



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43449 (13) C2

(51) 7 A61K31/35, A61P17/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ

(21) 98126943

(22) 24 06 1997

(24) 17 12 2001

(31) 60/022,005

(32) 28 06 1996

(33) US

(86) PCT/US97/10891, 24 06 1997

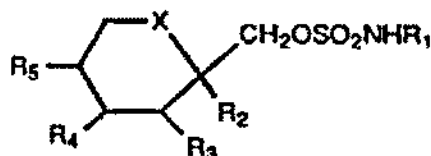
(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Шенк Річард П., US, Деріан Клаудіа К., US

(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТІКЕЛ, ІНК., US

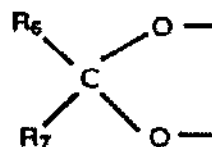
(56) US, A, 4 513 006, 23 04 1985, US, A, 4 792 569, 20 12 1988

(57) 1 Спосіб лікування псоріазу, при якому людині, що страждає на це захворювання, призначають терапевтично ефективну кількість сполуки, яка має формулу I



де X - CH₂ або кисень, радикал R₁ - атом водню або алкіл, R₂, R₃, R₄ та R₅ - незалежно атоми водню або низькомолекулярні алкіли, якщо X пред-

ставлений CH₂, то R₄ та R₅ можуть бути алкеновими групами, які приймають участь у формуванні бензольного кільця, а якщо X представлено киснем - R₂ та R₃ та/або R₄ та R₅ разом можуть бути метилendioкисьною групою, що має наступну формулу (II),



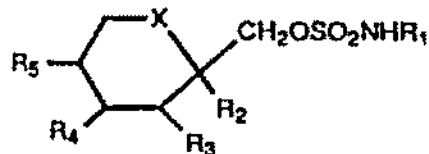
де радикали R₆ та R₇ - однакові або різні - представлені або атомом водню і низькомолекулярним алкілом, або обидва радикали представлені алкільними групами, які залучені до формування циклопентильного або циклогексильного кільця

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що сполукою, яка має формулу I, є топірамат

3 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки складає від 50 до 400 мг

4 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що кількість сполуки складає від 25 до 200 мг

Сполуки з хімічною формулою (I)



є структурно новими антиепілептичними препаратами, що продемонстрували високу протисудомну ефективність у досліджах на тваринах (Maryanoff, B E, Nortey, S O, Gardocky, J F, Shank, R P, Dodgson, S P / Med Chem 30, 880-887, 1987, Maryanoff, B E, Costanzo, M J, Shank, R P, Shupsky, J J, Ortegon, M E, and Vaught J L Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, 2653-2656, 1993,

McComes, D F and Maryanoff, B E, J Org Chem 1995) Ці сполуки описані в патенті США № 4,513,006 Одна з цих сполук - 2,3,4,5-біс-O-(1-метилетілідн)-β-D-фруктопіранози сульфамат, відома як топірамат, продемонструвала в клінічних дослідженнях хворих на епілепсію свою ефективність як при ад'ювантній, так і при монотерапії простих, складних парціальних і вторинних генералізованих судом (E FAUGHT, B J WILDER, R E RAMSEY, R A REIFE, L D KRAMER, G W PLEDGER, R M KARIM et al, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995, S K SACHDEO, R C SACHDEO, R A REIFE, P LIM, G W PLEDGER, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995), і зараз топірамат впроваджується на ринках Великобританії, Фінляндії, Сполучених Штатах, Швеції як засіб лікування й попередження простих і складних нападів епілепсії з розвитком (або без) вторинних генералізованих судом, а в багатьох країнах світу

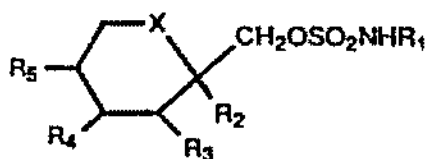
найближчим часом очікується дозвіл на застосування вказаних сполук з боку регулюючих органів

На початкових етапах досліджень виявили, що сполуки, які мають формулу I, здатні проявляти антисудомну активність в традиційному максимальному електрошоковому судомному (MEC) тесті на мишах (SHANK, R P, GARDOCKI, J F, VAUGHT, J L, DAVIS, C B, SCHUPSKY, J J, RAFFA, R B, DODGSON, S J, NORTEY, S O and MARYANOFF, B E, *Epilepsia* 35 450-460, 1994). Наступні дослідження виявили, що сполуки, які мають формулу I, були також високо ефективними у MEC-тесті па щурах. Пізніше на декільках моделях епілепсії у гризунів довели здатність топірамату ефективно блокувати розвиток судом (J. NAKAMURA, S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHII, K. ISHIHARA, T. SERIKAWA, J. YAMADA, and M. SASA, *Eur J Pharmacol* 254 83-89, 1994) і на тваринних моделях "вибухової" епілепсії (A. WAUQUIER and S. ZHOU, *Epilepsy Res* 24, 73-77, 1996).

Подальші доклінічні дослідження виявили нові, до того невідомі, фармакологічні властивості топірамату, що дало змогу припустити, що топірамат може бути ефективним при лікуванні деяких інших неврологічних захворювань, зокрема - псоріазу

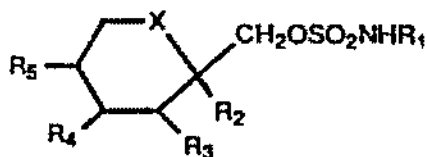
Суть винаходу

Відповідно з даним винаходом сполуки, які мають наступну хімічну формулу I

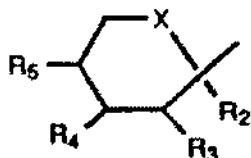


де X - атом кисню або CH₂-група, а радикали R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ визначені нижче, - застосовуються для лікування псоріазу

Згідно з даним винаходом сульфамати мають наступну хімічну формулу (I)



де X-CH₂ або кисень, радикал R₁-атом водню або алкіл, R₂, R₃, R₄ та R₅ незалежно атоми водню або низькомолекулярні алкіли, якщо X-кисень, R₂ та R₃ та/або R₄ та R₅ разом, можуть бути метилендіоксидною групою, цот має наступну формулу (II)



де радикали R₆ та R₇ - однакові або різні - представлені або атомом водню і низькомолекулярним

алкілом, або обидва радикали представлені алкільними групами, і залучені до формування циклопентильного або циклогексильного кільця. Радикал R₁, зокрема, представлений атомом водню або алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю - це може бути метил, етил або ізопропіл, алкільна група, згідно з даною специфікацією, містить прямий або розгалужений ланцюг. Радикали R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ та R₇ представлені алкільними групами, що містять від 1 до 3 атомів вуглецю - це може бути метил, етил, ізопропіл або n-пропіл

Зокрема, до групи сполук, що мають формулу I, належать такі, в хімічній будові яких X представлено атомом кисню, а радикали R₂ і R₃ та R₄ і R₅, представлені метилендіоксидними групами, що мають хімічну формулу (II), де радикали R₆ і R₇ або однакові і обидва представлені атомами водню або алкільними групами, або різні, представлені комбінацією атома водню і алкільної групи, і ці радикали формують спіроциклопентилінове або спіроциклогексильне кільце, зокрема якщо R₆ та R₇ обидва представлені алкільною групою, такою як метильна група. Другою групою сполук є такі сполуки, в хімічній будові яких X представлено CH₂-групою, а R₄ і R₅ формують бензольне кільце. До третьої групи сполук, що мають формулу I, належать такі, в хімічній будові яких обидва радикали R₂ і R₃ представлені атомами водню

Сполуки, що мають формулу (I), можуть бути синтезовані наступними способами

а) Реакція між спиртом, що має хімічну формулу RCH₂OH, та хлорсульфаматом, який має формулу ClSO₂NHR₁ або ClSO₂NHR₁ в присутності основи, такої як калію а-бутоксид або натрію піриділ, при температурі від -20 до 25° з використанням таких розчинників, як толуол, тетрагідрофуран або диметилформамід, радикал R має наступну хімічну формулу (III)

б) Реакція між спиртом, що має хімічну формулу RCH₂OH, та сульфурілхлоридом, який має формулу SO₂Cl₂, в присутності основи - такої, як триетиламін або піридин, при температурі від -40° до 25° C, з використанням таких розчинників, як диетиповий ефір або метилену хлорид, до утворення хлоросульфату, який має хімічну формулу RCH₂OSO₂Cl

Потім хлоросульфат, який має хімічну формулу RCH₂OSO₂Cl, вступає в реакцію з аміном, який має хімічну формулу R₁NH₂, при температурі від -40° до 25° C з використанням таких розчинників, як метилену хлорид або ацетонітрил, до утворення сполуки, що має формулу (I). Умови реакції (б) описані T. Tsuciya et al. In *Tet. Letters*, 36, p. 3365 to 3368 (1978)

(в) Реакція між хлоросульфатом RCH₂OSO₂Cl та азидом металу, таким як натрію азид, з використанням таких розчинників, як метилену хлорид або ацетонітрил, з утворенням азидосульфату, який має формулу RCH₂OSO₂N₃ (реакція описана M. Hedayatullah In *Tet. Lett.* p. 2455-2458 (1975)). Потім азидосульфат може бути відновлений до сполуки, що має формулу (I) (де радикал R] представлено атомом водню) шляхом каталітичного гідролізу, наприклад, з використанням благородного металу та H₂ або шляхом нагрівання з металевією міддю у розчиннику, такому як метанол

Вихідні матеріали, що мають хімічну формулу RCH_2OH , можуть бути отримані комерційним шляхом або вироблені згідно з стандартними технологіями. Наприклад, вихідні матеріали, що мають хімічну формулу RCH_2OH , де R_2, R_3, R_4 і R_5 - однакові і мають хімічну формулу II, отримують способом, який описано R. F. Brady in *Carbohydrate Research*, Vol 14, p. 35 to 40 (1940) або в результаті реакції між триметилсиліловим енольним ефіром кетону або альдегиду з хімічною формулою R_6COR_7 та фруктозою при температурі $25^\circ C$ в розчиннику, такому як галогенпохідні вуглеводнів - наприклад, метилену хлорид в присутності аренієвої кислоти (такої, як HCl) або львівської кислоти (такої, як хлорид цинку), реакція з триметилсиліловим енольним ефіром описана G. L. Larson et al in *J Org Chem* Vol 38, No. 22, p. 3935 (1973).

Далі, карбоксильні кислоти та альдегіди з хімічними формулами $RCOOH$ та $RCHO$ відповідно можуть бути відновлені до сполук, що мають формулу RCH_2OH , згідно з стандартними технологіями відновлення - таких, як реакція з літій алюмогідридом, натрію борогідридом або боран-тетрагідрофурановим комплексом в інертних розчинниках, таких як диіліл, тетрагідрофуран або толуол, при температурі від 0° до $100^\circ C$ (ця реакція описана H. O. House in *"Modern Synthetic Reactions"*, 2nd Ed., pages 45 to 144 (1972)).

Сполуки, що мають формулу I, також отримують способом, який описано в патенті США № 4,513,006, що включений в даний опис у вигляді посилки.

Сполуки, що мають формулу I, включають в себе окремі ізомери та рацемати, зокрема, такі ізомери, що характеризуються альфа- та бета-розташуванням (тобто вище та нижче площини малюнку) радикалів R_2, R_3, R_4 і R_5 на δ -членному кільці. Бажано, щоб атоми кисню метилendioксильної групи II були розташовані на одному боці δ -членного кільця.

Дані про активність сполук, що мають формулу (I), стосовно лікування псоріазу були вперше отримані при проведенні клінічних досліджень, метою яких було оцінити ефективність топірамаму як препарату для лікування епілепсії. Принаймні у трьох пацієнтів, у котрих супутним захворюванням був псоріаз, спостерігали виражену зворотню динаміку псоріатичних уражень. Отже доклінічні дослідження *in vitro* були запроваджені для того, щоб з'ясувати вплив топірамаму на функцію кератиноцитів, тому що він розглядається як основний механізм потенційного позитивного ефекту при лікуванні псоріазу. Одним з патогномічних уражень при псоріазі є гіперпроліферація епідермальних кератиноцитів. Взагалі, речовини, які здатні впливати на проліферацію кератиноцитів можуть спричиняти протилежний вплив на їх диференціацію, тобто вони можуть пригнічувати ріст і підсилювати диференціацію клітин. Таким чином, оцінювали дві функції кератиноцитів - ріст клітин і їх диференціацію.

В цих дослідженнях кератиноцити вирощували в "середовищі 154" з низьким забезпеченням кальцієм, яке містить екстракт бичачого гіпофізу (ЕБГ), бичачий інсулін, бичачий трансферт, чоловічий епідермальний фактор росту (ЕФР) і гідрокортизон. Кератиноцити вирощували до 60-80%

злиття, а потім субкультивували з використанням трипсину / ЕДТА.

Чотири окремих експерименти виконували для того, щоб оцінити доза-залежний вплив топірамаму на ріст клітин. Ефект оцінювали через 6 днів терапії за ступінню зрілості клітин. Топірамаму розчиняли в ДМСО до утворення 100 ммолей вихідного росту. В усіх експериментах робоча концентрація ДМСО в інкубаційному середовищі становила 0.1%. Контролі з розчинником (0.1% ДМСО) включали до кожного експерименту. Ріст клітин викликав комбінацію факторів росту ЕБГ і ЕФР. Топірамаму спричиняв помірний пригнічуючий вплив на клітинний ріст при даних умовах експерименту, однак дослідники не відзначали залежності ефекту від дози (R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute Laboratory Notebook No. 12183 and 12540). Максимальну відповідь ($32 \pm 10\%$ пригнічення) спостерігали при кількості речовини 10 мікромолей. Хоча тенденція до пригнічення клітинного росту і просліджувалась, але вона не набула статистичної достовірності ($p > 0.05$).

Для оцінки впливу топірамаму на диференціацію використовували такий показник як продукція протеїну трансглютамінази-1 через три дні від початку застосування топірамаму. Були виконані три окремих експерименти. Диференціацію оцінювали в умовах високого і низького забезпечення кальцієм. Підсилення диференціації наявніше спостерігали в умовах низькою забезпечення кальцієм, тоді як при високому забезпеченні кальцієм виявляли пригнічення диференціації. Топірамаму викликав помірне підсилення продукції протеїну трансглютамінази-1 при кожному з цих варіантів, що вказувало на посилення ефекту. Наступні дослідження були проведені за умов збільшення терміну інкубації до 5 днів з метою спостереження подальшого посилення ефекту. Ніякого додаткового підвищення продукції протеїну трансглютамінази-1 в цих дослідженнях виявлено не було.

Результати цих досліджень вказують на те, що вплив топірамаму на функцію кератиноцитів відповідає тим очікуванням, які покладаються на речовину, здатну послаблювати асоційовану з псоріазом гіперпроліферативну відповідь кератиноцитів, а саме - пригнічувати клітинне розмноження і підсилювати диференціацію.

Для виготовлення фармацевтичної композиції згідно з цим винаходом, одна або більше сульфаматових сполук, що мають формулу (I), ретельно змішують з фармацевтичними формоутворюючими речовинами згідно з стандартними фармацевтичними технологіями, деформують речовини утворюють широке розмаїття форм, в залежності від шляху введення - перорального, парентерального або у вигляді супозиторіїв. При виготовленні композиції в пероральній дозовій формі можуть бути використані будь-які фармацевтичні середовища, - для рідких форм для перорального застосування - таких як, наприклад, суспензії, еліксири, розчини - найбільш прийнятними формоутворюючими і додатковими речовинами є вода, глюкоза, олії, спирти, консерванти, ароматизуючі та фарбуючі речовини і тому подібне, для твердих форм для перорального застосування - таких як, наприклад, порошки, капсули, таблетки - найбільш прийнят-

ними формоутворюючими і додатковими речовинами є крохмалі, цукри, розчинники, гранулюючі агенти, зв'язуючі та розділяючі агенти, лібриканти і тому подібне. Зважаючи на зручність застосування, капсули та таблетки є найбільш привабливою пероральною дозовою формою, в якій, як правило, використовують, таблетки, що, при необхідності, можуть бути покриті за стандартними методиками цукровою оболонкою або оболонкою, яка розсмоктується у кишечнику. При виготовленні супозиторіїв як формоутворюючу речовину використовують масло какао. Носіями для парентеральних форм служать зазвичай стерильна вода та інші речовини, які використовують, наприклад, для додаткового розчинення або збереження. Ін'єкційні суспензії виготовляють з використанням

рідких носіїв, суспензуючих агентів і тому подібне. Зараз топірамат може бути застосований в формах для перорального призначення у вигляді круглих таблеток, які містять 25, 100 і 200 мг активної речовини. Таблетки містять наступні неактивні компоненти: мікрокристалічну целюлозу, водну лактозу, желатинізований крохмаль, натрієвий гліколят крохмалю, стеарат магнію, очищену воду, карнаубовий віск, метилцелюлози, гідрооксипропіл, двоокис титану, поліетиленгліколь, синтетичний окис заліза та полісорбат 80.

Фармацевтична композиція, яка представлена тут, містить у одній дозовій одиниці, тобто таблетці, капсулі, порошку для ін'єкцій, чайній ложці, супозиторію і т. п. від 25 до 200 мг активної речовини.

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
