при серповидноклеточной анемии, гериатрическую боль или боль, вызванную головной болью, мигренью, невралгией тройничного нерва, синдромом височно-нижнечелюстного сустава, фибромиалгический синдром, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагру, фиброзит или компрессионные синдромы верхней апертуры грудной клетки.

Невропатическая боль включает боль, являющуюся следствием хронических или ослабленных состояний или нарушений. Хронические или ослабленные состояния или нарушения, которые могут привести к невропатической боли, включают, помимо прочих, болезненную диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, постинсультную боль, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с невропатиями, например при идиопатической или посттравматической невропатии и мононеврите, ВИЧ-ассоциированную невропатическую боль, невропатическую боль, связанную с раком, невропатическую боль, связанную с запястным каналом, боль, связанную с повреждением спинного мозга, комплексный регионарный болевой синдром, невропатическую боль, связанную с фибромиалгией, поясничную и шейную боль, рефлекторную симпатическую дистрофию, фантомный болевой синдром и другие болевые синдромы, связанные с хроническими и ослабленными состояниями.

Используемый в данном описании термин "обезболивающий агент" должен означать любой фармацевтический агент, который обеспечивает облегчение боли и включает, без ограничения, опиоиды и их производные, нестероидные противовоспалительные агенты, Тайленол-подобные соединения, соединения-доноры NO, трамадол и трамадол-подобные соединения, а также антидепрессанты, такие как амитриптилин. Предпочтительно обезболивающий агент является трамадолом или тайленолом.

Подходящие примеры включают, без ограничения, ацетаминофен; альфентанила гидрохлорид; аминобензоат калия; аминобензоат натрия; анидоксим; анилеридин; анилеридина гидрохлорид; анилопама гидрохлорид; аниролак; антипирин; аспирин; беноксапрофен; бензидамина гидрохлорид; бицифадина гидрохлорид; брифентанила гидрохлорид; бромадолина малеат; бромфенак натрия; бупренорфина гидрохлорид; бутакетин; бутиксират; буторфанол; буторфанола тартрат; карбамазепин; карбаспирин кальция; карбифена гидрохлорид; карфентанила цитрат; ципрефадола сукцинат; цирамадол; цирамадола гидрохлорид; клониксерил; клониксин; кодеин; кодеина фосфат; кодеина сульфат; конорфона гидрохлорид; циклазопин; дексоксадрол гидрохлорид; декспемедолак; дезоцин; дифлюнизал; дигидрокодеина битартрат; димефадан; дипирон; докспикомина гидрохлорид; дриниден; энадолина гидрохлорид; эпиризол; эрготамин тартрат; этоксазена гидрохлорид; этофенамат; эвгенол; фенопрофен; фенопрофен кальция; фентанила цитрат; флоктафенин; флуфенизал; флюниксин; флюниксин меглюмин; флупиртина малеат; флупроквазон; флурадолина гидрохлорид; флурбипрофен; гидроморфона гидрохлорид; ибуфенак; индопрофен; кетазоцин; кеторфанол; кеторолака трометамин; летимида гидрохлорид; левометадила ацетат; левометадила ацетат гидрохлорид; левонантрадола гидрохлорид; леворфанола тартрат; лофемизола гидрохлорид; лофентанила оксалат; лорцинадол; ломоксикам; салицилат магния; мефенаминовая кислота; менабитана гидрохлорид; меперидина гидрохлорид; мептазинола гидрохлорид; метадола гидрохлорид; метадил ацетат; метофолин; метотримепразин; меткефамида ацетат; мимбана гидрохлорид; мирфентанила гидрохлорид; молиназон; морфина сульфат; моксазоцин; набитана гидрохлорид; налбуфина гидрохлорид; налмексона гидрохлорид; намоксират; нантрадола гидрохлорид; напроксен; напроксен натрия; напроксол; нефопама гидрохлорид; нексерицина гидрохлорид; норацимитадола гидрохлорид; окфентанила гидрохлорид; октазамид; олванил; оксеторона фумарат; оксикодон; оксикодона гидрохлорид; оксикодона терефталат; оксиморфона гидрохлорид; пемедолак; пентаморфон; пентазоцин; пентазоцина гидрохлорид; пентазоцина лактат; феназопиридина гидрохлорид; фенирамидола гидрохлорид; пиценанола гидрохлорид; пинадолин; пирфенидон; пироксикам оламин; правадолина малеат; продилидина гидрохлорид; профадола гидрохлорид; пропирама фумарат; пропоксифена гидрохлорид; пропоксифена напсилат; проксазол; проксазола цитрат; проксорфана тартрат; пирролифена гидрохлорид; ремифентанила

гидрохлорид; салколекс; салетамида малеат; салициламид; салицилат меглюмин; салсалат; салицилат натрия; спирадолина мезилат; суфентанил; суфентанила цитрат; талметацин; талнифлумат; талозалат; тазадолена сукцинат; тебуфелон; тетрадамин; тифурак натрия; тилидин гидрохлорид; тиопинак; тоназоцина мезилат; трамадола гидрохлорид; трефентанила гидрохлорид; троламин; верадолина гидрохлорид; верилопама гидрохлорид; волазоцин; ксорфанола мезилат; ксилазина гидрохлорид; зеназоцина мезилат; зомепирак натрия и зукапсаин.

Дополнительно анальгетик может являться комбинированным продуктом, включая, без ограничения, фиорицет (Novartis) или эсгик (Forests) или их дженерики (комбинацию ацетаминофена, буталбитала и кофеина), фиоринал или его дженерики (комбинацию аспирина, буталбитала и кофеина, Novartis), мигприв или его дженерики (комбинацию аспирина и метоклопрамида; Sanofi-Synthelabo), мидрин/мидрид или его дженерики (комбинацию ацетаминофена и дихлоралфеназона; Carnick), парамакс (Sanofi-Synthelabo) или мигренергон (Dolorgiet) или их дженерики (комбинацию парацетамол и метоклопрамида), викодин (Abbott) или его дженерики (комбинацию ацетаминофена и гидрокодона), стадол НС (буторфанол в форме назального спрея; Bristol-Myers Squibb), лонарид (Boehringer Ingelheim) или мигралав (Pfizer) или их дженерики (комбинацию парацетамол и кодеина) и т.п.

Используемый в данном описании термин "субъект" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом терапии, наблюдения или эксперимента.

Используемый в данном описании термин "терапевтически эффективное количество" обозначает то количество активного вещества или фармацевтического агента, которое проявляет биологический или лечебный ответ в системе тканей, животном или человеке, которое определяется исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом и включает облегчение симптомов заболевания или нарушения, подвергнутого терапии.

В случаях, когда настоящее изобретение направлено на совместную терапию или комбинированную терапию, включая введение одного или более соединений формулы (I) или формулы (II), а также одного или более обезболивающих агентов, "терапевтически эффективное количество" должно означать такую дозу комбинации агентов, взятых вместе, при которой общее воздействие обеспечивает желаемый биологический или лечебный эффект. Например, терапевтически эффективное количество при совместной терапии, включающее введение соединения формулы (I) или формулы (II) и по меньшей мере одного обезболивающего агента, является количеством соединения формулы (I) или формулы (II) и количеством обезболивающего агента, которые при одновременном или последовательном введении оказывают комбинированное действие, которое является терапевтически эффективным. Кроме того, специалист, квалифицированный в данной области техники, оценит, что в случае совместной терапии с терапевтически эффективным количеством, как в примере выше, количество соединения формулы (I) или формулы (II) и/или количество обезболивающего агента, введенные по отдельности, могут быть или могут не быть терапевтически эффективными.

Используемые в данном описании термины "совместная терапия" и "комбинированная терапия" должны означать лечение субъекта, нуждающегося в этом, осуществляемое посредством введения одного или более соединений формулы (I) или формулы (II) в комбинации с одним или более обезболивающими агентами, где соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) и обезболивающий агент (агенты) вводят любыми подходящими способами, одновременно, последовательно, раздельно или в одной фармацевтической композиции. Когда соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) и обезболивающий агент (агенты) вводят в раздельных лекарственных формах, число дозировок, которое вводят за день для каждого соединения, может быть одинаковым или различным. Соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) и обезболивающий агент (агенты) можно вводить одинаковыми или различными путями введения. Примеры подходящих способов введения включают, без ограничения, пероральный, внутривенный (в/в), внутримышечный (в/м), подкожный (п/к), трансдермальный и ректальный. Соединения можно также вводить непосредственно в нервную систему, включая, помимо прочего, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, интратекальный, интрацистеральный, интраспинальный и/или периспинальный пути введения при доставке с помощью интракраниальных или интравентрикулярных игл и/или катетеров с или без насосных устройств. Соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) и обезболивающий агент (агенты) можно вводить в одновременном или переменном режиме, в одно и то же или разное время в течение курса терапии, одновременно в раздельных или единых формах.

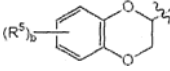
В варианте осуществления настоящего изобретения R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и метила. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый R^1 и R^2 представляет собой водород или каждый R^1 и R^2 представляет собой метил.

В варианте осуществления настоящего изобретения $-(CH_2)_a$ выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения $-(CH_2)_a$ представляет собой $-CH_2-$.

В варианте осуществления настоящего изобретения R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и метила, предпочтительно R^4 представляет собой водород.

В варианте осуществления настоящего изобретения a равно 1.

В варианте осуществления настоящего изобретения b является целым числом от 0 до 2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения c является целым числом от 0 до 2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения d является целым числом от 0 до 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения e является целым числом от 0 до 1. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения сумма b и c равна целому числу от 0 до 2, предпочтительно целому числу от 0 до 1. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения b является целым числом от 0 до 2, а c равно 0.

В варианте осуществления настоящего изобретения  представляет собой .

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения  выбран из группы, состоящей из 2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(бензо[1,3]диоксолила), 3-(3,4-дигидробензо[1,4]диоксепинила), 2-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинила), 2-(6-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(хроманила), 2-(5-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-хлоробензо[1,3]диоксолила), 2-(7-нитро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(5-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-бromo-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(8-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинила), 2-(2,3-дигидронафто[2,3-b][1,4]диоксинила) и 2-(4-метилбензо[1,3]диоксолила).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  выбран из группы, состоящей из 2-(бензо[1,3]диоксолила), 2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-бromo-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила) и 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  выбран из группы, состоящей из 2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила) и 2-(6-бromo-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила).

В варианте осуществления настоящего изобретения R^5 выбран из группы, состоящей из галогена и низшего алкила. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 выбран из хлора, фтора, брома и метила.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают варианты осуществления, в которых заместители, выбранные для одной или более переменных, определенных в данном описании (т.е. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y и A) независимо выбраны, чтобы быть любым индивидуальным заместителем или любой подгруппой заместителей, выбранных из полного списка, как определено в данном описании.

Типовые соединения по настоящему изобретению приведены в табл. 1. Дополнительные соединения по настоящему изобретению приведены в табл. 3. В табл. 1 и 2 колонка, озаглавленная "стерео", определяет стереоконфигурацию атома углерода в гетероцикле, присоединенного к связи, помеченной звездочкой. Когда какое-либо обозначение не приведено, соединение было получено в виде смеси стереоконфигураций. Когда приведено обозначение "R" или "S", стереоконфигурация была основана на энантимерно обогащенном стартовом материале.

Типовые соединения формулы (I)

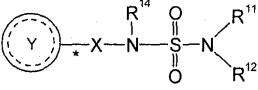
Таблица 1

$\text{R} \text{---} (\text{CH}_2)_a \text{---} \text{N}^{\text{R}^4} \text{---} \text{S}(\text{O})_2 \text{---} \text{N}^{\text{R}^1, \text{R}^2}$						
№	R	стерео	$(\text{CH}_2)_a$	NR^4	R^1	R^2
1	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)		CH_2	NH	H	H
2	2-(бензо[1,3]-диоксолил)		CH_2	NH	H	H
3	3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]-диоксепинил)		CH_2	NH	H	H
4	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
5	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	R	CH_2	NH	H	H
6	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)		CH_2	NH	метил	метил
7	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)		CH_2	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
9	2-(6-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
10	2-(хроманил)		CH_2	NH	H	H
13	2-(5-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
14	2-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
15	2-(6-хлоробензо[1,3]-диоксолил)		CH_2	NH	H	H
16	2-(2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)		CH_2CH_2	NH	H	H
18	2-(7-нитро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H
19	2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH_2	NH	H	H

20	2-(5-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-бромо-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-дигидронафто[2,3-b][1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-метилбензо[1,3]-диоксолил)		CH ₂	NH	H	H

Таблица 2

Дополнительные соединения по настоящему изобретению

						
№		стерео	X	NR ⁴	R ¹	R ²
23	2-(5-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-метилкарбонил-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-метоксикарбонил-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-гидроксиметил-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-амино-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксинил)	S	CH ₂	NH	H	H

Используемый в данном описании термин "галоген", если не указано иное, означает хлор, бром, фтор и йод.

Используемый в данном описании термин "алкил", если не указано иное, используемый либо отдельно, либо как часть замещающей группы, включает линейные и разветвленные цепи. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. Если не указано иное, обозначение "низший" при использовании с алкилом означает углеводородную цепь с 1-4 атомами углерода.

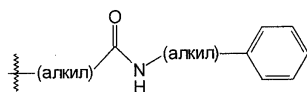
Используемый в данном описании "алкокси", если не указано иное, должен обозначать кислородсодержащий эфирный радикал из вышеописанных алкильных групп с линейными или разветвленными цепями. Например, метокси, этокси, н-пропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-гексилокси и т.п.

Используемый в данном описании символ "*" должен обозначать присутствие стереоцентра.

Когда конкретная группа является "замещенной" (например, алкилом, арилом и т.д.), то данная группа может иметь один или несколько заместителей, предпочтительно от одного до пяти заместителей, более предпочтительно от одного до трех заместителей, наиболее предпочтительно от одного до двух заместителей, независимо выбранных из списка заместителей.

В отношении заместителей термин "независимо" означает, что, когда может присутствовать больше одного из указанных заместителей, такие заместители могут быть одинаковыми или различными.

Согласно стандартной номенклатуре, используемой по всему описанию настоящего изобретения, вначале описывается терминальная часть определяемой цепи, а затем смежные функциональные группы по направлению к точке присоединения. Таким образом, например, "фенил-алкил-амино-карбонил-алкильный" заместитель соответствует группе формулы



Сокращения, используемые в описании, в особенности в схемах и примерах, следующие:

ДЦК	=	Дициклогексилкарбодиимид
ДХЭ	=	Дихлорэтан
ДХМ	=	Дихлорметан
ДИПЭА или ДИЭА	=	Диизопропилэтиламин
ДМФА	=	N, N-Диметилформамид
ДМСО	=	Диметилсульфоксид
ЭДК	=	Этилкарбодиимид
Et ₃ N или ТЭА	=	Триэтиламин
Et ₂ O	=	Диэтиловый эфир
ЭА или EtOAc	=	этилацетат
EtOH	=	Этанол
ИПС	=	2-пропанол
Гепт	=	Гептан
ГБТ	=	1-Гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	=	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЛАГ	=	Алюмогидрид лития
М или MeOH	=	Метанол
ЯМР	=	Ядерный Магнитный Резонанс
Pd-C	=	палладиевый катализатор на угле
ОФ ВЭЖХ	=	Обращено-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография
КТ или кт	=	комнатная температура
ТЭА	=	Триэтиламин
ТФУ	=	Трифторуксусная кислота
ТГФ	=	Тетрагидрофуран
ТСХ	=	Тонкослойная хроматография

Когда соединения согласно настоящему изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр, они соответственно могут существовать в виде энантиомеров. Когда соединения обладают двумя или более хиральными центрами, они дополнительно могут существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все указанные изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфных модификаций и, как предполагается, должны быть включены в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или с обычными органическими растворителями, при этом указанные сольваты, как предполагается, также должны быть включены в объем настоящего изобретения.

В целях применения в медицине соли соединений настоящего изобретения относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако другие соли могут использоваться при получении соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений включают соли присоединения кислот, которые могут быть получены, например, при смешивании раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, когда соединения по настоящему изобретению несут кислотную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; а также соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например соли четвертичного аммония. Таким образом, примеры фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат,

глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, основной ацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

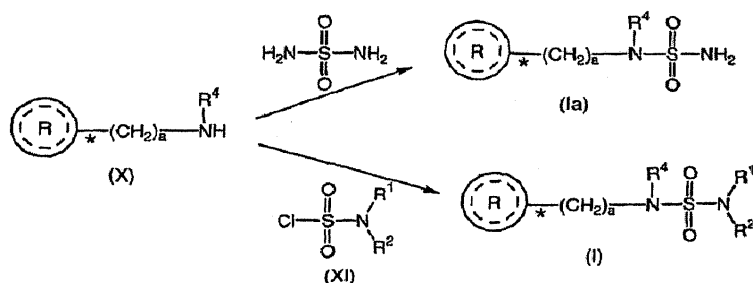
Примеры кислот и оснований, которые могут использоваться в получении фармацевтически приемлемых солей, включают следующее:

кислоты, включая уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацетилованные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетидабензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентициновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α-оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромоводородную кислоту, хлороводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтеную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, палмовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себаиновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту; и

основания, включая аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтаноламин, триметамин и гидроксид цинка.

Соединения формулы (I) могут быть получены согласно способу, представленному на схеме 1.

Схема 1

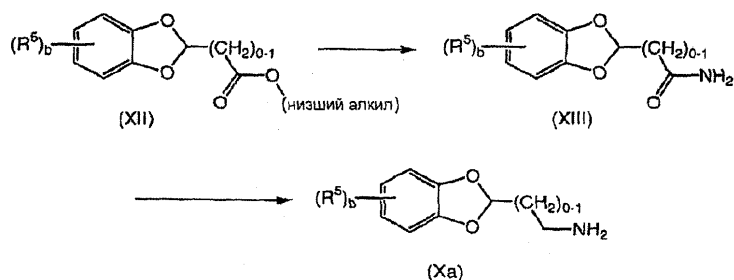


Таким образом, подходящим образом замещенное соединение формулы (X), известное соединение или соединение, полученное известными способами, реагирует с сульфамидом, известным соединением, где сульфамид предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне приблизительно от 2 до приблизительно 5 экв. в органическом растворителе, таком как ТГФ, диоксан и т.п., предпочтительно при повышенной температуре в диапазоне приблизительно от 50 до приблизительно 100°C, более предпочтительно приблизительно при температуре дефлегмации, что приводит к соответствующему соединению формулы (Ia).

Альтернативно, замещенное подходящим образом соединение формулы (X), известное соединение или соединение, полученное известными способами, реагирует с замещенным соединением формулы (XI), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии основания, такого как ТЭА, ДИПЭА, пиридин и т.п., в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДМСО и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (I).

Соединения формулы (X), где R представляет собой , могут быть получены согласно способу, представленному на схеме 2.

Схема 2



Таким образом, подходящим образом замещенное соединение формулы (XII), известное соединение или соединение, полученное известными способами (например, как описано в схеме 3 выше), реагирует с NH_4OH , известным соединением, необязательно в органическом растворителе, таком как ацетонитрил и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (XIII).

Соединение формулы (XIII) реагирует с правильно подобранным восстанавливающим агентом, таким как ЛАГ и т.п., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диэтиловый эфир и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (Xa).

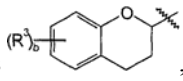
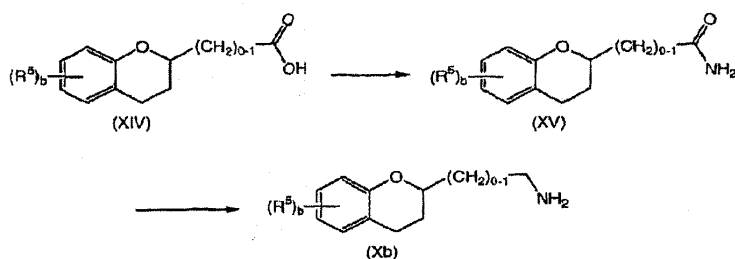
Соединения формулы (X), где $\textcircled{\text{R}}$ выбран из , могут быть получены согласно способу, представленному на схеме 3.

Схема 3



Таким образом, замещенное подходящим образом соединение формулы (XIV), известное соединение или соединение, полученное известными способами, реагирует с NH_4OH , в присутствии сшивающего агента, такого как ДЦК и т.п., необязательно в органическом растворителе, таком как ацетонитрил и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (XV).

Соединение формулы (XV) реагирует с правильно подобранным восстанавливающим агентом, таким как ЛАГ и т.п., в органическом растворителе, таком как ТГФ, диэтиловый эфир и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (Xb).

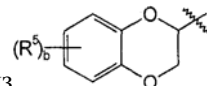
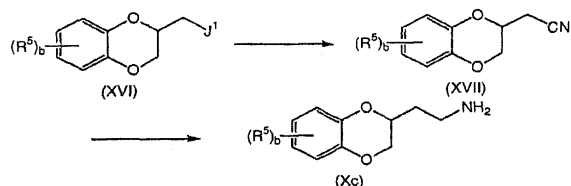
Соединения формулы (X), где $\textcircled{\text{R}}$ выбран из  и где a равно 2, могут быть получены согласно способу, представленному на схеме 4.

Схема 4



Таким образом, замещенное подходящим образом соединение формулы (XVI), где J^1 является подходящей уходящей группой, такой как Br, Cl, I, тозил, мезил, трифлил и т.п., известное соединение или соединение, полученное известными способами (например, активацией соответствующего соединения, где J^1 представляет собой OH), реагирует с цианидом, таким как цианид калия, цианид натрия и т.п., в органическом растворителе, таком как ДМСО, ДМФА, ТГФ и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (XVII).

Соединение формулы (XVII) восстанавливают согласно известным способам, например реакцией с подходящим восстанавливающим агентом, таким как ЛАГ, боран и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (Xc).

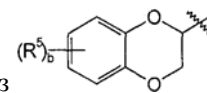
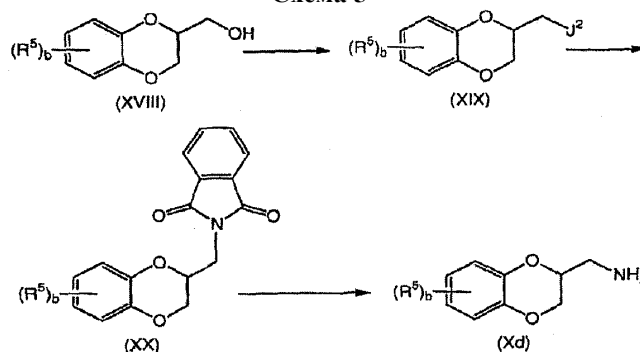
Соединения формулы (X), где $\textcircled{\text{R}}$ выбран из  и где a равно 1, могут быть получены согласно способу, представленному на схеме 5.

Схема 5

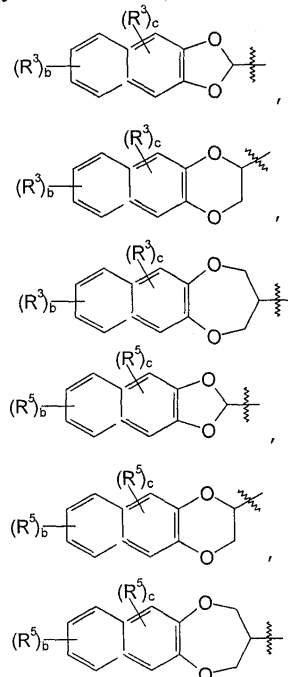


Таким образом, подходящим способом замещенное соединение формулы (XVIII), известное соединение или соединение, полученное известными способами, активируют согласно известному способу, что приводит к соответствующему соединению формулы (XIX), где J^2 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как тозилат, Cl, Br, I, мезилат, трифлат и т.п.

Соединение формулы (XIX) реагирует с фталимидной солью, такой как фталимид калия, фталимид натрия и т.п., в органическом растворителе, таком как ДМФА, ДМСО, ацетонитрил и т.п., предпочтительно при повышенной температуре в диапазоне от 50 до приблизительно 200°C, более предпочтительно приблизительно при температуре дефлегмации, что приводит к соответствующему соединению формулы (XX).

Соединение формулы (XX) реагирует с N_2H_4 , известным соединением, в органическом растворителе, таком как этанол, метанол и т.п., предпочтительно при повышенной температуре в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 100°C, более предпочтительно приблизительно при температуре дефлегмации и т.п., что приводит к соответствующему соединению формулы (Xd). Специалист, квалифи-

цированный в данной области техники, будет понимать, что соединения формулы (X), где  выбран из



или могут быть получены известными способами или, например, согласно способам, представленным на схемах 2-5 выше, выбирая и замещая соответствующие нафтил-конденсированные соединения для бензоконденсированных исходных материалов.

Специалист, квалифицированный в данной области техники, также будет понимать, что, когда необходим единственный энантиомер соединения формулы (X) (или смесь энантиомеров, где один энантиомер является обогащенным), вышеупомянутые способы, описанные в схемах 1-5, могут быть применены посредством замещения соответствующего единственного энантиомера (или смеси энантиомеров, где один энантиомер является обогащенным) для соответствующего исходного материала.

Специалист, квалифицированный в данной области техники, будет понимать, что стадия реакции настоящего изобретения может быть проведена в различных растворителях или системах растворителей, указанная стадия реакции может также быть проведена в смеси подходящих растворителей или систем растворителей.

Когда способы получения соединений согласно изобретению дают смеси стереоизомеров, то указанные изомеры могут быть разделены обычными способами, такими как препаративная хроматография. Соединения могут быть получены в рацемической форме либо отдельные энантиомеры могут быть получены энантиоселективным синтезом или посредством выделения. Соединения могут, например, быть разделены на составляющие их энантиомеры стандартными способами, такими как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения могут также быть разделены посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов, с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. В качестве альтернативы соединения могут быть разделены с использованием хиральной ВЭЖХ-колонки.

При осуществлении любого из способов получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из соответствующих молекул. Это может быть достигнуто посредством обычных защитных групп, таких как описанные в *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы могут быть удалены в одной из удобных последующих стадий, используя способы, известные из уровня техники.

Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы (I) с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного компонента одно или более соединений изобретения, описанных в данном описании, могут быть получены тщательным смешиванием соединения или соединений с фармацевтическим носителем согласно стандартным методикам составления фармацевтических композиций. Носитель может иметь большой диапазон форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального). Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, скользящие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие добавки и т.п. Твердые препараты для перорального применения могут быть также покрыты такими веществами, как сахара, или покрыты энтеро-солубильным покрытием, чтобы изменить основной участок абсорбции. В случае парентерального введения носитель обычно будет состоять из стерильной воды, при этом в целях повышения растворимости или для консервации могут быть добавлены другие компоненты. Суспензии или растворы для инъекций могут быть также приготовлены с использованием водных носителей наряду с соответствующими добавками.

Для приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению одно или более соединений по настоящему изобретению в качестве активного компонента тщательно перемешивают с фармацевтическим носителем согласно обычным методикам составления фармацевтических композиций, где указанный носитель может иметь большой диапазон форм в зависимости от формы препарата, необходимой для введения, например, пероральной или парентеральной, такой как внутримышечная. В ходе приготовления композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любой из стандартных фармацевтических носителей. Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, капли, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, скользящие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие добавки и т.п. Благодаря легкости введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодную лекарственную форму для перорального применения, и в данном случае, очевидно, применяются твердые фармацевтические носители. Если необходимо, таблетки могут быть покрыты сахаром или энтеро-солубильным покрытием с помощью стандартных методик. В случае препаратов для парентерального применения носитель обычно будет включать стерильную воду, хотя могут быть включены другие компоненты, предназначенные, например, для повышения растворимости или консервации. Также могут быть приготовлены суспензии для инъекций, при этом могут использоваться соответствующие жидкие носители, суспендирующие добавки и т.п. Фармацевтические композиции в данном описании будут содержать такое количество активного компонента в расчете на лекарственную форму, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., которое необходимо для доставки эффективной дозы, как описано выше. Фармацевтические композиции в данном описании будут содержать в расчете на лекарственную форму, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, свечу, чайную ложку и т.п., приблизительно 0,1-1000 мг и смогут приниматься в дозировке приблизительно 0,01-200,0 мг/кг/день, предпочтительно приблизительно 0,1-100 мг/кг/день, более предпочтительно приблизительно 0,5-50 мг/кг/день, более предпочтительно приблизительно 1,0-25,0 мг/кг/день или в любом указанном

диапазоне. Дозировки, однако, могут быть различны в зависимости от потребности пациентов, тяжести заболевания, которое лечат, и применяемого соединения. Может использоваться либо ежедневное введение, либо постпериодическое дозирование.

Предпочтительно указанные соединения находятся в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, стерильные растворы для парентерального введения или суспензии, дозированные аэрозоли или жидкие спреи, капли, ампулы, автоинжекторные устройства или свечи; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения или для введения посредством ингаляции или вдувания. В качестве альтернативы композиция может присутствовать в форме, подходящей для еженедельного или ежемесячного введения; например, нерастворимая соль активного соединения, такая как деканоат, может быть подходящей для обеспечения препарата пролонгированного действия для внутримышечной инъекции. Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный компонент смешивают с фармацевтическим носителем, например с обычными компонентами таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, а также с другими фармацевтическими разбавителями, например водой, что позволяет получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Когда указанные предварительные композиции упоминаются как гомогенные, это означает, что активный компонент равномерно диспергирован по всему объему композиции, и, таким образом, композиция может быть легко разделена на равноэффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем указанную твердую предварительную композицию разделяют на стандартные лекарственные формы вышеописанного типа, содержащие от 0,1 до приблизительно 1000 мг активного компонента настоящего изобретения. Таблетки или пилюли новой композиции могут быть покрыты или составлены другим способом, что обеспечивает лекарственную форму, обладающую преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут включать внутренний и внешний компоненты дозировки, причем последний присутствует в форме оболочки поверх основы. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в исходном виде в двенадцатиперстную кишку или обеспечивает задержку высвобождения. Для указанных энтеросолюбильных слоев или покрытий могут использоваться различные материалы, которые включают ряд полимерных кислот, и такие материалы, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы для перорального введения или инъекций, в которые могут быть включены новые соединения по настоящему изобретению, включают водные растворы, ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие добавки для водных суспензий включают синтетические и натуральные камеди, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, альгинат, декстран, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Способ лечения боли, описанный в настоящем изобретении, может также осуществляться с использованием фармацевтической композиции, включающей любое из соединений, определенных в данном описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может содержать приблизительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно 50-500 мг соединения и может быть составлена в любой форме, подходящей для выбранного способа введения. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические наполнители, включая, без ограничения, связующие вещества, суспендирующие добавки, скользящие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, каплеты, капсулы (каждая форма включает композиции немедленного высвобождения, с регулируемым временем высвобождения и замедленным высвобождением), гранулы и порошки, а также жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, применяемые для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Предпочтительно соединения по настоящему изобретению можно вводить в единственной ежедневной дозе либо полная ежедневная доза может быть введена в отдельных дозах, два, три или четыре раза в день. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или посредством трансдермальных пластырей, известных средним специалистам в данной области техники. При введении в форме трансдермальной системы доставка введения дозы, безусловно, будет осуществляться непрерывно, а не периодически, на протяжении всего режима дозировки.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства может быть объединен с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального применения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, когда желательно или необходимо, в смесь могут быть также включены подходящие связующие вещества, сколь-

зующие вещества, дезинтегрирующие добавки и красители. Подходящие связующие вещества включают, без ограничения, крахмал, желатин, натуральный сахар, такой как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества кукурузы, натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, помимо прочих, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

В жидкие формы обычно добавляют суспендирующие или диспергирующие добавки, такие как синтетические и натуральные камеди, например трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения предпочтительными являются стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые обычно содержат подходящие консерванты, применяются в случаях, когда предпочтительно внутривенное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в составе любой из предыдущих композиций и в соответствии с режимами дозирования, установленными в уровне техники, во всех случаях, когда требуется лечение депрессии.

Ежедневная доза продуктов может варьировать в широком диапазоне от 0,01 до 200 мг/кг для взрослого человека в день. В случае перорального введения соединения предпочтительно обеспечиваются в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 и 1000 мг активного компонента для симптоматического регулирования дозирования подвергнутого лечению пациента. Эффективное количество препарата обычно находится на уровне дозирования приблизительно от 0,01 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в день. Предпочтительно диапазон дозирования составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от 0,5 до приблизительно 50 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг/кг массы тела в день. Соединения можно вводить в режиме 1-4 раза в день.

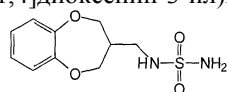
Оптимальные вводимые дозы могут быть легко определены специалистами, квалифицированными в данной области техники, и варьируют в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, концентрации препарата и улучшения в течение заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергнутым лечению, включающие возраст пациента, вес, режим питания и время введения, приводят к необходимости коррекции дозирования.

Специалист, квалифицированный в данной области техники, будет понимать, что и испытания *in vivo* и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют прогнозировать способность испытываемого соединения при лечении или профилактике данного нарушения.

Специалист, квалифицированный в данной области техники, также будет понимать, что клинические испытания на людях, включая первичные испытания на человеке, испытания по подбору дозы и испытания на эффективность у здоровых пациентов и/или страдающих от данного нарушения, могут быть проведены согласно способам, известным в клинической и медицинской областях.

Следующие примеры изложены в целях помощи при понимании изобретения и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом изобретение, изложенное в формуле, которая следует в дальнейшем.

Пример 1. (3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-3-ил)метилсульфамид (соединение № 3)



Пирокатехин (5,09 г, 46,2 ммоль) и карбонат калия смешивали в ацетонитриле и нагревали с дефлегмацией в течение 1 ч. Затем добавляли 2-хлорметил-3-хлор-1-пропен (5,78 г, 46,2 ммоль) и реакцию продолжали с дефлегмацией в течение 24 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали, а остаток разбавляли в воде и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза). Объединенный органический раствор сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Хроматографическая очистка (2% диэтиловый эфир в гексане) приводила к получению 3-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепина в виде бесцветного масла.

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

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

3-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин (5,00 г, 30,8 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (100 мл). Боран-ТГФ (1,0 М в ТГФ, 10,3 мл) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Затем добавляли аминсульфоновую кислоту (6,97 г, 61,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с дефлегмацией в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный раствор гидроксида натрия (3,0 М, 100 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический раствор сушили над $MgSO_4$. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии (2-8% метанола в дихлорметане), в результате чего получали ((3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-3-ил)метил)амин в виде бесцветного масла.

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

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

((3,4-Дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-3-ил)метил)амин (2,90 г, 16,2 ммоль) и сульфамид (3,11 г, 32,4 ммоль) смешивали в сухом диоксане (60 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение ночи. Затем добавляли хлороформ, а осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (2-8% ацетона в дихлорметане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

258,8 (M+H⁺)

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

Пример 2. N-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамид (соединение № 1).

Рацемический 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметиламин (4,4 г, 26 ммоль) и сульфамид (5,1 г, 53 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (100 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего небольшое количество твердого вещества отфильтровывали и удаляли. Фильтрат выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ:метанол - 10:1) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Т.пл.: 97,5-98,5°C.

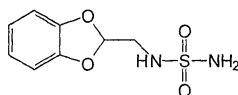
Элементный анализ:

Расчетный состав: С, 44,25; Н, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.

Полученный состав: С, 44,28; Н, 4,66; N, 11,21; S, 13,15.

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

Пример 3. (Бензо[1,3]диоксол-2-илметил)сульфамид (соединение № 2)



Пирокатехин (10,26 г, 93,2 ммоль), метоксид натрия (25 мас.% в метаноле, 40,3 г, 186 ммоль) и метил дихлорацетат (13,3 г, 93,2 ммоль) смешивали в безводном метаноле (100 мл). Раствор нагревали с дефлегмацией в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли путем добавления концентрированной соляной кислоты, а затем концентрировали в вакууме до объема приблизительно 50 мл. Добавляли воду, после чего смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенный органический раствор сушили над MgSO₄, концентрировали до получения коричневого твердого остатка и очищали с помощью хроматографии (2% этилацетат в гексане) с получением метилового эфира бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла.

MS (ESI): 195,10 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,89 (широкий, 4Н), 6,29 (с, 1Н), 4,34 (кв, J=7 Гц, 2Н), 1,33 (т, J=7 Гц, 3Н).

К метилому эфиру бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты (7,21 г, 40,0 ммоль) добавляли гидроксид аммония (29% в воде, 10 мл) и достаточное количество ацетонитрила для получения гомогенной смеси (~5 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем добавляли дистиллированную воду. Амид бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты, выпавший в виде белого осадка, отделяли фильтрованием и использовали без дальнейшей очистки.

MS (ESI): 160,00 (M+H⁺).

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

Амид бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты (5,44 г, 32,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ, 100 мл). К раствору при комнатной температуре медленно добавляли алюмогидрид лития (ЛАГ, 1 М в ТГФ, 39,5 мл, 39,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем с целью гидролиза избытка ЛАГ добавляли дистиллированную воду. Добавляли водный раствор гидроксида натрия (3,0 М, 100 мл), после чего раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический раствор промывали водой и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали с получением С-бензо[1,3]диоксол-2-илметиламин в виде бесцветного масла.

MS (ESI): 152,1 (M+H⁺).

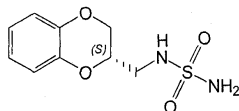
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,87 (м, 4Н), 6,09 (т, J=4 Гц, 1Н), 3,13 (д, J=4 Гц, 2Н)

С-Бензо[1,3]диоксол-2-илметиламин (2,94 г, 19,4 ммоль) и сульфамид (3,74 г, 38,9 ммоль) смешивали в сухом диоксане (50 мл), после чего полученный раствор нагревали с дефлегмацией в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали хроматографией (2-10% ацетона в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

MS (ESI): 230,0 (M+H⁺)

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

Пример 4. (2S)-(-)-N-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамид (соединение № 4)



Пирокатехин (13,2 г, 0,12 моль) и карбонат калия (16,6 г, 0,12 моль) смешивали в ДМФА (250 мл), после чего добавляли (2R)-глицидилтозилат (22,8 г, 0,10 моль) и перемешивали реакционную смесь при 60° С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 раза). Объединенный органический раствор промывали 3 раза 10%-ным раствором карбоната калия, однократно водой, однократно подсоленной водой и выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, очищенного колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:метанол - 50:1), с получением ((2S)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метанола в виде твердого вещества.

Полученное твердое вещество (13,3 г, 68 ммоль) растворяли в пиридине (85 мл), охлажденном до 0°С, добавляли п-толуолсульфонилхлорид (13,0 г, 68 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (1 л) и 1н. HCl (1,2 л). Органический слой выделяли и промывали 2 раза 1н. HCl (500 мл), 4 раза водой (150 мл), однократно подсоленной водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, очищенного с помощью колоночной флэш-хроматографии (гептан:ЭА - 2:1) с получением (2S)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Белое твердое вещество смешивали с фталимидом калия (14,4 г, 78 ммоль) в ДМФА (250 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали полученную смесь в энергично перемешиваемую воду (1,5 л) и перемешивали 30 мин. Белое твердое вещество отфильтровывали и промывали несколько раз водой, 2%-ным раствором NaOH, а затем снова водой, а затем сушили на воздухе с получением (2S)-2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)изоиндол-1,3-диона в виде белого порошкообразного вещества.

Полученное белое порошкообразное вещество смешивали с гидразином (2,75 г, 86 ммоль) в EtOH (225 мл), после чего нагревали с дефлегмацией в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1н. HCl до pH 1,0 и перемешивали в течение 15 мин. Полученный белый осадок отфильтровывали и промывали дополнительным количеством EtOH (осадок удаляли), после чего фильтрат выпаривали в вакууме, а остаток разделяли между диэтиловым эфиром и водным раствором NaOH. Эфирный раствор сушили (Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме, получив в качестве продукта светло-желтое масло. Полученное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH - 10:1), с получением масла. Часть полученного масла (4,82 г, 29 ммоль) в 2-пропаноле (250 мл) обрабатывали 1н. HCl (30 мл) и нагревали на паровой бане до получения гомогенного раствора, а затем охлаждали до комнатной температуры. Спустя 3 ч смесь охлаждали на льду в течение 2 ч. Белый хлопьевидный осадок (соответствующая соль HCl (2S)-C-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)етиламина) отфильтровывали, а затем перекристаллизовывали из 2-пропанола, с получением белого твердого вещества.

$[\alpha]_D^{25} = -69,6^\circ$ (c=1,06, EtOH).

Полученное белое твердое вещество разделяли между ДХМ и разбавленным раствором NaOH, после чего ДХМ сушили (NaSO₄) и выпаривали в вакууме с получением (2S)-C-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метиламина в виде маслообразного вещества.

$[\alpha]_D^{25} = -57,8^\circ$ (c=1,40, CHCl₃).

Полученное маслообразное вещество (2,1 г, 12,7 ммоль) и сульфамид (2,44 г, 25,4 ммоль) нагревали с дефлегмацией в диоксане (75 мл) в течение 2 ч, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH - 10:1) с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из ДХМ, с получением в виде белого кристаллического вещества указанного в заголовке соединения.

Т.пл.: 102-103°С;

$[\alpha]_D^{25} = -45,1^\circ$ (c=1,05, M);

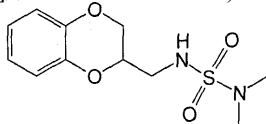
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 6,86 (м, 4H), 6,81 (широкий с, 3H, NH), 4,3 (м, 2H), 3,97 (дд, J=6,9, 11,4 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=5,5, 13,7 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=6,9, 13,7 Гц, 1H).

Элементный анализ:

Расчетный состав: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13.

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

Пример 5. N-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)-N',N'-диметилсульфамид (соединение № 6)



Рацемический 2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметиламин (8,25 г, 5,0 ммоль) и триэтиламин (1,52 г, 15 ммоль) смешивали в ДМФА (10 мл) и охлаждали в ледяной бане по мере добавления диметилсульфамидхлорида (1,44 г, 10 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч с постоянным охлаждением. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, после чего этилацетатный раствор промывали подсоленной водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества. Полученное маслообразное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат:гептан - 1:1) с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали (этилацетат/гексан), с получением в виде белого хлопьевидного вещества указанного в заголовке соединения.

Т.пл.: 76-78°C.

MS 273 (MH^+).

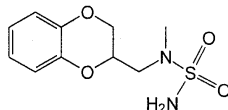
Элементный анализ:

Расчетный состав: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.

Полученный состав: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90.

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

Пример 6. N-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)-N-метилсульфамид (соединение № 7)



Рацемический 2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметиламин (825 мг, 5 ммоль) растворяли в этилформиате (15 мл), нагревали в течение 30 мин, после чего выпаривали в вакууме с получением N-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)формамида в виде маслообразного вещества. Полученное маслообразное вещество в диэтиловом эфире (25 мл) обрабатывали 1 М раствором ЛАГ в ТГФ (9,0 мл, 9,0 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и разбавляли водой (0,50 мл), после чего добавляли 3н. NaOH (0,50 мл) и воду (0,50 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрат выпаривали в вакууме с получением остатка, который разделяли между 1н. HCl и диэтиловым эфиром. Водную фазу нейтрализовывали 1н. NaOH и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением (2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)метиламина в виде маслообразного вещества.

MS 180 (MH^+).

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

Полученное маслообразное вещество (380 мг, 2,1 ммоль) и сульфамид (820 мг, 8,5 ммоль) смешивали в диоксане (15 мл), нагревали с дефлегмацией в течение 1,5 ч и выпаривали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гептан - 1:1), после чего полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением в виде белого твердого вещества указанное в заголовке соединения.

Т.пл.: 97-98°C.

MS 257 (M^+).

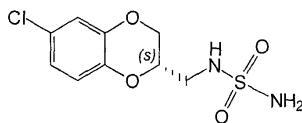
Элементный анализ:

Расчетный состав: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

Полученный состав: C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07.

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

Пример 7. (2S)-(-)-N-(6-Хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамид (соединение № 8)



В соответствии с методикой, представленной в примере 4 выше, в реакции участвовал 4-хлоркатехин, в результате чего получали смесь (2S)-C-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метиламина и (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метиламина (приблизительно в

соотношении 3:1 6-хлоро:7-хлороизомеров, по данным ОФ ВЭЖХ).

Полученную смесь растворяли в 2-пропанол (100 мл) и добавляли 1н. раствор HCl в диэтиловом эфире до получения pH 1,0. Выпавший в осадок гидрохлорид отфильтровывали (2,65 г) и перекристаллизовывали из метанола/ИПС с получением белых кристаллов. Полученные белые кристаллы разделяли между ДХМ и разбавленным раствором NaOH. ДХМ сушили и выпаривали в вакууме с получением очищенного (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]-диоксин-2-ил)метиламина в виде маслообразного вещества.

$[\alpha]_D^{25} = -67,8^\circ$ ($c=1,51$, CHCl_3).

Полученное маслообразное вещество (7,75 ммоль) и сульфамид (1,50 г, 15,5 ммоль) смешивали в диоксане (50 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 2,0 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме с получением твердого остатка. Продукт очищали на флэш-колонке, используя ДХМ/метанол 20:1, с получением в виде белого твердого вещества указанное в заголовке соединение.

MS 277 (M^{-1}).

$[\alpha]_D^{25} = -59,9^\circ$ ($c=1,11$, M).

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

Элементный анализ:

Расчетный состав: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05.

Полученный состав: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

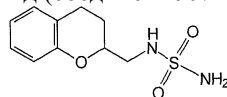
Фильтраты кристаллизованного гидрохлорида (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метиламина, полученного выше, выделяли (соотношение 6-хлоро:7-хлороизомеров приблизительно 1:1) и выпаривали в вакууме с получением сухого остатка, который разделяли между ДХМ (200 мл) и разбавленным раствором NaOH (0,5 M, 50 мл). Раствор в ДХМ промывали один раз подсоленной водой, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества, которое очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-50% ацетонитрила с 0,16% ТФУ в воде и 0,20% ТФУ) с получением в качестве продукта (2S)-C-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)метиламина в остатке.

Полученный остаток смешивали с сульфамидом (0,90 г, 9,4 ммоль) в диоксане (25 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 2,5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества. Маслообразное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием ДХМ/метанол - 10:1 с получением (2S)-(-)-N-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамида в виде белого твердого вещества.

MS 277 (M^{-1}).

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6,88 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 6,81 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,30 (дд, $J=2,3$, 11,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, $J=7,0$, 11,6 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H).

Пример 8. Хроман-2-илметилсульфамид (соединение № 10)



Хроман-2-карбоновую кислоту (4,5 г, 25 ммоль) и ГБТ (3,86 г, 25 ммоль) смешивали в ДХМ (40 мл) и ДМФА (10 мл). Диметиламинопропилэтилкарбодиимид (ЭДК, 4,84 г, 25 ммоль) добавляли при комнатной температуре, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли гидроксид аммония (2,26 мл, 33,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (50 мл), после чего pH смеси доводили с помощью 1н. HCl до приблизительно pH 3,0. ДХМ отделяли, после чего водную фазу дважды экстрагировали ДХМ. Объединенную ДХМ фазу сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат) с получением маслообразного вещества.

Полученное маслообразное вещество (5,35 г, 30 ммоль) в ТГФ (90 мл) перемешивали с 1 M раствором ЛАГ в ТГФ (36 мл, 36 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой, перемешивали в течение 2 ч, полученный раствор декантировали, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением C-хроман-2-илметиламина в виде маслообразного амина.

Маслообразный амин (1,63 г, 10 ммоль) и сульфамид (1,92 г, 20 ммоль) смешивали в диоксане (50 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали и выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ:метанол - 10:1) с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением хроман-2-илметилсульфамида в виде белого твердого вещества.

Т.пл.: 100-101°C.

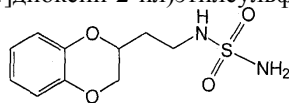
MS 241 (M^{-1}).

Элементный анализ:

Расчетный состав: С, 49,57; Н, 5,82; N, 11,56; S, 13,23.

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

Пример 9. 2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)этилсульфамид (соединение № 16)



Цианид калия (2,05 г, 31,5 ммоль) добавляли к 2-бромметил-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксину) (6,87 г, 30 ммоль) в ДМСО (90 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Диэтиловый эфир промывали водой, затем дважды промывали подсоленной водой, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением 2-цианометил-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксина) в виде белого твердого вещества.

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

2-Цианометил-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин) растворяли в ТГФ (50 мл), после чего добавляли 1 М раствор BH_3 в ТГФ (80 мл, 80 ммоль) и нагревали реакционную смесь с дефлегмацией в течение 5 ч, а затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. При охлаждении на ледяной бане pH доводили до 1,0 с помощью 2н. HCl . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего выпаривали в вакууме с получением маслообразного вещества. Маслообразное вещество разделяли между 3н. NaOH и диэтиловым эфиром, эфирный раствор промывали подсоленной водой, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением неочищенного 2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)этиламина.

MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 180.

Неочищенный 2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)этиламин в диоксане (100 мл) смешивали с сульфамидом (3,0 г, 31 ммоль) и нагревали с дефлегмацией в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали и выпаривали в вакууме с получением оранжевого остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH - 10:1) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из ДХМ с получением в виде твердого вещества указанного в заголовке соединения.

MS (M^+) 257.

Т.пл.: 101-103°C (разл.).

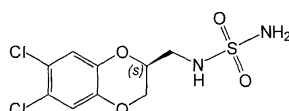
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,86 (м, 4H), 4,70 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,94 (дд, $J=7,4$, 11,3 Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=6,4$, 12,9 Гц, 2H), 1,94 (дд, $J=6,5$, 12,9, 2H).

Элементный анализ:

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

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

Пример 10. (2S)-(-)-N-(6,7-Дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамид (соединение № 29)



4,5-Дихлорокатехол (8,6 г, 48 ммоль) и карбонат калия (6,64 г, 48 ммоль) перемешивали в ДМФА (200 мл). Затем добавляли (2R)-глицидилтозилат (9,12 г, 40 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли ледяной водой (600 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 раза). Объединенный органический раствор промывали 3 раза 10%-ным раствором карбоната калия, дважды подсоленной водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением вязкого маслообразного вещества, представляющего собой (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин)метанол.

Маслообразный (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин)метанол (6,4 г, 27 ммоль) растворяли в пиридине (50 мл), охлажденном до 0°C. Затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (5,2 г, 27 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и 1н. HCl (750 мл), после чего органический слой отделяли и промывали 2 раза 1н. HCl (250 мл), один раз водой (150 мл), дважды подсоленной водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением (2S)-6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

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

(2S)-6,7-Дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметилловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (8,0 г, 20,5 ммоль) смешивали с фталимидом калия (6,1 г, 33 ммоль) в ДМФА (75 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и вливали в энергично перемешиваемую воду (0,5 л), а затем перемешивали 30 мин. Белый осадок отфильтровывали и промывали несколько раз водой, 2%-ным раствором NaOH и снова водой, а затем сушили на воздухе с получением (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)изоиндол-1,3-диона (6,0 г, 80%) в виде белого порошкообразного вещества.

Белое порошкообразное вещество смешивали с гидразином (1,06 г, 33 ммоль) в EtOH (80 мл) и нагревали с дефлегмацией в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли 1н. HCl, доводя pH реакционной смеси до 1,0, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Белый осадок отфильтровывали и промывали дополнительным количеством EtOH (осадок удаляли), после чего фильтрат выпаривали в вакууме с получением остатка, который затем разделяли между диэтиловым эфиром и водным раствором NaOH. Эфирный раствор сушили (Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме с получением вязкого маслообразного вещества, представляющего собой (2S)-2-аминометил-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин).

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

Часть полученного маслообразного вещества (3,8 г, 16 ммоль) и сульфида (3,1 г, 32,4 ммоль) нагревали с дефлегмацией в диоксане (100 мл) в течение 2 ч и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH - 20:1) с получением в виде белого твердого вещества указанного в заголовке соединения, которое затем перекристаллизовывали из этилацетата/гексана, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества.

MS [M-H]⁺ 311,0.

Т.пл.: 119-121°C.

[α]_D²⁰ = -53,4° (с=1,17, М).

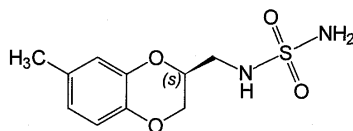
¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,91 (широкий с, 1H), 6,68 (широкий с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,05 (дд, J=6,5, 11,5 Гц, 1H), 3,15 (м, 2H).

Элементный анализ:

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

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

Пример 12 (2S)-(-)-N-(7-Метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамид (соединение № 19)



Указанное в заголовке соединение получали согласно методике, описанной в примере 4 выше, с использованием в качестве исходного соединения 4-метилкатехина, с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из этилацетата/гексана, с получением в виде белого твердого вещества указанного в заголовке соединения.

MS [M-H]⁺ 257.

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

Элементный анализ:

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

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

Пример 13. Формалиновое испытание на мышах (NINDS).

Формалиновый тест на мышах представляет собой модель острых и хронических заболеваний, предназначенную для оценки способности тестируемого соединения к снятию боли.

В формалиновом тесте на мышах 0,5%-ный формалин вводили п/к в подошвенную область задней лапки взрослых самцов мыши с целью вызвать болевой ответ, опосредованный воспалением. Боль выражалась в вылизывании области введения в бимодальном режиме - острой и хронической фазе. Острая фаза проявлялась немедленно и длилась приблизительно 20 мин после инъекции, выражаясь в прямом возбуждении нервных волокон. Вылизывание возобновлялось приблизительно через 10 мин (~20 мин после инъекции), длилось 10-15 мин и представляло собой хроническую фазу, которая в соответствии с выдвигаемой гипотезой вызвана высвобождением медиаторов воспаления, таких как цитокины.

Активность в острой фазе формалинового теста является индикатором острой боли, которая, как полагают, связана с периферическими нервными путями. Активность в хронической фазе формалинового теста показательна для централизации и повышения чувствительности к боли в высших нервных путях и, как было показано, хорошо коррелирует с эффективностью в модели хронического спазма Беннет-

та, которая является моделью невропатической боли, и клинической эффективностью для хронической невропатической боли (Visser и др., 2003).

Соединение № 8 оценивали в формалиновом тесте на мышах, как описано выше. Соединение № 8 вводили в дозировке 110 мг/кг, в/б за 15 мин до инъекции формалина, что, как наблюдали, значительно уменьшало ответы в острой и хронической фазах. Для острой фазы уменьшение составило 52% от контроля ($p < 0,01$), тогда как для хронической фазы уменьшение составило 43% от контроля ($p < 0,01$). Соединение № 8, введенное в дозировке 60 мг/кг в/б, показывало подобную анальгетическую активность с 30%-ным уменьшением от контроля ($p < 0,05$) для острой фазы и 40%-ным уменьшением от контроля ($p < 0,01$) для хронической фазы.

Таким образом, в данном испытании соединение № 8 показало анальгетическую активность, связанную в особенности с острой и хронической воспалительной болью.

Пример 14. Крысиная модель невропатической боли Чанга.

Крысиная модель Чанга представляет собой испытание, используемое при определении, можно ли применять соединения для снятия невропатической боли (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994).

В данном исследовании самцов крысы линии Спраг-Дуули (145-165 г; Harlan) анестезировали, после чего нерв L₅ удалили и лигировали шелковым материалом, что привело к механической аллодинии. Через 6 недель после лигирования крысам быстро вводили носитель (0,5% водный раствор метилцеллюлозы) или соединение № 8 в дозировке 120 и 240 мг/кг п/о. Механическую (тактильную) аллодинию оценивали количественно, регистрируя давление, при котором затронутая лапка отдергивалась от градуируемого стимула (иглы фон Фрея) через 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения. Результаты стандартизировали и представили в % от МРЕ (максимального защитного эффекта) препарата.

Введение соединения № 8 в дозировке 120 мг/кг п/о привело к 42%-ному увеличению % МРЕ по сравнению с контрольными животными. Эффективность наблюдалась при 30 мин, достигала максимума при 1 ч и поддерживалась в течение 4 ч после введения. Введение соединения № 8 в дозировке 240 мг/кг п/о привело к 66%-ному увеличению % МРЕ по сравнению с контрольными животными. Эффективность наблюдалась при 30 мин, достигала максимума при 2-4 ч и поддерживалась в течение 24 ч после введения. (При введении крысам носителя никакого эффекта не наблюдали.)

Следует отметить, что в данном испытании в качестве положительного контроля использовали габапентин в дозировке 480 мг/кг п/о. Эффект габапентина соответствовал активности, определенной для соединения № 8 в дозировке 240 мг/кг.

Таким образом, в данном испытании соединение № 8 показало анальгетическую активность, связанную в особенности с хронической воспалительной и/или невропатической болью.

Примеры. 15-18. Модель (Чанга) невропатической боли с лигированием люмбально-спинального нерва 5 (L₅).

Крысиная модель Чанга представляет собой испытание, используемое при определении, можно ли применять соединения для снятия невропатической боли (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994). В данном испытании повреждение седалищного нерва нетугой лигатурой хромированной кетгутовой нитью, тугой лигатурой спинального нерва L₅ шелковой нитью или частично тугой лигатурой шелковой нитью вызывает гиперчувствительность ко многим способам стимуляции (например, к прикосновению, давлению, температуре), которая длится в течение многих недель или месяцев. Гиперчувствительность, вызванная указанными повреждениями, напоминает аллодинию и гипералгезию, наблюдаемую в клинических состояниях невропатической боли, вызванной механическим повреждением нервов, диабетом и химиотерапией. Данное испытание прогнозирует анальгетический, противоаллодийный и/или противогипералгезивный эффект тестируемых соединений.

Тестируемое соединение и контрольные соединения были растворены в подходящем объеме 0,5%-ного раствора ГПМЦ или 10%-ного раствора солютола в 0,5%-ном растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). ГПМЦ служила носителем при получении растворов габапентина, используемых в качестве положительного контроля. Были приготовлены растворы, обеспечивающие конечную дозу в объеме 2,5 или 5 мл/кг п/о для крыс. Самцы крысы линии Спраг-Дуули от Harlan Industries (Indianapolis, IN) весом 150-250 г на момент операции использовались в L₅ SNL исследованиях.

Все животные имели недельный период карантина/акклиматизации перед помещением в общую комнату. Крыс в SNL исследованиях содержали и тестировали в одной и той же комнате. Животных содержали в клетках-микроизоляторах группами по 4 крысы в клетке или по 5 мышей в клетке с подстилкой из сердцевин кукурузных початков и свободным доступом к пище и воде. Окружающая среда поддерживалась при постоянной температуре 21°C, с 12-часовым циклом дня и ночи. Крысы, подвергающиеся L₅ SNL операции, были размещены в индивидуальные клетки с подстилкой альфа драй и имели доступ к богатой пище, пищевым гранулам и воде без ограничения. Животным позволяли восстановиться в течение 4-6 недель после операции перед тестированием и не тестировали по прошествии восьми недель после операции. Для L₅ SNL испытания только те животные, которые отвечали на воздействие меньше 4 грамм-сил, были включены в дальнейшее испытание и анализ и случайно распределены на опытные группы в день исследования. Во всех тестах исследователь, выполняющий анализ поведения, не был осведомлен об обработке, которую проводили в отношении каждого отдельного животного.

Для L₅ SNL операции крыс анестезировали и поддерживали анестезию ингаляцией изофлураном. Разрез кожи на 2 см был сделан слегка левее средней линии верхней части спинных долей L₄-S₂, с последующим отделением параспинальных мышц от остистых отростков. Затем был тщательно удален поперечный отросток L₆, после чего был идентифицирован спинной нерв L₅. Затем левый спинной нерв L₅ был туго лигирован шелковыми нитками 6-0, мускул был сшит викрилом 4-0, а кожа была закрыта хирургическими скобками.

Исследование поведения было выполнено на крысах L₅SNL между 3-6 неделями после лигирования. В день исследования, следуя базовому значению тестов фон Фрея с целью проверки присутствия механической аллодинии, крысам L₅SNL перорально вводили дозу носителя, соединения № 8 или габапентина (в качестве положительного контроля). Тактильную аллодинию оценивали количественно при 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и/или 24 ч после введения, регистрируя силу, при которой лапка, расположенная на той же стороне, что и лигатура нерва, отдергивалась при прикладывании ряда калиброванных игл фон Фрея (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5 и 15,1 г; Stoelting; Wood Dale, IL). Начиная со средней жесткости (2,0 г), иглы прикладывали к середине подошвы задней лапки в течение приблизительно 5 с. Резкое отдергивание лапки вело к приложению следующего более легкого стимула, а слабый ответ отдергивания приводил к приложению следующего более сильного стимула в целях определения порога чувствительности. В общей сложности после определения первого порога было получено четыре ответа. Значения 50%-ных порогов отдергивания были интерполированы методом Диксона (как описано в Meert T.F. and Vermeirsch, H.A., Pharmacol. Biochem. Behav.; 2005, 80(2), p. 309-326), а когда пороги ответа поднимались или опускались соответственно выше или ниже диапазона обнаружения, приписывались соответствующие значения 15,0 или 0,25 г.

Пороговые данные тестов с иглами фон Фрея выражали как порог отдергивания в граммах или преобразовывали в проценты максимального возможного эффекта (%MPE) согласно формуле

$$\% \text{ MPE} = [(\text{порог после введения препарата}) - (\text{базовый порог})] / [(15 \text{ г отбрасываемое значение}) - (\text{базовый порог})] \times 100.$$

Эффективное количество, вызывающее 50%-ный эффект (ED₅₀), и соответствующая статистика были получены с использованием программы PharmTools Plus (The McCary Group). Статистические данные (двухфакторный дисперсионный анализ) для теста с уксусной кислотой были получены с использованием Graph Pad Prism v4.0. Данные исследований в зависимости от времени в SNL модели невропатической боли были проанализированы анализом дисперсии внутри выборки, повторными измерениями, однофакторным дисперсионным анализом. Существенные основные эффекты ($p < 0,05$) были дополнительно проанализированы с использованием критерия множественного сравнения Даннетта. Данные представлены ниже как среднее значение +/-Ср.откл. Был проведен ряд исследований, соответствующие результаты подробно описаны ниже.

Пример 15. Исследование А.

В первом исследовании соединение № 8 оценивали при дозировке 120 и 240 мг/кг и сравнивали с габапентином при дозировке 480 мг/кг и носителем.

У крыс, которых не оперировали, средние пороги отдергивания были больше 13 г. Спустя 6 недель после операции, пороги отдергивания составляли от 1,0 до 1,6 г. Носитель не изменял пороги отдергивания за четырехчасовой период исследования.

Дозировка габапентина 480 мг/кг значительно повышает пороги при 1, 2 и 4 ч после введения (73,2±14,7 и 73,7±16,6% изменения при 2 и 4 ч соответственно). Эффект от введения дозы соединения № 8 при дозировке 120 мг/кг был немного ниже, чем эффект, наблюдаемый с габапентином, но значительно отличался от базового (время '0') при 1 ч (42,2±13,8% изменения) и 4 ч (45,4±12,2% изменения) после перорального введения. Введение соединения № 8 при дозировке 240 мг/кг вызывало эффект (65,6±21,1% изменения при 4 ч), подобный эффекту, наблюдаемому с габапентином (73,4±15,2 при 4 ч). Таким образом, и габапентин и соединение № 8 значительно повышали пороги отдергивания при 2, 4 и 6 ч после перорального введения. Эффекты снижались при 8 ч и были подобны значениям, полученным через 24 ч после введения носителя.

Пример 16. Исследование В.

Во втором исследовании ежедневно вводимая доза соединения № 8 в течение 7 дней была оценена в целях определения, изменит ли субхроническая дозировка пороги отдергивания. Через три недели после операции была оценена базовая тактильная гиперчувствительность. Крысы были случайно распределены на 5 групп и получали носитель (ГПМЦ) и 60, 120, 240 или 480 мг/кг соединения № 8. Пороги отдергивания были оценены при 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения в день 1 (начальная доза), день 3 (третья доза) и день 7 (седьмая доза).

После первого введения соединения № 8 в дозировке 480 мг/кг было вызвано существенное изменение тактильной гиперчувствительности с пиковым эффектом, наблюдаемым через 4 ч после введения (64,3±9,9% изменения). В других опытных группах при указанном значении времени не наблюдали каких-либо существенных различий, хотя были статистически незначительные тенденции для более низких доз соединения № 8 для изменения тактильной гиперчувствительности. В 3 и 7 день введения ни одна из опытных групп не показала существенного изменения тактильной гиперчувствительности.

Пример 17. Исследование С.

В третьем исследовании соединение № 8 вводили в дозировке 100, 300 и 560 мг/кг п/о, габапентин вводили в качестве положительного контроля в дозировке 560 мг/кг, после чего механическая аллодиния оценивалась при 2, 4 и 6 ч после введения, в течение 4 недель после операции.

В данном исследовании п/о введение соединения № 8 в дозировке 100, 300 или 560 мг/кг не вызвало статистически существенного эффекта до 6 ч. Введение габапентина в дозировке 560 мг/кг (положительный контроль) привело к наблюдаемому уменьшению механической аллодинии через 2 и 4 ч после введения (58,7 и 86,4% изменения соответственно) относительно базового уровня, но не через 6 ч после введения. (Следует отметить, что указанное поведение габапентина, по всей видимости, не совместимо с ожидаемым поведением габапентина в модели Чанга.)

Пример 18. Исследование D.

В четвертом исследовании оценивали эффект соединения № 8 в дозировке 560 мг/кг с применением 10% солютола в растворе ГПМЦ. В качестве положительного контроля вводили габапентин в дозировке 560 мг/кг, после чего оценивали механическую аллодинию в выбранных значениях времени вплоть до 6 ч после введения.

Через 4 недели после операции носитель (10%-ный солютол в ГПМЦ) соединение № 8 в дозировке 560 мг/кг или габапентин в дозировке 560 мг/кг перорально вводили крысам. В данном исследовании носитель вызывал статистически существенное повышение тактильной гиперчувствительности по сравнению с базовым уровнем в течение исследования, тогда как габапентин вызывал статистически существенное снижение (55%-ное изменение) тактильной гиперчувствительности в интервале между 2 и 6 ч после введения. Для крыс, которым вводили дозу соединения № 8, наблюдалась статистически несущественная тенденция к уменьшению гиперчувствительности в интервале между 4 и 6 ч после введения. Более конкретно, п/о введение соединения № 8 в дозировке 560 мг/кг вызывало снижение механической аллодинии через 4 и 6 ч после введения, но при $p = 0,054$.

Следует отметить, что эффект положительного контроля был переменным в каждом из вышеописанных исследований в модели Чанга. Поэтому эффект соединения № 8 следует интерпретировать с учетом ответа положительного контроля каждого приведенного исследования.

Пример 19. Модель Таксол®-индуцированной периферической невропатии.

Периферические невропатии представляет собой хронические заболевания, которые возникают, когда нервы повреждены в результате травмы, болезни, нарушения метаболизма или некоторыми лекарственными средствами и токсинами. Сенсорные нарушения, связанные с химиотерапевтическими агентами, такими как паклитаксел (Таксол®), варьируют от умеренного покалывания до спонтанного жжения, обычно в руках и ногах. В процессе терапии симптомы становятся более интенсивными и могут привести к слабости, атаксии, онемению и боли, которые могут длиться недели или месяцы.

В предварительном исследовании соединение № 8 оценивали на его способность к снижению Таксол®-индуцированной механической аллодинии и нейродегенерации седалищного нерва (Polomano, R.C., Mannes, A.J., Clark, U.S., Bennett, G.J. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*, 94: 293-304, 2001; Flatters, S.J.L., Xiao, W.-H., Bennett, G.J. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 397:219-223, 2006). Кроме того, были оценены эффекты соединения на спонтанную двигательную активность.

Методика.

Самцы крысы линии Спраг-Дуули (полученные от Harlan Sprague Dawley, Inc, возрастом 7 недель) были разделены на две опытные группы ($n=10$ /группу): первой группе вводили Таксол® в дозировке 2 мг/кг, в/б+носитель 0,5% ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза), п/о; второй группе вводили Таксол® в дозировке 2 мг/кг, в/б+соединение № 8 в дозировке 100 мг/кг (в носителе ГПМЦ), п/о. Животные содержались в клетках из поликарбоната, 2 животных на клетку, при температуре 18-26°C, влажности 30-70%, 12-часовом цикле дня и ночи, с пищей и водой, доступными без ограничения.

В дни 1, 3, 5 и 7 крысы получили в/б (внутрибрюшинную) инъекцию Таксола® (2 мг/кг). Кроме того, животные ежедневно получали п/о (перорально) дозы соединения № 8 или носителя в течение 12 дней, начиная с первого дня инъекций Таксола®.

Были выполнены два поведенческих теста: измерение тактильной чувствительности и спонтанной двигательной активности. Перед инъекцией и в дни 5 и 12 после инъекции Таксола® животные подверглись тесту фон Фрея на механическую аллодинию (согласно процедуре, описанной в Chaplan, S.R., Bach, F.W., Pogrel, J.W., Chung, J.M., Yaksh, T.L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J. Neurosci Meth*, 53:55-63, 1994). Тактильная чувствительность (т.е. механическая аллодиния) была измерена с использованием калиброванных игл, прикладываемых к поверхности подошвы затронутой конечности с целью определения порога отдергивания лапки. Схематически, крыс поместили в клетку из плексигласа с дном из проволочной сетки и позволили акклиматизироваться в течение 10 мин. Как только животные успокоились, до подошвенной поверхности правой задней лапки дотронулись 2,0 г иглой фон Фрея. В отсутствии отдергивания лапки при использовании первоначально выбранной иглы был подобран более сильный стимул; в случае отдергивания лапы был выбран следующий более слабый стимул.

Таким способом полученная выборка положительных и отрицательных ответов использовалась для определения порога отдергивания лапки. Данные были проанализированы с использованием двухфакторного дисперсионного анализа, однофакторного дисперсионного анализа и теста Даннетта, со статистической значимостью при $p < 0,05$.

В день 11 после начала инъекции Таксола® животные подверглись испытанию в "открытом поле" с целью измерения уровней моторной активности. Предыдущие исследования показали, что введение Таксола® может привести к снижению спонтанной двигательной активности (оцениваемой, например, по числу пересечений луча) (Pascual, D., Goicoechea, C., Suardiaz, M., Martin, M.I. A cannabinoid agonist, WIN 55, 212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 118: 23-34, 2005). Тест в "открытом поле" был выполнен путем помещения животного в открытые камеры 17"×17" (43,2×43,2 см), которые включали полосы инфракрасного света, размещенные по стенкам камеры. Световые полосы пропускают пучки инфракрасного света таким образом, чтобы горизонтальное (двигательное) и вертикальное (подъем на задние лапки) движения животного автоматически регистрировались каждые 100 мс в результате прерывания луча. В данном исследовании уровни двигательной активности животного регистрировались каждые 20 мин в целях оценки спонтанной активности в новой окружающей среде. Данные были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа и теста Даннетта, со статистической значимостью при $p < 0,05$.

В день 13 животных умертвили асфиксией в углекислом газе. Седалищный нерв и правую заднюю лапку удалили и поместили в 10%-ный нейтральный буферный формалин. Взятые ткани зафиксировали, поместили в парафин, сделали срез и окрасили гематоксилином и эозином. Ткань исследовали с использованием оптической микроскопии, причем оценку производил специалист, неосведомленный о режиме обработки. Ткань оценивали по шкале от 0 до 3 на основании степени и количества аксональных разрывов, наблюдаемых на срезе, где 0 соответствовал нормальным аксонам, 1-2 соответствовали умеренному разрушению аксонов и 3 соответствовал полному разрушению и уоллеровской дегенерации аксонов (Cavaletti, G., Tredici, G., Braga, M., Tazzari, S. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of Taxol®. *Exper Neural*. 133:64-72, 1995). Данные были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа и теста Даннетта, со статистической значимостью при $p < 0,05$.

Результаты.

Механическая аллодиния была оценена перед введением (базовый уровень) и в день 5 и день 12 после введения Таксола®. Какого-либо существенного различия между группами при базовом уровне или в день 5 не наблюдали; однако в день 12 и группа, которой вводили один Таксол® ($p < 0,05$), и группа, которой вводили Таксол®+соединение № 8 в дозировке 100 мг/кг ($p < 0,001$), были более чувствительными к боли по сравнению с их ответами на базовом уровне. Соединение № 8, по-видимому, потенцировало болевой ответ по сравнению с одним Таксолом®, однако указанное различие не было статистически значимым.

Спонтанная двигательная активность была протестирована в день 11 после начала введения Таксола®. Какого-либо существенного различия между опытными группами в горизонтальном движении не наблюдали; однако группа, которой вводили Таксол®+соединение № 8 ($p < 0,05$), показывала снижение подъема животных на задние лапки по сравнению с одним Таксолом®.

Была выполнена оценка гистопатологических срезов правой задней лапки и седалищного нерва. Соединение № 8 не оказывало какого-либо эффекта на тяжесть Таксол®-индуцированной дегенерации в правой задней лапке, однако наблюдалась положительная тенденция к уменьшению дегенерации седалищного нерва, хотя различия не были статистически значимыми.

Обсуждение.

В целях оценки эффективности воздействия соединения № 8 на боль, изменения движения и повреждения нервов, которое может произойти в результате Таксол®-индуцированной периферической невропатии, было выполнено предварительное исследование. Как правило, крыс, которым вводили Таксол®, оценивали через несколько недель после инъекции, так как в результате механическая аллодиния развивается приблизительно между 12-21 днем после введения Таксола®. В настоящем исследовании эффективность соединения была оценена в дни 5 и 12 после введения Таксола®, т.е. продолжительность исследования была меньше, чем у ранее описанных исследований; однако отмечено, что существенная аллодиния могла развиваться в пределах указанного периода.

Результаты предполагают, что в день 12 механическая аллодиния развилась в результате введения Таксола®, хотя величина эффекта не была статистически надежной (базовый уровень: $16,42 \pm 2,14$ г, день 12: $12,11 \pm 4,92$ г). Тем не менее, соединение № 8 было неэффективно в предотвращении аллодинии на тот же момент времени. Приведенный результат рассматривается как неокончательный. Увеличение продолжительности исследования, возможно, показало бы более явный эффект Таксола® и защитный эффект соединения № 8. Кроме того, отмечено, что положительный контроль не был включен в исследование.

Оценка поведения в "открытом поле" показала, что крысы, которым ввели соединение № 8, показали уменьшение подъема на задние лапки по сравнению с одним Таксолом®, показывая более низкий уровень спонтанного вертикального исследования. Однако так как уровни горизонтальной активности не отличались при введении соединения № 8 от уровней горизонтальной активности в группе, которой вводили один Таксол®, то боль или седативный эффект являются маловероятными причинами для уменьшения подъема на задние лапки. Гистопатологический анализ показал тенденцию к снижению повреждения седалищного нерва при введении соединения № 8, однако указанное снижение не было статистически значимым.

В своей совокупности приведенное предварительное исследование предполагает, что соединение № 8 может оказывать благоприятные воздействия на Таксол®-индуцированную периферическую невропатию у крыс. Предложенные последующие исследования могли бы включать более длительный период испытания после введения Таксола® (например, приблизительно с 6-недельной продолжительностью), а также серии уровней дозировки (например, кривая зависимости эффекта от дозы) для соединения № 8.

Пример 20. Модель Таксол®-индуцированной периферической невропатии.

Периферические невропатии представляют собой хронические заболевания, которые возникают, когда нервы повреждены в результате травмы, болезни, нарушения метаболизма или некоторыми лекарственными средствами и токсинами. Сенсорные нарушения, связанные с химиотерапевтическими агентами, такими как паклитаксел (Таксол®), варьируют от умеренного покалывания до спонтанного жжения, обычно в руках и ногах. В процессе терапии симптомы становятся более интенсивными и могут привести к слабости, атаксии, онемению и боли, которые могут длиться недели или месяцы.

Данное второе, более длительное исследование с использованием модели Таксол®-индуцированной периферической невропатии было выполнено как продолжение предварительного исследования, описанного в примере 19 выше.

Методика.

Паклитаксел (Таксол®, Bristol-Myers-Squibb; 6 мг/мл в смеси 50:50 Кремофора и этанола) был разбавлен непосредственно перед применением физиологическим раствором до концентрации 2 мг/мл и введен в/б в объеме 1 мл/кг в четыре последовательных дня (D0, D2, D4 и D6). Соединение № 8 было суспендировано в растворе 0,1н. HCl:0,5% метилцеллюлозы (1:9) непосредственно перед каждой инъекцией в концентрациях 60 и 120 мг/мл.

Взрослых самцов крысы линии Спраг-Дуули (Harlan, Indianapolis, IN; Frederick, питомник по разведению лабораторных животных медицинского департамента) содержали в клетке на подстилке из опилок в группах по 3-4, с пищей и водой без ограничения и 12:12-часовым циклом дня и ночи.

Было сформировано три группы животных, которым вводили паклитаксел, в каждой группе n=12: группе 1 вводили соединение № 8 в дозировке 60 мг/кг, п/о (перорально через зонд), ежедневно в течение 20 дней, начиная в D0 (в тот же день, в который начали вводить паклитаксел). В те дни, когда было нужно вводить и соединение № 8, и паклитаксел, соединение № 8 давали в 9⁰⁰, а паклитаксел в 13⁰⁰. Группе 2 вводили соединение № 8 в дозировке 120 мг/кг, п/о (перорально через зонд), ежедневно, начиная в D0 (в тот же день, в который начали вводить паклитаксел). В те дни, когда было нужно вводить и соединение № 8, и паклитаксел, соединение № 8 давали в 9⁰⁰, а паклитаксел в 13⁰⁰. Группе 3 вводили эквивалентный объем носителя, ежедневно, начиная в D0 (в тот же день, в который начали вводить паклитаксел).

Животные были приучены к среде проведения испытаний в течение трех отдельных дней, а затем провели три ежедневные базовые сессии для измерения уровня нормального ответа на воздействие иглами фон Фрея, оказывающими давление 4 или 15 г (4 г VFH и 15 г VFH). Нормальные крысы редко, если вообще когда-либо, отдергивают лапку при воздействии 4 г VFH, таким образом, повышение ответа на данный стимул после введения паклитаксела указывает на развитие механической аллодинии. Нормальные крысы отдергивают лапку при воздействии 15 г VFH в 10-20% случаев; таким образом, повышение частоты ответов на данный стимул указывает на развитие механической гипералгезии.

Животные были помещены под перевернутые пластмассовые клетки для мышей, расположенные наверху поднятой платформы с настилом из проволоочной сетки. Каждая VFH был приложена к гладкой коже середины подошвы лапки, при этом регистрировали наличие или отсутствие отдергивания. Данную процедуру повторили 5 раз на каждой задней лапке, при этом ответы животного были суммированы и выражены в процентах (например, 5 положительных ответов с отдергиванием на воздействие 15 г VFH приводило бы к оценке 50%). Поведение оценивалось наблюдателем, который не был осведомлен относительно номера группы.

Поведенческие тесты эффектов паклитаксела начали в день 13 (D13) и повторили в D15, D17, D21, D24, D28, D31, D35 и D38. Тесты в дни 13-17 проводились в течение 20-дневного периода введения соединения № 8. В течение указанного периода препарат давали в 9⁰⁰, а поведенческие тесты начали в 13⁰⁰. Как ожидали, существенная паклитаксел-индуцированная механическая аллодиния и механическая гипералгезия разовьются через 10-14 дней после последней инъекции паклитаксела.

Результаты.

Как ожидалось, у получавших инъекции носителя крыс, которым вводили паклитаксел, развивалась механическая аллодиния (тест с 4 г VFH) и механическая гиперальгезия (тест с 15 г VFH).

Дозы 120 и 60 мг/кг соединения № 8 подавляли развитие механической аллодинии и механической гиперальгезии. Эффект подавления был очевиден в начале болевого синдрома и продолжался в течение приблизительно 11 дней после последней инъекции соединения № 8, после чего аллодиния и гиперальгезия возвратились. Между двумя опытными группами не было никаких существенных различий. Введение соединения № 8 не вызывало никаких явных побочных эффектов. Блокада механической аллодинии, по-видимому, превосходила блокаду механической гиперальгезии.

Пример 21. Модель висцеральной боли на основе абдоминального спазма, индуцированного уксусной кислотой.

Цель данного испытания состояла в том, чтобы определить, изменяет ли соединение № 8 гиперчувствительность в моделях висцеральной, воспалительной и невропатической боли.

Тестируемое соединение и контрольные соединения растворяли в подходящем объеме 0,5%-ного раствора ГПМЦ или 10%-ного солидола в 0,5%-ном растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). ГПМЦ служила носителем для приготовления растворов габапентина, используемых в качестве положительного контроля. Растворы были приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать конечную дозу в объеме 10 мл/кг при пероральном введении (п/о) мышам. Для исследований вызванных уксусной кислотой абдоминальных спазмов использовались самцы мыши линии CD-1 от Charles Rivers Laboratories (Portage, ME) весом от 25 до 30 г при исследовании.

Всех животных подвергли недельному периоду карантина/акклиматизации перед переносом в общую комнату. Мышам в исследовании абдоминальных спазмов, вызванных уксусной кислотой, перед началом исследования позволили привыкнуть к комнате для испытаний в течение 1 ч. Животные содержались в клетках-микроизоляторах в группах по четыре крысы на клетку или 5 мышей на клетку с подстилкой из сердцевин кукурузных початков и доступом к пище и воде без ограничения. Окружающую среду поддерживали при постоянной температуре 21°C, с 12-часовым циклом дня и ночи.

Животные, используемые в тесте абдоминальных спазмов, вызванных уксусной кислотой, в течение периода исследования содержались с постоянными партнерами по клетке (4 крысы на клетку, 5 мышей на клетку; использовались клетки Nalgene® с подстилкой из сердцевин кукурузных початков). Животные из нескольких клеток были случайным образом распределены в опытные группы; т.е. мыши в данной клетке были псевдослучайно распределены в различные опытные группы. Во всех тестах исследователь, выполняющий поведенческий анализ, не был осведомлен об обработке, которую проводили в отношении каждого конкретного животного.

В день исследования мышам перорально ввели либо носитель (Метоцел или 10%-ный Солютол:Метоцел), либо 560 мг/кг соединения № 8, либо 560 мг/кг габапентина в качестве положительного контроля. Затем мышам в/б ввели инъекцию 0,5 мл (2×0,25 мл на абдоминальный квадрат) 0,6%-ной уксусной кислоты с последующим введением через 1, 2, 3 или 4 ч носителя, соединения или положительного контроля. Через 5 мин после в/б инъекции уксусной кислоты 5 животных поместили под отдельные стеклянные колпаки, содержащие в качестве подстилки небольшое количество стружек, после чего в течение 5 мин регистрировали число абдоминальных спазмов у каждого животного. Описанную процедуру повторили для каждой группы (N=10 мышам на группу).

Эффективную дозу, вызывающую 50%-ный эффект (ED₅₀), и соответствующую статистику вычислили с использованием программы PharmTools Plus (The McCary Group). Статистические данные (двухфакторный дисперсионный анализ) для испытания уксусной кислотой были получены с использованием Graph Pad Prism v4.0. Данные от модели висцеральной боли, вызванной уксусной кислотой, были проанализированы двухфакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Существенные основные эффекты (p<0,05) были дополнительно проанализированы с использованием критерия множественного сравнения Даннетта. Данные представлены ниже как среднее значение+стандартное среднеквадратичное отклонение (Ср. откл.).

Соединение № 8 было оценено в модели висцерально-химической боли, индуцированной уксусной кислотой. У мышей, которым вводили носитель, среднее число абдоминальных спазмов составляло от 13 до 16,2 среди четырех взятых групп. Хотя габапентин вызывал тенденцию к снижению числа спазмов в 2 ч (11,00±1,5 спазма) и 3 ч (10,0±1,6 спазма) после перорального введения, указанный эффект не являлся статистически значимым. По сравнению с мышами, которым ввели носитель или габапентин, введение соединения № 8 в дозировке 560 мг/кг существенно не влияло на картину спазмов, вызванных уксусной кислотой.

Соединение № 8 не влияло на картину абдоминальных спазмов, вызванных в/б инъекцией уксусной кислоты. Точно так же габапентин существенно не уменьшал спазмы, вызванные уксусной кислотой. Приведенные результаты позволяют предположить, что данное испытание может быть нечувствительным к анальгезирующим эффектам указанных противосудорожных средств.

Пример 22. Модель воспалительной боли, индуцированной полным адьювантом Фрейнда (CFA).

Внутриподшвенная инъекция CFA приводит у крыс к длительной воспалительной реакции, которая характеризуется отеком и явной гиперчувствительностью к тепловым и механическим воздействиям. Гиперчувствительность достигает максимума между 24-72 ч после инъекции и может длиться в течение нескольких недель. Данное испытание позволяет прогнозировать анальгезирующий, противоаллодийный и/или противогиперальгезивный эффект тестируемых соединений.

Тестируемое соединение и контрольные соединения растворяли в подходящем объеме 0,5%-ного раствора ГПМЦ или 10% солютола в 0,5%-ном растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Растворы были приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать конечную дозу в объеме 2,5 или 5 мл/кг при п/о введении крысам. Для исследований температуры лапки после введения CFA посредством регистрации теплового излучения использовались самцы крысы линии Sprag-Дуули от Charles Rivers Laboratories (Portage, ME) весом от 250 до 350 г при исследовании.

Всех животных подвергли недельному периоду карантина/акклиматизации перед переносом в общую комнату. Крысы в CFA-исследовании были перемещены в комнату для испытания в день инъекции CFA, где они оставались на время исследования. Животные содержались в клетках-микроизоляторах группами по 4 крысы на клетку или 5 мышей на клетку с подстилкой из сердцевин кукурузных початков и доступом к пище и воде без ограничения. Окружающую среду поддерживали при постоянной температуре 21°C, с 12-часовым циклом дня и ночи.

Животных, используемых в тестах CFA-RH (крысы), в течение периода исследования содержали с постоянными партнерами по клетке (4 крысы на клетку, 5 мышей на клетку; использовались клетки Nalgene® с подстилкой из сердцевин кукурузных початков). Животные из нескольких клеток были случайным образом распределены в опытные группы; т.е. грызуны в данной клетке были псевдослучайно распределены в различные опытные группы. Для CFA-испытания только те крысы, которые показали по меньшей мере 25%-ное снижение времени ответа по сравнению с базовым уровнем (т.е. гиперальгезии), были включены в дальнейшее испытание и анализ. Во всех тестах исследователь, выполняющий поведенческий анализ, не был осведомлен об обработке, которую проводили в отношении каждого конкретного животного.

В день исследования крысам ввели внутриподшвенную инъекцию 100 мкл (1 мкг/мкл) CFA (1:1 CFA: физраствор) в левую заднюю лапку. После инкубационного периода продолжительностью 24 ч было получено время ответа на стимулятор теплового излучения лапки (RH), которое сравнили с базовым уровнем времени (до введения CFA). Ответ автоматически регистрировали с помощью RH-датчика, когда крыса отрывала свою лапку от поверхности стекла. После оценки времени ответа после введения CFA крысам перорально вводили соединение № 8 (2,5 мл/кг) или носитель (ГПМЦ). Процент снижения гиперальгезии был вычислен для каждого животного как

$$[(\text{ответ на обработку}) - (\text{ответ после введения CFA})] / [(\text{ответ до введения CFA}) - (\text{ответ после введения CFA})] \times 100.$$

Затем для каждой опытной группы был вычислен средний % снижения гиперальгезии ($n=5-6$ крыс на группу).

Эффективную дозу, вызывающую 50%-ный эффект (ED_{50}), и соответствующую статистику вычислили с использованием программы PharmTools Plus (The McCary Group). Статистические данные (двухфакторный дисперсионный анализ) для испытания уксусной кислотой были получены с использованием Graph Pad Prism v4.0. Данные исследований зависимости времени в модели воспалительной CFA-индуцированной боли были проанализированы методом дисперсии внутри выборки, повторными измерениями, однофакторным дисперсионным анализом. Существенные основные эффекты ($p < 0,05$) были дополнительно проанализированы с использованием критерия множественного сравнения Даннетта. Данные представлены ниже как среднее значение $\pm$ Ср.откл.

Соединение № 8 было оценено в CFA-модели воспалительной боли. У нормальных крыс среднее время отрыва лапки составляло 14,6-15,6 с. Через 24 ч после введения CFA среднее время отрыва лапки увеличилось от 6,0 до 6,8 с, что указывает на развитие тепловой гиперчувствительности.

Пероральное введение носителя существенно не меняло время отрыва лапки. Для сравнения, перорально введенная доза габапентина (560 мг/кг) снижала тепловую гиперчувствительность с максимальным значением 68,6% (по сравнению с базовым уровнем через 24 ч после введения CFA), наблюдаемым через 4 ч после перорального введения. Пероральное введение дозы соединения № 8 (560 мг/кг) также снижало тепловую гиперчувствительность с максимальным значением 86,0% (по сравнению с базовым уровнем через 24 ч после введения CFA), наблюдаемым через 4 ч после перорального введения.

Соединение № 8 снижало CFA-индуцированную тепловую гиперчувствительность в зависимости от времени, что позволяет рассчитывать, что соединение № 8 могло бы применяться для снятия воспалительной боли.

Пример 23. Модель формалин-индуцированной гипералгезии.

Взрослые самцы мыши линии CD-1 весом 20 г были получены от Charles River (Wilmington, M.A.). Все животные содержались с 12:12 циклом дня и ночи и имели доступ к пище и воде без ограничения, за исключением тех случаев, когда их удаляли из клетки, в которой они содержались, с целью проведения экспериментальных процедур.

Соединение № 8 смешивали с небольшим объемом 0,5%-ного раствора метилцеллюлозы, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и довели до конечного объема 0,5%-ным раствором метилцеллюлозы. Соединение № 8 вводили в/б в объеме 0,01 мл/10 г массы тела подвергнутых испытанию мышам. Через 2 ч после в/б введения соединения № 8 или носителя в подошвенную область правой задней лапки была произведена инъекция 0,5%-ного формалина.

В данной модели инъекция формалина выявляет четкий двухфазовый поведенческий профиль, который характеризуется тем, что мышь вылизывает затронутую лапку. Сразу после инъекции мышь вылизывает лапку в течение приблизительно 10 мин. Это соответствует фазе 1 (острый ответ) и сопровождается кратким периодом времени ожидания, в течение которого присутствует небольшая поведенческая активность. Затем следует более длительный период вылизывания лапки, длящийся приблизительно 20-30 мин, который составляет фазу 2 (воспалительную).

Перед введением соединения № 8 в дозировке 15 мг/кг (n=8), 30 мг/кг (n=8), 200 мг/кг (n=8), 300 мг/кг (n=4) или носителя (n=8) каждая мышь подвергалась 15-минутному периоду привыкания к условиям в одной из нескольких труб из плексигласа высотой 6" (≈15,2 см) диаметром 4" (≈10,2 см), которые были помещены перед зеркалом. После периода привыкания к условиям в/б вводили соединение № 8 или носитель, после чего мышь возвращали обратно в трубу. Через 2 ч после введения в подошвенную поверхность правой задней лапки п/к ввели формалин (20 мкл, игла номер 27). Иглу приложили скопом к поверхности кожи. После инъекции формалина за каждым животным наблюдали в течение первых 2 мин каждого 5-минутного периода, в общей сложности 45 мин. Регистрировалась совокупная продолжительность вылизывания в течение каждого 2-минутного периода. Животное, получающее необходимый объем носителя, чередовали с каждой мышью, которой вводили соединение № 8. После завершения эксперимента животных умертвили.

Значения площади под кривой (AUC) были получены с помощью GraphPad Prism Version 3.03. Общая AUC была вычислена и для опытной группы, и для контрольной группы как при острой, так и при воспалительной фазах. AUC отдельных животных в каждой фазе также была вычислена и преобразована в проценты от общей контрольной AUC. Были вычислены и проверены на статистическую значимость средние процентные значения и Ср.откл. как при введении соединения № 8, так и при введении носителя.

Соединение № 8 являлось эффективным против острой фазы 1 боли, связанной с инъекцией формалина. Для этого среднее эффективное количество (ED₅₀) в 95%-ном доверительном интервале (CI), вызывающая 50%-ное или большее снижение AUC согласно расчетным данным должна составлять 111 мг/кг (с диапазоном 62,0-245 мг/кг) после в/б введения.

Соединение № 8 уменьшало вторичную фазу формалин-индуцированной гипералгезии в дозозависимом режиме. Среднее эффективное количество (ED₅₀) в 95%-ном доверительном интервале (CI), вызывающая 50%-ное или большее снижение AUC согласно расчетным данным должна составлять 101 мг/кг (с диапазоном 53,6-225 мг/кг) после в/б введения.

Результаты данного исследования показывают, что соединение № 8 обладает способностью снижать формалин-индуцированную гипералгезию, и указывают, что позволяет рассчитывать, что соединение № 8 могло бы применяться для снятия острой и хронической воспалительной боли.

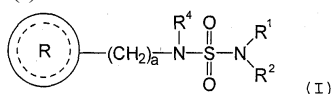
Пример 24.

Соединение № 8, полученное согласно примеру 7, смешивается с достаточно тонкоизмельченной лактозой с обеспечением конечной дозы 580-590 мг и вводится в твердые желатиновые капсулы размера О.

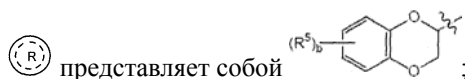
Несмотря на то что предыдущее описание описывает принципы настоящего изобретения, в отношении примеров, приведенных в целях пояснения, следует понимать, что практическое осуществление изобретения охватывает все обычные варианты, изменения и/или модификации, находящиеся в объеме следующей формулы и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снятия боли, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



где каждый из R¹ и R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; а является целым числом 1 или 2;



b является целым числом от 0 до 4;

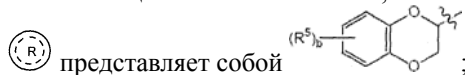
каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где вводят соединение формулы (I), в которой

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

a является целым числом 1 или 2;



b является целым числом 1 или 2;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила; или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п.2, где вводят соединение формулы (I), в которой

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

a является целым числом 1 или 2;



2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила),

2-(6-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(5-фторо-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила),

2-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-хлорбензо[1,3]диоксолила),

2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(5-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила),

2-(6-бromo-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила) и 2-(8-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила);

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п.3, где вводят соединение формулы (I), в которой

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

a является целым числом 1 или 2;



2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила),

2-(7-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила), 2-(7-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила),

2-(6-бromo-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила) и 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила);

или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (2S)-(-)-N-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамида и его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ снятия боли, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из (2S)-(-)-N-(6-хлоро-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)сульфамида и его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по п.1, где боль представляет собой острую боль или хроническую боль.

8. Способ по п.1, где боль представляет собой воспалительную боль.

9. Способ по п.1, где боль представляет собой невропатическую боль.

10. Способ по п.9, где невропатическая боль представляет собой диабетическую невропатию.

11. Способ по п.6, где боль представляет собой острую боль или хроническую боль.

12. Способ по п.6, где боль представляет собой воспалительную боль.

13. Способ по п.6, где боль представляет собой невропатическую боль.

14. Способ по п.13, где невропатическая боль представляет собой диабетическую невропатию.

15. Способ по п.1, дополнительно включающий введение нуждающемуся субъекту обезболивающего агента.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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