



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 736** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/573, A 61P 23/00,**
25/20

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001118125, 28.04.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2005

(30) Приоритет: 29.04.1999 US 60/131,578

(46) Дата публикации: 15.09.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US00/11680, 20000428

(72) Изобретатель:

Гогенкамп Дерк Дж., US

(73) Патентовладелец:

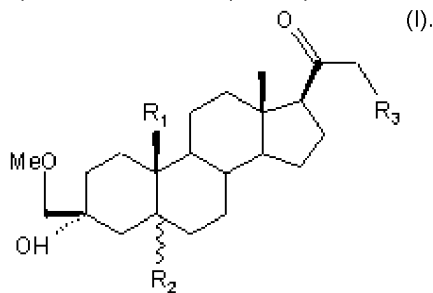
ЕВРО-СЕЛТИК С.А, LU

(54) СПОСОБ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ БЕССОННИЦЫ ИЛИ ЕЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ, А ТАКЖЕ ИНДУКЦИИ АНЕСТЕЗИИ

(57) Реферат:

Предложен способ для облегчения проявлений бессонницы или ее предотвращения, а также индукции анестезии у животных, который включает в себя применение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



У А 7 3 7 3 6 С 2

У А 7 3 7 3 6 С 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 736** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/573, A 61P 23/00,**
25/20

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001118125, 28.04.2000

(24) Effective date for property rights: 15.09.2005

(30) Priority: 29.04.1999 US 60/131,578

(46) Publication date: 15.09.2005

(86) PCT application:
PCT/US00/11680, 20000428

(72) Inventor:
HOGENKAMP DERK J., US

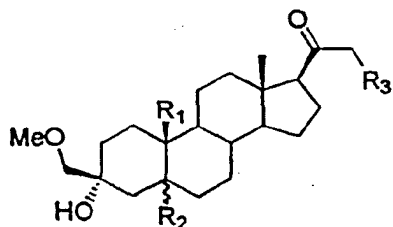
(73) Proprietor:
EURO-CELTIQUE SA., LU

(54) **METHOD FOR ALLEVIATING OR PREVENTING INSOMNIA AND INDUCING ANESTHESIA**

(57) Abstract:

This invention relates to compounds having Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 9, 15.09.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



U A 7 3 7 3 6 C 2

U A 7 3 7 3 6 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 736** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/573, A 61P 23/00,**
25/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001118125, 28.04.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 29.04.1999 US 60/131,578

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/US00/11680, 20000428

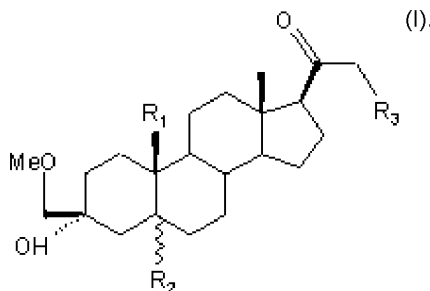
(72) Винахідник(и):
Гогенкамп Дерк Дж. , US

(73) Власник(и):
ЄВРО-СЕЛТІК С.А., LU

(54) СПОСІБ ПОСЛАБЛЕННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ БЕЗСОННЮ АБО ВИКЛИКАННЯ АНАСТЕЗІЇ У ТВАРИНИ

(57) Реферат:

Спосіб послаблення або запобігання безсонню або викликання анестезії у тварини, який включає введення вищезгаданій тварині, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату.



U A 7 3 7 3 6 C 2

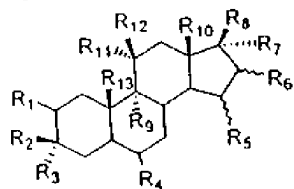
U A 7 3 7 3 6 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується галузі медичної хімії та нових стероїдних похідних, а також способів модулювання збудженості мозку. Зокрема винахід стосується 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-заміщених-5 α - (та 5 β -)прегнан-20-онів з властивостями бажаними для використання як седативних/гіпнотичних, а також анестезуючих лікарських засобів.

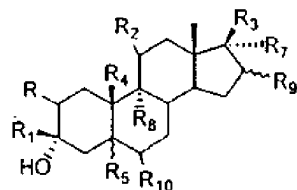
Нейроактивні стероїди, що зустрічаються в природі, не придатні як седативні/гіпнотичні, оскільки вони мають погану оральну біодієвість головним чином завдяки швидкому початковому метаболізму [Hogenkamp, D. J. et al. J. Med. Chem. 40:61-72 (1997)]. Додавання 3 β -заміщення приводить до утворення нейроактивних стероїдів, що все ж таки виявляють значну оральну активність у тварин, але таку, що є загалом надто тривалою, щоби бути їм корисними седативними/гіпнотичними лікарськими засобами. Седативний/гіпнотичний лікарський засіб повинен мати час напіввидалення для людини <5 годин, щоби уникнути залишкового тривалого впливу й накопичення за тривалого застосування на ніч [Nicholson, A. N. Drugs 31: 164-176 (1986)]. Ми з'ясували, проте, що 3 β -метоксиметилзаміщені стероїди, зберігаючи оральну активність інших 3 β -заміщених нейроактивних стероїдів, мають таку тривалість дії, яка робить їх корисними як седативні/гіпнотичні, а також анестезуючі лікарські засоби.

Bolger et al. в патенті США №5232917 описують сполуки наступної формули:



де R₁-R₁₃ окремо вибрані з великої кількості груп. Сполуки описані як корисні антиконвульсанти, седативні/гіпнотичні лікарські засоби, а також анестетики.

У міжнародній патентній заявці WO 95/21617 описано сполуки наступної формули:



де R, R₁-R₁₀ окремо вибрані з великої кількості груп. Сполуки описані як корисні антиконвульсанти, седативні/гіпнотичні лікарські засоби та анестетики.

Цей винахід стосується 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-заміщених-5 α - (та 5 β -)прегнан-20-онів з властивостями, що є особливо бажаними для використання як седативні/гіпнотичні лікарські засоби та анестетики.

Цей винахід також спрямований на використання сполуки формули I як анестетика.

Перший аспект цього винаходу спрямований на нові метоксиметилзаміщені стероїди формули I.

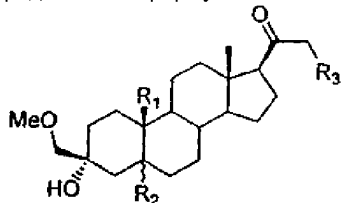
Другий аспект цього винаходу спрямований на нові сполуки формули I як седативні-гіпнотичні лікарські засоби.

Третій аспект цього винаходу становить спосіб викликання ефекту анестезії введенням сполуки формули I свавцю за потреби в такому лікуванні.

Четвертий аспект цього винаходу становить фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки формули I у суміші з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або розчинниками.

Цей винахід бере початок з виявлення, що нові 3 β -метоксиметил-3 α -гідрокси-заміщені стероїди формули I мають таку тривалість дії, яка робить їх особливо корисними як седативні/гіпнотичні лікарські засоби та анестетики.

Сполуками, корисними в аспекті цього винаходу, є 3 β -метоксиметил-3 α -гідрокси-заміщені стероїди, представлені формулою I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, де:

R₁ - це H або метил; R₂ - це 5 α - або 5 β -H;

R₃ - це за бажанням заміщена N-приєднана гетероарильна група або група -X-R₄;

R₄ - це за бажанням заміщений вуглець-приєднана гетероарильна група; та

X - це O, S або N

Кращою групою сполук формули I є сполуки, де R₄ - це за бажанням заміщена вуглець-приєднана біциклічна гетероарильна група; і X=O.

Ще однією групою кращих сполук формули I є така, де:

R₄ - це за бажанням заміщена вуглець-приєднана гетероарильна група; і X=S.

До іншої кращої групи належать сполуки формули I, де R₃ - це за бажанням заміщена N-приєднана моноциклічна гетероарильна група. До кращих нейроактивних стероїдів належать 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-он і

21-(5'-аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілтіо)-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он.

Ще кращою групою сполук формули I є сполуки, де R₄ - це N-оксид за бажанням заміщеної вуглець-приєднаної біциклічної гетероарильної групи; і X=O.

До інших ще кращих груп належать сполуки формули I, де R₃ - це N-приєднаний імідазол або тетразол, що можуть бути за бажанням заміщені.

Особливо кращими є наступні сполуки: 3 α -гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он і його гідрохлоридна сіль, 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(2'-тетразоліл)-5 α -прегнан-20-он і N-оксид 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону.

До корисних сполук у цьому аспекті винаходу належать без виключення:

3 α -гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он;

3 α -гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 β -прегнан-20-он;

3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(2'-тетразоліл)-5 α -прегнан-20-он;

N-оксид 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону, та

21-(5'-аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілтіо)-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он.

Корисними арильними групами є C₆₋₁₄арил, особливо C₆₋₁₀арил. До типових C₆₋₁₄арильних груп належать феніл, нафтил, фенантрин, антрацил, інденіл, азуленіл, біфеніл, біфеніленіл і флуореніл.

Корисними циклоалкільними групами є C₃₋₈циклоалкіл. До типових циклоалкільних груп належать циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил і циклогептил.

Корисними насиченими або частково насиченими карбоциклічними групами є циклоалкільна група, як описано вище, а також циклоалкенільні групи, такі як циклопентеніл, циклогептеніл і циклооктеніл.

Корисними арильними групами є C₆₋₁₄арил, особливо C₆₋₁₀арил. До типових C₆₋₁₄арильних груп належать феніл, нафтил, фенантрин, антрацил, інденіл, азуленіл, біфеніл, біфеніленіл і флуореніл.

Корисними циклоалкільними групами є C₃₋₈циклоалкіл. До типових циклоалкільних груп належать циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Корисними насиченими або частково насиченими карбоциклічними групами є циклоалкільні групи, як описано вище, а також циклоалкенільні групи, такі як циклопентеніл, циклогептеніл і циклооктеніл.

До корисних гетероарильних груп належать будь-яка одна з наступних: тієніл, бензо[b]тієніл, нафто[2,3-b]тієніл, тіантрєніл, фурил, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантиїніл, 2H-піроліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, тетразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, фталзиніл, нафтиридиніл, хінозалиніл, цинолініл, птеридиніл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акрииндиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназиніл, ізотіазоліл, фенотіазиніл, ізоксазоліл, форазаніл, феноксазиніл, тіадіазоліл, 1,4-дигідрохіноксапін-2,3-діон, 7-аміноізокумарин, піридо[1,2-a]піридимідин-4-он, 1,2-бензоізоксазол-3-іл, бензімідазоліл, 2-оксіндоліл і 2-оксобензімідазоліл.

До корисних гало або галогенових груп належать фтор, хлор, бром та йод.

До корисних алкільних груп належать прямі й розгалужені C₁₋₁₀алкільні групи, ще краще C₁₋₆алкільні групи. До типових C₁₋₁₀алкільних груп належать метил, етил, пропіл, ізопропіл, алеїл, втор-бутил, трет-бутил, 3-пентил, гексил і октил. Також розглядається триметиленова група, заміщена по двох прилеглих положеннях бензолового кільця сполук винаходу.

Корисними алкенільними групами є C₂₋₆алкенільні групи, краще C₂₋₄алкеніл. До типових C₂₋₄алкенільних груп належать етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл і трет-бутеніл.

Корисними алкініловими групами є C₂₋₆алкінілові групи, краще C₂₋₄алкініл. До типових C₂₋₄алкінілових груп належать етиніл, пропініл, бутеніл і 2-бутиніл.

До корисних арилалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C₁₋₁₀алкільних груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих C₆₋₁₄арильних груп. Корисні значення включають бензил, фенетил і нафтилметил.

До корисних арилалкенільних груп належать будь-які з вищезгаданих C₆₋₁₄алкенільних груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих C₆₋₁₄арильних груп.

До корисних арилалкінільних груп належать будь-які з вищезгаданих C₂₋₄алкінільних груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих C₆₋₁₄арильних груп. Корисні значення включають фенілетиніл і фенілпропініл.

До корисних арилалкінільних груп належать будь-які з вищезгаданих C₂₋₄алкінільних груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих C₆₋₁₄арильних груп. Корисні значення включають фенілетиніл і фенілпропініл.

До корисних циклоалкілалкілових груп належать будь-які з вищезгаданих C₁₋₁₀алкілових груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих циклоалкільних груп.

До корисних галоалкільних груп належать C₁₋₁₀алкільні групи, заміщені на один або кілька атомів фтору, хлору, броду або йоду, наприклад, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторетил, 1,1-дифторетил і

трихлорметил.

До корисних гідроксіалкільних груп належать C_{1-10} алкільні групи, заміщені на гідрокси, наприклад, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл і гідроксибутил.

До корисних алкокси груп належать кисень, заміщений на одну з C_{1-10} алкільних груп, згаданих вище.

До корисних алкілтіо груп належать сірка, заміщена на одну з C_{1-10} алкільних груп, згаданих вище.

Корисними ациламіногрупами є будь-який C_{1-6} ацил (алканоїл), приєднаний до азоту аміногрупи, наприклад, ацетамідо, пропіонамід, бутаноїламід, пентаноїламід, гесканоїламід, а також арилзаміщені C_{2-6} заміщені ацилові групи.

До корисних ацилоксигруп належать будь-який C_{1-6} ацил (алканоїл), приєднаний до окси (-O-) групи, наприклад, ацетокси, пропіоноїлокси, бутаноїлокси, пентаноїлокси, гесканоїлокси тощо.

До корисних насичених або частково насичених гетероциклічних груп належать тетрагідрофураніл, піраніл, піперидиніл, піперизиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, імідазолініл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, ізохроманіл, хроманіл, піразолісініл, піразолініл, тетроноїл і тетрамоїл.

До корисних гетероциклоалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених на будь-яку з вищезгаданих гетероциклічних груп.

До корисних аміногруп належать $-NH_2$, $-NHR_5$ і $-NR_5R_6$, де R_5 і R_6 - це C_{1-10} алкільна або циклоалкільна група, як описано вище.

Корисними амінокарбонільними групами є карбонільні групи, заміщені на $-NH_2$, $-NHR_5$, і $-NR_5R_6$, де R_5 і R_6 - це C_{1-10} алкільні групи.

До можливих замісників у будь-якому з гетероарильних кілець у формулі I належать будь-який з гало, галоалкіл, арил, гетероцикло, циклоалкіл, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероарилалкіл, гетероарилалкеніл, гетероарилалкініл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, карбоксиалкіл, алкоксиалкіл, нітро, аміно, уреїдо, ціано, ациламіно, гідрокси, тіол, ацилокси, азидо, алкокси, карбокси, амінокарбоніл і алкілтіол, згадані вище. До кращих за бажанням замісників належать: гало, галоалкіл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, нітро, алкіл, алкокси і аміно.

Певні сполуки формули I можуть існувати як оптичні ізомери й винахід містить як рацемічні суміші таких оптичних ізомерів, так і окремі енантіомери, що можуть бути за бажанням розділені згідно зі способами, що є добре відомими звичайному фахівцю в галузі.

До прикладів фармацевтично прийнятних адитивних солей належать адитивні солі неорганічних та органічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, фосфат, сульфат, цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат, ацетат, дихлорацетат і оксалат.

До прикладів проліків належать естери або аміди сполук Формули I із заміщенням за бажанням, включаючи гідроксіалкіл або аміноалкіл, і вони можуть бути за бажанням одержані реакцією такої сполуки з ангідридами, такими як ангідрид янтарної кислоти.

Сполуки цього винаходу можуть бути за бажанням одержані, використовуючи способи, відомі фахівцю в галузі.

До композицій в межах об'єму цього винаходу належать усі композиції, де сполуки цього винаходу містяться в кількості, що є ефективною для досягнення мети винаходу. Незважаючи на зміни в залежності від індивідуальних потреб, визначення оптимальних діапазонів ефективної кількості кожного компонента є звичайною справою в галузі. Типово, сполуки можуть бути за бажанням введені ссавцям, наприклад людині, орально у дозах за день від 0,0025 до 50 мг/кг маси тіла ссавця, котрого лікують від безсоння або еквівалентна кількість фармацевтично прийнятної їх солі. Для внутрішньом'язових ін'єкцій доза становить загалом приблизно половину оральної дози.

Одиниця оральної дози може містити від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг, краще, якщо приблизно від 0,1 до приблизно 10 мг сполуки. Одиниця дози може бути за бажанням уведена один або кілька разів щодня як одна або кілька таблеток, де кожна містить від приблизно 0,1 до приблизно 10, як правило від приблизно 0,25 до 50 мг сполуки або її сольватів.

Окрім введення сполуки як сирової хімічної речовини сполуки винаходу можуть бути за бажанням введені як частина фармацевтичної композиції, що містить придатний фармацевтично прийнятний носій, наповнювачі та добавки, які полегшують включення сполук до композицій, які можуть бути використані фармацевтично. Краще, якщо композиції, особливо ті композиції, які можуть бути введені орально і, які можуть бути використані для кращого типу введення, такого як таблетки, драже та капсули, а також композиції, які можуть бути введені ректально, такі як супозиторії, а також придатні розчини для введення за допомогою ін'єкцій або орально, містять від приблизно 0,01 до 99%, краще, якщо від приблизно 0,25 до 75% - активної сполуки(лук), разом з наповнювачем.

Також у межах об'єму цього винаходу знаходяться нетоксичні фармацевтично прийнятні солі сполук цього винаходу. Кислі адитивні солі утворюються змішуванням розчину певної гетероарильної сполуки цього винаходу з розчином фармацевтично прийнятної нетоксичної кислоти, такої як соляної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, янтарної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, карбонової кислоти, фосфорної кислоти, щавлевої кислоти, дихлороцтової кислоти тощо. Основні солі утворюються змішуванням розчину гетероарильної сполуки цього винаходу з розчином фармацевтично прийнятної нетоксичної основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид холіну, карбонат натрію тощо.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути за бажанням введені будь-якій тварині, що може відчувати корисний вплив сполук винаходу. У першу чергу такими тваринами є ссавці, наприклад, людина, хоча винахід не може бути цим обмежений.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути за бажанням уведені будь-яким шляхом, щоби досягти поставленої мети. Наприклад, уведення може бути за бажанням парентеральним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, трансдермальним або через щоку. Як альтернатива або одночасно, уведення може бути за бажанням оральним шляхом. Доза для введення залежатиме від віку, здоров'я та маси реципієнта, виду одночасного лікування, якщо таке відбувається, частоти лікування, а також природи бажаного ефекту.

Фармацевтичні композиції цього винаходу одержують у способи, які відомі самі по собі, наприклад, шляхом загальноприйнятих процесів змішування, гранулювання, одержання драже, розчинення або ліофілізування.

Таким чином, фармацевтичні композиції для орального використання можуть бути одержані змішуванням активної сполуки, яку краще, якщо можна подрібнити з твердими наповнювачами, за бажанням перемелюючи суміш, що утворилася, і обробляючи суміш гранул після додавання придатних додатків, за бажанням або необхідності, для одержання таблеток або драже.

Придатними наповнювачами є, зокрема, наповнювачі, такі як сахариди, наприклад лактоза або цукроза, манітол або сорбітол, целюлозні композиції та/або фосфати кальцію, наприклад, фосфат кальцію або гідрофосфат кальцію, а також зв'язувачі, такі як крохмалева паста, для якої використовують, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу та/або полівініл, піролідон. За бажанням можуть бути додані дезінтегруючі агенти, такі як вищевказані крохмалі, а також карбоксиметилкрохмаль, перехресно зв'язаний полівініл, піролідон, агар або альгінова кислота або їх сіль, така як альгінат натрію. Додатки використовують такі, які були вказані вище, а також агенти, що регулюють текучість, та змащувачі, наприклад, силікагель, тальк, стеаринова кислота або їх солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію та/або поліетиленгліколь. Драже одержують з придатними покриттями, які, за бажанням, є резистентними до шлункових соків. З цієї метою можуть бути за бажанням використані концентровані розчини сахаридів, які можуть за бажанням містити аравійську камідь, тальк, полівініл, піролідон, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, розчини лаку та придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Для того, щоби одержати покриття, резистентне до шлункових соків, використовують розчини придатних композицій целюлози, такі як фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. Барвники або пігменти можуть бути за бажанням додані до покриття таблеток або драже, наприклад, для ідентифікації або для того, щоби характеризувати комбінації доз активної сполуки.

До інших фармацевтичних композицій, які можуть бути використані орально, належать формовані капсули, зроблені з желатину, а також м'які, закриті капсули, зроблені з желатину та пластифікатора, такого як гліцерин або сорбітол. Формовані капсули можуть містити активні сполуки у формі гранул, які можуть бути за бажанням змішані з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувачами, такими як крохмаль та/або змащувачами, такими як тальк або стеарат магнію і, за бажанням, стабілізаторами. У м'яких капсулах краще, якщо активні сполуки розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні кислоти, або рідкий парафін. Крім того, за бажанням можуть бути додані стабілізатори.

До можливих фармацевтичних композицій, які можуть бути використані ректально, належать, наприклад, супозиторії, які складаються з комбінації одного або кількох активних сполук з супозиторною основою. Придатними супозиторними основами є, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди або насичені вуглеводні. Крім того, також можливо використовувати желатинові ректальні капсули, які складаються з комбінації активних сполук з основою. До можливих основних матеріалів належать, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколи або насичені вуглеводи.

До придатних композицій для парентерального введення належать водні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі та лужні розчини. Крім того, суспензії активних сполук можуть бути за бажанням уведені як придатні ін'єкції масляних суспензій. До придатних ліпофільних розчинників або носіїв належать жирні кислоти, наприклад, сезамова олія, або синтетичні естери жирних кислот, наприклад, етилолеат, тригліцериди або поліетиленгліколь-400 (сполуки розчинні в PEG-400). Суспензії для водних ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, і включають, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлозу, сорбітол і/або декстран. За бажанням суспензія може також містити стабілізатори.

Наступні приклади ілюструють, але не обмежують спосіб і композиції цього винаходу. Інші придатні модифікації та пристосування до численних умов і параметрів, що зазвичай зустрічаються в клінічній терапії, і які є очевидними фахівцю в галузі знаходяться в межах об'єму й сутності винаходу.

3α -Гідрокси- 3β -метоксиметил- 5α - і 5β -прегнан-20-они одержували з (3R)-спіро[оксіран-2, 5α - або 5β -прегнан]-20-ону та метоксиду натрію, як описано [Hogenkamp, et al., "Synthesis and in Vitro Activity of 3β -Substituted- 3α -hydroxypregnan-20-ones: Allosteric Modulators of the GABA_A Receptor," J. Med. Chem. 40:61-72 (1997)]. 21-Заміщені стероїди одержували з відповідних 21-бромстероїдів, які синтезували з 20-кетостероїдів, використовуючи Br₂ у MeOH з HBr як каталізатором.

Приклад 1

3α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)- 3β -метоксиметил- 5α -прегнан-20-он

21-Бром- 3α -гідрокси- 3β -метоксиметил- 5α -прегнан-20-он.

До розчину 3α -гідрокси- 3β -метоксиметил- 5α -прегнан-20-ону (30,0г, 82,9ммоль) у 900мл метанолу, перемішуючи за кімнатної температури додавали 3 краплини 48% водного розчину HBr. Потім додавали по краплинах бром (13,9г, 87,1ммоль) як розчин у 200мл метанолу протягом 2 годин, впродовж яких реакцію проводили в темноті. Після ще 30 хвилин, ТШХ (1% ацетон/метилхлорид) показала відсутність вихідного

матеріалу й утворення менш полярного продукту. Продукти реакції концентрували до приблизно 300мл. Потім додавали CH_2Cl_2 (400мл) і реакційну суміш переливали у відокремлюючу лійку, що містить 200мл води. Фази розділяли й водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3×100мл). Органічні фази змішували, промивали 200мл насиченого водного розчину NaHCO_3 , висушували над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержувати бромід як біло жовту піну. Ніякого подальшого очищення не використовували.

3 α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он.

До суспензії броміду, одержаного вище (36,7г, 82,9ммоль), у 800мл CH_3CN додавали імідазол (28,2г, 415ммоль) і реакційну суміш нагрівали для дефлегмації в атмосфері Ar . Реакцію завершували після 1 години дефлегмації (ТШХ, 95:4,5:0,5 CH_2Cl_2 : MeOH :триетиламін (TEA)). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім концентрували у вакуумі. Олію, що утворилася, розчиняли у 600мл CH_2Cl_2 , промивали розчином NaHCO_3 (4×200мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 95:4,5:0,5 CH_2Cl_2 : MeOH :TEA, отримуючи 18г потрібної сполуки як білої твердої речовини, т. пл. 185-187°C (вакуумний капіляр). Аналітичні підрахунки для $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$: С, 72,86; Н, 9,41; N, 6,54. Виявлено: С, 72,64; Н, 9,35; N, 6,42. ^1H ЯМР (300МГц/ CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72 (d, 1H, J=17,7Гц), 4,64 (d, 1H, J=18Гц), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,57 (t, 1H, J=8,7Гц), 0,76 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

Приклад 2

3 α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он, гідрохлоридна сіль.

Хлороводень газоподібний (Aldrich) протягом 7хв. пропускали крізь розчин 3 α -гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-ону (1,00г, 2,33ммоль), розчиненого у 35мл CH_2Cl_2 . Одержували білий осад. Розчинник видаляли під вакуумом, що дозволяло одержувати 1,10г гідрохлоридної солі як білої твердої речовини, т. пл. 230-233°C. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,66 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, J=18Гц), 5,26 (d, 1H, J=18Гц), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,72 (t, 1H, J=8,7Гц), 0,76 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Приклад 3

3 α -Гідрокси-21-(1-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он

До розчину 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 β -прегнан-20-ону (2,0г, 5,53ммоль) у 100мл MeOH додавали одну краплину 48% водного розчину HBr , після чого розчин бромиду (955мг, 5,9 ммоль) у MeOH додавали по краплинах протягом 1 години. ТШХ (2% ацетон/ CH_2Cl_2) показала повну реакцію. Реакційну суміш розводили 50мл CH_2Cl_2 і розділяли між по 100мл CH_2Cl_2 і насиченого водного розчину NaHCO_3 . Водний шар відокремлювали і промивали CH_2Cl_2 (3×25мл). Зібрані органічні шари висушували (Na_2SO_4) і концентрували під вакуумом. Осад, що одержали, розчиняли у CH_3CN (100мл) і обробляли твердим імідазолом (5еквів.; 1,88г, 27,6ммоль). Після 1 години дефлегмації реакційну суміш охолоджували й концентрували до сухого стану. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар відокремлювали і промивали CH_2Cl_2 (3×25мл). Зібрані органічні шари висушували (Na_2SO_4) і концентрували під вакуумом. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі, з елюванням 95:4,5:0,5 CH_2Cl_2 : MeOH :TEA, дало 1,9г потрібної сполуки у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,40 (m, 5H), 2,57 (t, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

Приклад 4

3 α -Гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(2'-тетразоліл)-5 α -прегнан-20-он

21-Бром-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он (1,70г, 3,85ммоль), 1H-тетразол (Aldrich; 0,27г, 3,85ммоль) і карбонат калію (2,60г, 19,3ммоль) у безводному THF (15мл) нагрівали з дефлегмацією протягом ночі в атмосфері Ar . Суміш потім розділяли між водою (50мл) і EtOAc (75мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , і випаровували. Залишок очищали з допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc /гексан (1:1), що дозволяло одержувати 830мг (50%) потрібної сполуки, т. пл. 165-167°C. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 0,77 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Приклад 5

21-(5'-Аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілтіо)-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он

21-Бром-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он (4,00г, 9,72ммоль) розчиняли у 200мл ацетонітрилу, потім однією порцією додавали твердий 5-аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-тіол (1,42г, 10,7ммоль). Додавання чистого триетиламіну (1,49мл, 10,7ммоль) робило розчин прозорим. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин утворювався білий осад, і ТШХ (3:1 гексан:ацетон) підтвердила закінчення реакції. Суміш охолоджували до 0°C, осад виділяли фільтруванням і промивали ацетонітрилом. Одержану тверду речовину висушували під вакуумом, що дозволяло одержувати 3,86г (80%) потрібної сполуки як білої твердої речовини т. пл. 169-172°C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,07 (bs, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,74 (t, 1H), 0,75 (s, 3H), 0,64 (s, 3H). За розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: С, 60,82; Н, 7,96; N, 8,51; S 12,99. Виявлено: С, 60,70; Н, 7,79; N, 8,51; S, 12,67.

Приклад 6

N-оксид 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону

3 α -Гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-он.

До суспензії 6-гідроксихіноліну (Acros, 99+%; 4,74г, 32,6ммоль) у 600мл ацетонітрилу при кімнатній температурі додавали 1,0М розчину трет-бутоксиду калію у THF (32,6мл, 32,6ммоль). Після перемішування

протягом 15хв додавали як тверду речовину 21-бромід, одержаний у прикладі 2 (12,0г, 27,2ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Аналіз за допомогою ТШХ (1:1 гексан/етилацетат) показав повне поглинання броміду й утворення набагато більш полярного, УФ-активного продукту. Додавали воду (=750мл) і суміш, що утворилася, перемішували протягом 15хв. Суспензію фільтрували під вакуумом, що дозволяло одержувати бажану сполуку (12,6г, 91%) як жовто-коричневу тверду речовину з т. пл. 178-180 °С. Зразок цього матеріалу піддавали аналізу на згоряння з наступними результатами: розраховане для C₃₂H₄₃NO₄ - 1/8 H₂O: С 75,67; Н, 8,58; N, 2,76. Виявлено: С, 75,31; Н, 8,74; N 2,63.

N-оксид 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону.

До розчину хіноліну, одержаного вище (12,0г, 23,7ммоль), у 400мл дихлорметану додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (Aldrich, 57-83%; 6,53г, \approx 26ммоль) і розчин, що утворився, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (1:1 дихлорметан:етилацетат) показала повне поглинання хіноліну й утворення набагато більш полярного продукту. Реакцію перенесли до відокремлюючої лійки й промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (3 \times 250мл). Зібрані органічні шари висушували над Na₂SO₄ і концентрували під вакуумом. Тверду речовину оранжевого кольору, що утворилася, перетирали зі 100мл гексану та ацетонітрилу протягом ночі. Вакуумне фільтрування суміші дало продукт (9,59г, 78%) як світло жовто-коричневу тверду речовину, яка розм'якшувалась при 180 °С, плавилася при 197-200 °С. Зразок цього матеріалу піддавали аналізу на згоряння з наступними результатами: розраховане для C₃₂H₄₃NO₅ - 1/2 H₂O: С, 72,42; Н, 8,35; N, 2,64. Виявлено: С, 72,40; Н, 8,48; N, 2,44. Рекристалізування з EtOAc/MeOH дало бажану сполуку як світлі жовто-коричневі призми, т. пл. 210-212 °С (вакуумний капіляр). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,68 (d, 1H, J=9,6Гц), 8,39 (d, 1H, J=6,3Гц), 7,59 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,44 (dd, 1H, J=2,6, 9,4Гц), 7,24 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J=2,4Гц), 4,71 (d, 1H, J=16,5Гц), 4,62 (d, 1H, J=16,5Гц), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,83 (t, 1H), 0,76 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Приклад 7

Тривалість дії 3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-заміщених стероїдів

У таблиці 1 нижче наведені порівняння сили *in vitro* [здатності інгібувати зв'язування [³⁵S]-трет-бутилбіциклофосфортіонату (TBPS)], TD₅₀ (доза, при яких половина піддослідних тварин не змогла встояти на стрижні, що обертається, протягом 1 хвилини) і термін перед тим, як усі піддослідні тварини були здатні проходити цей тест (тривалість дії), структурно споріднених пар 3 β -метил і 3 β -метоксиметилстероїдів. Цей спосіб вимірювання *in vitro* і *in vivo* активності сполук винаходу повністю описаний у патенті США 5232917. TBPS-тест показує силу сполук *in vitro*, де тест зі стрижнем, що обертається, оцінює седативну/гіпнотичну активність лікарських сполук. Оскільки тривалість дії сполуки залежить від дози і буде більшою для більших доз, тривалість дії вимірювали для найнижчої дози, де всі з тварин не змогли пройти роторний тест. Для сполук з тривалістю дії >240 хвилин кількість тварин, що пройшли роторний тест за 240 хвилин, наведена в дужках. У кожній парі 3 β -метилстероїд мав біологічну тривалість дії більше, ніж 240 хвилин, тоді як у кожних з відповідних 3 β -метоксиметилстероїдів тривалість дії зменшена до 180 хвилин або менше. Крім того, дослідження 3 β -метилстероїди виявило менш, ніж половину тварин, що пройшли роторний тест за 240 хвилин, підтверджуючи значно довшу тривалість дії. У двох з пар 3 β -метоксиметил і 3 β -метилстероїдів, наведених у Таблиці 1, перший має коротшу тривалість дії, ніж другий, незважаючи на двічі більшу силу *in vitro*. Таким чином, специфічні 3 β -метоксиметилзаміщені нейроактивні стероїди дали унікальний та неочікуваний фармакокінетичний вплив, що робить їх особливо корисними як седативні/гіпнотичні лікарські засоби та анестетики.

Таблиця 1

Порівняння *in vitro* сили та біологічної тривалості дії 3 β -метил і 3 β -метоксиметилстероїдів у щурів^a

Сполуки	3 β -Група	TBPS IC ₅₀ (нМ)	RR TD ₅₀ ро (мг/кг)	Тривалість дії (хвилини)
3 α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он	MeOCH ₂	138	28	140
3 α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метил-5 α -прегнан-20-он	Me	97	31	>240 (3/8 пройшли)
N-оксид 3 α -Гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону	MeOCH ₂	25	29	84
N-оксид 3 α -гідрокси-3 β -метил-21-(хінолін-6-ілокси)-5 α -прегнан-20-ону	Me	46	15	>240 (1/8 пройшли)
3 α -Гідрокси-3 β -метоксиметил-21-(2'-тетразоліл)-5 α -прегнан-20-он	MeOCH ₂	24	35	120
3 α -Гідрокси-3 β -метил-21-(2'-тетразолул)-5 α -прегнан-20-он	Me	44	4,5	>240 (0/8 пройшли)
21-(5-Аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілтіо)-3 α -гідрокси-3 β -метоксиметил-5 α -прегнан-20-он	MeOCH ₂	48	40	<90
3 α -Гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3 β -метоксиметил-5 β -прегнан-20-он	MeOCH ₂	174	30	<180

^aIC₅₀ - це доза стероїду, що інгібує 50% специфічного зв'язування [³⁵S]-трет-бутилбіциклофосфортіонату (TBPS). RR TD₅₀ - це доза, за якої половина тварин не змогла пройти роторний тест у щурів. Тривалість дії, виміряна для найнижчої дози, де всі тварини не змогли пройти роторний тест, - це час, необхідний для всіх піддослідних тварин ще раз пройти роторний тест.

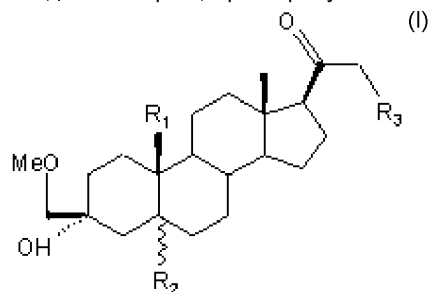
Винахід описано повністю, для фахівців у галузі буде зрозуміло, що одне й те саме може бути виконано у широкому та еквівалентному діапазоні умов, композицій та інших параметрів, не впливаючи на суть винаходу або будь-яке його втілення. Усі патенти та публікації, наведені тут, включені сюди повністю шляхом описання.

5

Формула винаходу

1. Спосіб послаблення або запобігання безсонню, або викликання анестезії у тварини, який включає введення тварині, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I

10



15

20

або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольовату,

де R_1 - H або метил;

R_2 - 5A- або 5B-H;

R_3 являє собою приєднану через азот гетероарильну групу або групу -X- R_4 ;

25

R_4 являє собою приєднану через вуглець гетероарильну групу, і

X - O або S;

за умови, що вищезгадана сполука не є

3A-гідрокси-3B-метоксиметил-21-(пірид-4-илтіо)-5A-прегнан-20-он.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що R_3 являє собою приєднану через азот моноциклічну гетероарильну групу.

30

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що R_3 являє собою -X- R_4 ; R_4 являє собою приєднану через вуглець біциклічну гетероарильну групу і X є O.

4. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що R_3 являє собою (1'-імідазоліл) групу або (2'-тетразоліл) групу.

5. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що R_4 являє собою приєднаний через вуглець хінолін або ізохінолін, або відповідний N-оксид і X є O.

35

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що R_3 являє собою -X- R_4 ; R_4 являє собою приєднану через вуглець моноциклічну гетероарильну групу і X є S.

7. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука являє собою

3A-гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3B-метоксиметил-5A-прегнан-20-он,

3A-гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3B-метоксиметил-5B-прегнан-20-он

або її фармацевтично прийнятну сіль.

40

8. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука являє собою

3A-гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3B-метоксиметил-5A-прегнан-20-он.

9. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука являє собою

гідрохлоридну сіль 3A-гідрокси-21-(1'-імідазоліл)-3B-метоксиметил-5A-прегнан-20-ону.

45

10. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука являє собою

3A-гідрокси-3B-метоксиметил-21-(2'-тетразоліл)-5A-прегнан-20-он.

11. Спосіб за п. 5 який відрізняється тим, що сполука являє собою

3A-гідрокси-3B-метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5A-прегнан-20-он, N-оксид.

50

12. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що сполука являє собою

гідрохлоридну сіль 3A-гідрокси-3B-метоксиметил-21-(хінолін-6-ілокси)-5A-прегнан-20-ону.

13. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що сполука являє собою

21-(5'-аміно-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілтіо)-3A-гідрокси-3B-метоксиметил-5A-прегнан-20-он.

55

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

60

65