



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53655

(13) C2

(51) 7 A61K31/35,31/36

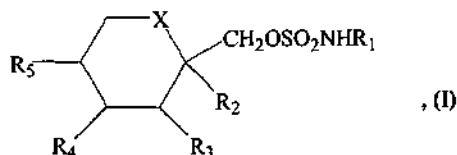
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ

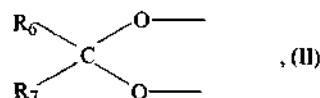
1

2

(21) 98126944  
 (22) 23 06 1997  
 (24) 17 02 2003  
 (86) PCT/US97/10953, 23 06 1997  
 (31) 60/022,004  
 (32) 28 06 1996  
 (33) US  
 (46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.  
 (72) Шенк Рчард П., US  
 (73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК., US  
 (56) EP 0 138 441 A, 24 04 1985  
 US 4 513 006 A, 23 04 1985  
 (57) 1 Спосіб лікування ожиріння, при якому осав-  
 цю, ураженому цим захворюванням, призначають  
 терапевтично ефективну кількість сполуки форму-  
 ли (I)



де X - група CH<sub>2</sub> або кисень, R<sub>1</sub> - водень або алкіл,  
 а R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> - незалежно один від одного  
 означають атом водню або низькомолекулярний  
 алкіл, коли X - кисень, то R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> і/або R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>  
 разом можуть бути метилендіоксигрупами, які ма-  
 ють формулу (II)



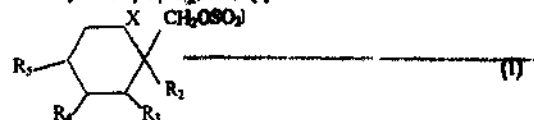
де R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> однакові або різні і означають атом  
 водню або низькомолекулярний алкіл або обидва  
 означають алкіл і утворюють циклопентилове чи  
 циклогексилове кільце

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що спо-  
 лукою формули (I), є топірамат

3 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що тера-  
 певтично ефективна кількість сполуки формули (I),  
 складає 50 - 400мг

4 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що тера-  
 певтично ефективна кількість сполуки формули (I)  
 складає 25-200мг

Сполуки з формулою (I):



- структурно нові протиепілептичні сполуки, що  
 демонструють високу протисудомну ефективність  
 у дослідях на тваринах (Maryanoff, B E., Norley,  
 S O., Gardocki, J F., Shank, R P. & Dodgson, S P., J  
 Med Chem 30, 880 - 887, 1987, Maryanoff, B E.,  
 Costanzo, M J., Shank, R P., Schupsky, J J.,  
 Ortegon, M E. & Vaught, J L., Bioorganic & Medicinal  
 Chemistry Letters 3, 2653 - 2656, 1993, McComsey,  
 D F. & Maryanoff, B E., J Org 59, 2652 Chem.,  
 1995)

Ці сполуки описані в патенті США №4,513,006  
 Одна з цих сполук - 2,3 4,5-біс-О(1-  
 метилетиліден)- β -D-фруктопіранози сульфамат,  
 відомий під назвою топірамат - показала свою

ефективність як препарат для монотерапії або  
 ад'ювантної терапії в клінічних дослідженнях епі-  
 лепсії людини при лікуванні простих і комплексних  
 судомних епілептичних нападів та вторинних ге-  
 нералізованих судом (Faught, E., Wilder, B J., Ram-  
 sey, R E., Reife, R A., Kramer, L D., Pledger, G W.,  
 Kaln, R M. та співавт., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995,  
 Sachdeo, S K., Sachdeo, R C., Reife, R A., Lim, P. &  
 Pledger, G., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995) і на цей час  
 впроваджується на ринках Великобританії, Фін-  
 ляндії, Сполучених Штатів Америки та Швеції як  
 засіб лікування простих і комплексних парціальних  
 судомних нападів епілепсії без або з наявністю  
 вторинної генералізації судом У багатьох країнах  
 світу найближчим часом очікується дозвіл на за-  
 стосування вказаних сполук

У сполук з формулою (I) антиконвульсивна ак-  
 тивність первісно була виявлена у традиційному  
 експерименті - максимальному електрошоковому  
 судомному тесті (МЕС-тесті) на мишах (Shank,

(13) C2

(11) 53655

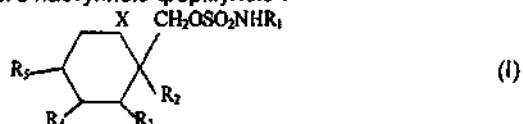
(19) UA

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* 36 450 - 460, 1994) Подальші дослідження показали, що сполуки з формулою (I) також є високоефективними у MEC-тесті на паціюках. Нещодавно було встановлено, що топірамат ефективно блокує судоми у декількох моделях епілепсії у гризунів (J. Nakamura, S. Tamura, T. Kanda, A. Ishii, K. Ishihara, T. Senkawa, J. Yamada, and M. Sasa, *Eur J Pharmacol* 24, 83-89, 1994) та у моделях "вибухового" варіанту епілепсії у тварин (A. Wauquier and S. Zhou, *Epilepsy Res* 24, 73-77, 1996).

Останні доклінічні дослідження з топіраматом відкрили раніше невідомі фармакологічні властивості препарату, які передбачають, що топірамат може бути ефективно використаний для лікування ожиріння.

Суть винаходу

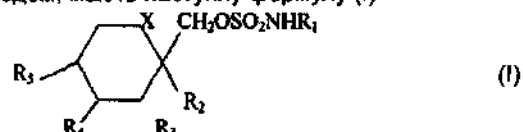
Згідно з даним винаходом, виявлено, що сполуки з наступною формулою I



де X - атом кисню O або група CH<sub>2</sub>, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> є такими, як зазначено нижче, можуть бути ефективно використані при лікуванні ожиріння.

Детальний опис винаходу

Сульфаматні деривати, що запропоновані винаходом, мають наступну формулу (I)



де X - група CH<sub>2</sub> або кисень,

R<sub>1</sub> - водень або алкіл, а

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> - незалежно атоми водню або низькомолекулярні алкоксигрупи, коли X - кисень, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> та/або R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> разом можуть бути метилendioксигрупами, які мають наступну формулу (II)



де R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> ті самі або інші і є атомами водню чи низькомолекулярними алкілами або обидва є алкілами і об'єднані у циклопентилове чи циклогексильне кільце.

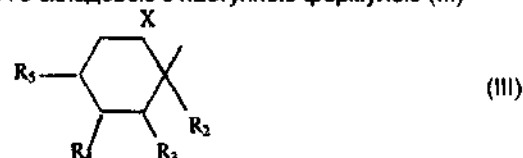
R<sub>1</sub> у деяких випадках є атомом водню або алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю -наприклад, метилом, етилом або ізопропілом. Згідно з цією специфікацією, алкіл включає прямі та розгалужені алкільні ланцюги. Для R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> алкільні групи містять від 1 до 3 атомів вуглецю, сюди належать метил, етил, ізопропіл та n-пропіл.

Певну групу сполук, які мають формулу (I), складають ті, в яких X є атомом кисню, а R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, а також R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> разом є метилendioксигрупами з формулою (II), де R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> обидва є атомами водню, алкільними групами або об'єднані у спіроциклопентилове чи спіроциклогексильне кільце, де R<sub>6</sub>

та R<sub>7</sub>, зокрема, обидва є алкільними групами - наприклад, металічними. До другої великої групи сполук належать сполуки з формулою (I), де X є CH<sub>2</sub>, а R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> об'єднані у бензольне кільце. Третю групу формують ті, в яких R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> обидва є атомами водню.

Сполуки з формулою (I) можуть бути синтезовані за допомогою наступних способів.

А) Реакція між спиртом з формулою RCH<sub>2</sub>OH та хлорсульфаматом, що має формулу ClSO<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub> або ClSO<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>, в присутності основи - наприклад, калію а-бутоксиду або натрію гідриду, при температурі від -20°C до 25°C у розчиннику - такому, як толуол, тетрагідрофуран або диметилформамід, де R є складовою з наступною формулою (III)



Б) Реакція між спиртом з формулою RCH<sub>2</sub>OH та сульфурилхлоридом, що має формулу SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, в присутності основи - такої, як триетиламін або піридин, при температурі від -40°C до 25°C у розчиннику - такому, як диетиловий ефір або метилхлорид, результатом реакції є хлорсульфат, формула якого RCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Cl.

Далі отриманий хлорсульфат RC<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Cl може бути підданий реакції з аміном, що має формулу R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, при температурі від -40°C до 25°C у розчиннику - такому, як метилхлорид або ацетонітрил, в результаті утворюється кінцева сполука з формулою (I). Умови реакції для способу Б) також описані Т. Tsuchiya та співавт. (*Tet Letters*, №36, стор. 3365-3368, 1978).

В) Реакція між хлорсульфатом з формулою RCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Cl та азидом металу - наприклад, натрію азидом, у розчиннику - такому, як метилхлорид або ацетонітрил, в результаті утворюється азидосульфат з формулою RCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, як описано М. Hedayatullah (*Tet Letters*, С 2455-2458, 1975). Далі азидосульфат відновлюється до сполуки з формулою (I), де R<sub>1</sub> є атомом водню, шляхом каталітичного редування, зокрема, з благородним металом та воднем або при нагріванні з металевою міддю у такому розчиннику, як метанол.

Сировина - спирт RCH<sub>2</sub>OH - може бути отриманий як комерційним шляхом, так і згідно з стандартними технологіями. Наприклад, сировина з формулою RCH<sub>2</sub>OH, де як R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, так і R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> є ідентичними і мають формулу (II), може бути отримана згідно з способом R.F. Brady (*Carbohydrate Research*, Vol. 14, С 35-40, 1970) або шляхом реакції між триметилсіліловим енольним ефіром альдегіду чи кетону з формулою R<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> та фруктозою при температурі біля 25°C у розчиннику з групи галогенопохідних вуглеводнів (наприклад, у метилхлориді), в присутності протонної (наприклад, HCl) чи лужної кислоти (наприклад, цинку хлориду). Реакція з триметилсіліловим енольним ефіром описана G.L. Larson та співавт. (*J. Org. Chem.*, Vol. 38, №22, с. 3935, 1973).

Далі, карбонові кислоти та альдегіди, що відповідно мають формули RCOOH та RCHO, можуть

бути відновлені до сполук з формулою  $RCH_2OH$  згідно з стандартними технологіями відновлення - наприклад, шляхом реакції з літійю алюмогідридом, натрію борогідридом або боран-тетрагідрофурановим комплексом в інертному розчиннику -такому, як диглім, тетрагідрофуран або толуол, при температурі від  $0^\circ C$  до  $100^\circ C$ , зокрема, як описано H O House (Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed, C 45-144, 1972)

Сполуки, які мають формулу (I), можуть також бути отримані шляхом процесу, запропонованого патентом США №4,513,006, що включений у даний опис у вигляді посилання

До сполук з формулою (I) належать також різноманітні індивідуальні ізомери та рацемати, зокрема такі ізомери, що характеризуються  $\alpha$ - (нижнім) та  $\beta$ - (верхнім по відношенню до плану малюнку) розташуванням  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  та  $R_5$  на 6-членному кільці. Бажано, щоб атоми кисню у складі метилендіоксигрупи (II) були розташовані на одному боці 6-членного кільця

Для сполук з формулою (I) при лікуванні ожиріння була вперше зареєстрована у декількох довгострокових (від 3 місяців до 2 років) доклінічних дослідженнях. Застосування топірамату у низьких дозах (10мг/кг маси тіла) викликало значне зниження швидкості зростання маси тіла або її зменшення у гризунів та собак. Аналіз споживання їжі піддослідними тваринами показав, що вплив топірамату на масу тіла реалізується більше за рахунок зниження ефективності метаболізму, ніж за рахунок зменшення споживання їжі. У клінічних дослідженнях, в яких топірамат призначали хворим на епілепсію, зменшення маси тіла було статистичне значущим побічним ефектом

Для лікування ожиріння сполуку з формулою (I) можна призначати середньостатистичній дорослій людині в добовій дозі від 50 до 200мг, звичайно у два прийоми. Дозова одиниця препарату містить приблизно 25 - 100мг діючої речовини

Для виготовлення фармацевтичних композицій, запропонованих цим винаходом, одну чи більше сульфаматних сполук з формулою (I) ретельно перемішують з формують формуючою речовиною згідно з відомими технологіями фармацевтичного виробництва. Формують може мати різноманітну природу, його вибір зале-

жить від форми препарату, що є найзручнішою у застосуванні - наприклад, пероральної, у супозиторіях чи парентеральної. При виготовленні композицій для застосування у пероральній формі можуть бути використані будь-які звичайні фармацевтичні засоби. Так, при виготовленні рідких препаратів для перорального застосування (суспензій, еліксирів та розчинів) придатними формують формують є вода, гліколи, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники та ім подібні речовини, при виготовленні твердих препаратів для перорального застосування (порошків, капсул та таблеток) придатними є крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулоутворюючі агенти, змашувачі, сполучні речовини, подрібнювачі та ім подібні. Завдяки своїй легкості у застосуванні таблетки та капсули є найбільш зручною формою препарату, і для їх виготовлення використовують тверді формують формують речовини. За бажанням таблетки згідно з стандартними технологіями можуть бути вкриті цукровою оболонкою або такою, що розчиняється у тонкій кишці. Можна також застосовувати препарат у формі супозиторіїв, у цьому випадку як формують формують можна використовувати масло какао. Для парентеральних форм носієм звичайно є стерильна вода, але з метою надання додаткової розчинності або для консервації розчину можна додавати інші інгредієнти. При виготовленні ін'єкційних суспензій використовуються придатні рідкі формують формують, суспензуючі агенти та подібні ім речовини. На цей час топірамат використовується для перорального прийому у вигляді круглих таблеток, що містять 25, 100 або 200мг діючої речовини. Також таблетки містять наступні неактивні компоненти: гідровану лактозу, прежелатинізований крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, натрію крохмаль-гліколят, магнію стеарат, очищену воду, віск карнауби, гідроксипропілметилцелюлозу, титану діоксид, поліетиленгліколь, синтетичний оксид заліза та полісорбат - 80

Фармацевтична композиція, описана цим винаходом, містить на 1 дозову одиницю (таблетку, капсулу, порошок для ін'єкцій, чайну ложку, супозиторій та ім подібні) приблизно від 25 до 200мг діючої речовини

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

•

Figure 10.10

10

of the following are the same as the

of the following are the same as the

of the following are the same as the

of the following are the same as the