

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991374 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.05

(51) Int. Cl. C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ВОДОРАСТВОРИМОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ЭПИАЛЛОПРЕГНАНОЛОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201611101726.X

(32) 2016.12.05

(33) CN

(86) PCT/CN2017/114590

(87) WO 2018/103626 2018.06.14

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ НХВАЛОКАН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ РИСЕРЧ ЭНД
ДИВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД. (CN)

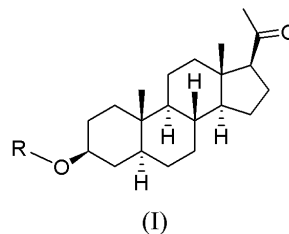
(72) Изобретатель:

Ли Цинэн, Ван Тао, Чэнь Ган, Жэнь
Лян, Лю Синь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к области лекарственных средств и, в частности, относится к классу водорастворимых производных аллопрегненолона (3 β ,5 α -тетрагидропрогестерона), фармацевтической композиции, содержащей его, и их применению для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, в седации и гипнозе, при лечении болезни Альцгеймера, при лечении эпилепсии или при лечении депрессии, особенно послеродовой депрессии.



A1

201991374

201991374

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557318ЕА/060

ВОДОРАСТВОРИМОЕ ПРОИЗВОДНОЕ АЛЛОПРЕГНЕНОЛОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по китайской патентной заявке No. 201611101726.X, поданной 5 декабря 2016 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области лекарственных средств и, в частности, к классу водорастворимых производных аллопрегненолона ($3\beta, 5\alpha$ -тетрагидропрогестерона), фармацевтической композиции, содержащей его, и их применению для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, в седации и гипнозе, при лечении болезни Альцгеймера, при лечении эпилепсии или при лечении депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

Уровень техники

Нейростероиды играют важную физиологическую роль в организме человека. Повреждения синтеза нейростероидов *in vivo* могут вызвать различные неврологические (CN 104736158 A) или психические (Expert Opin Ther Targets. 2014; 18(6):679-90) заболевания. Существует широкий спектр нейростероидов, среди которых аллопрегнанолон является агонистом рецептора ГАМК (γ -аминомасляной кислоты) в организме человека, который может быть связан с ГАМК, вызывая физиологические эффекты (J Physiol. 2001; 537(Pt 2): 453-465). Ученые провели множество исследований по терапевтическому применению аллопрегнанолон (например, для лечения заболеваний нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера (1. Alzheimer's Assoc Int Conf (AAIC), 2013, Abst P4-012; and 2. 12th IntConf Alzheimer Parkinson Dis (AD/PD), 2015, Abst 155), эпилепсия (1. Epilepsia 2013, 54: 81; 2. 68th Annu Meet Am Acad Neurol (AAN), 2016, Abst P4.210; and 3. 68th Annu Meet Am Acad Neurol (AAN), 2016, Abst S14.003), послеродовая депрессия (DailyDrugNews.com, June 11, 2015),

etc.).

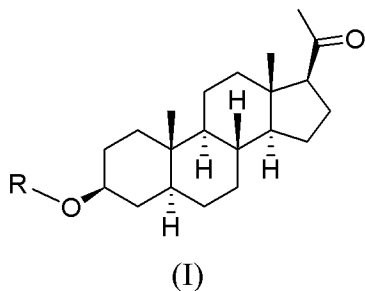
В китайской патентной публикации No. CN 104736158 А раскрыта композиция, включающая аллопрегнано́лон и циклодекстрин, и способ лечения эпилепсии или непрерывной эпилепсии путем внутривенной инфузии композиции. В композиции аллопрегнано́лон-циклодекстрин этой патентной публикации циклодекстрин составляет 1~30% и имеет концентрацию в крови 50~2300 нМ, и терапевтический период композиции составляет более 24 часов. Тем не менее, циклодекстрин, как полимерное соединение, имеет определенный риск нефротоксичности (Safety Study on Cyclodextrin Derivatives, a Supramolecular Material Used in Medicines, Chinese Materials Science Technology & Equipment, No. 5, 2009, pp.1-3), и, следовательно, имеет потенциальную угрозу безопасности.

Как стероидное соединение аллопрегнено́лон обладает меньшей растворимостью в воде. Следовательно, совершенно необходимо разработать производные аллопрегнено́лона, имеющие улучшенную растворимость в воде и безопасность.

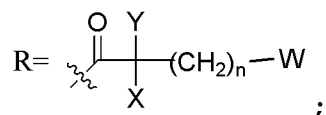
Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к водорастворимому производному аллопрегнено́лона. Водорастворимое производное аллопрегнено́лона имеет хорошую физическую/химическую стабильность и хорошую растворимость в воде и, кроме того, может быстро диссоциировать *in vivo* для высвобождения активного лекарственного средства (аллопрегнено́лона), таким образом быстро обеспечивая фармакологические эффекты.

Водорастворимое производное аллопрегнено́лона по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, полиморф или сольват:



где

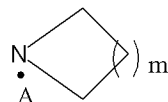


X представляет собой H или F;

Y представляет собой H, F или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

W представляет собой W¹ или W²;



W¹ представляет собой NR¹R²•A или

R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный фенилом, или C₃₋₆ циклоалкил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

A отсутствует или является фармацевтически приемлемой кислотой;

W² представляет собой -COOH, -OPO₃(H)₂, -PO₃(H)₂, -COO(M)_{1/t}, -OPO₃(M)_{2/t} или -PO₃(M)_{2/t};

M представляет собой ион металла, ион аммония или катион основной аминокислоты; и

t представляет собой зарядовое число M.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей профилактически или терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, для седации и гипноза, для лечения болезни Альцгеймера, для лечения эпилепсии или для лечения депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру, полиморфу или сольвату, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении заболеваний центральной нервной системы, при седации и гипнозе, при лечении болезни Альцгеймера, при лечении эпилепсии или при лечении депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, седации и гипноза, лечения болезни Альцгеймера, лечения эпилепсии или лечения депрессии, особенно, послеродовой депрессии, включающему введение профилактически или терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

Подробное описание сущности изобретения

Определения

Если не указано иное ниже, все технические и научные термины и значения, используемые в настоящем документе, должны быть идентичны тем, которые обычно понимаются специалистами в данной области. Методы, используемые в настоящем описании, относятся к методам, обычно понимаемым в данной области, включая очевидные варианты и замену эквивалентными методиками для специалистов в данной области. Хотя авторы изобретения полагают, что следующие термины будут хорошо понятны специалистам в данной области техники, определения которых приведены в настоящем документе для лучшей иллюстрации настоящего изобретения.

Как используется в настоящем описании, термины «содержащий», «включающий», «имеющий», «охватывающий» или «относящийся к» и другие варианты в этом контексте являются включающими или открытыми и неограничивающими и не исключают другие элементы, способ или стадии, не перечисленные в настоящем документе.

Как используется в настоящем описании, термин «C₁₋₆ алкил» относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей 1-6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, нео-пентил, н-гексил, изогексил и т.п., предпочтительно, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил, и более предпочтительно метил, этил или пропил.

Как используется в настоящем описании, термин «C₃₋₆ циклоалкил» относится к насыщенной моноциклической углеводородной группе, имеющей 3-6 (например, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Как используется в настоящем описании, термин «C₆₋₁₄ арил» относится к ароматической группе, имеющей 6-14 атомов углерода, такой как фенил или нафтил.

Фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению включают соли, образованные из соединения и фармацевтически приемлемых кислот, и соли, образованные из соединения, и фармацевтически приемлемых оснований.

Как используется в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемая кислота» относится к кислоте, которая может быть использована в фармацевтических препаратах, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, ацетоуксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, масляная кислота, капроновая кислота, гептановая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, изэтионовая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, сульфаминовая кислота, молочная кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота,

адипиновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, коричная кислота, нафтойная кислота, памовая кислота, никотиновая кислота, оротовая кислота, метилсерная кислота, додецилсерная кислота, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, или любой их комбинации.

Как используется в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемое основание» относится к основанию, которое можно использовать в фармацевтических препаратах, например, неорганические основания (например, гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла и т.п.) или органические основания (например, амин (первичный амин, вторичный амин или третичный амин) и т.п.). Примеры подходящих солей включают, но не ограничиваются ими, органические соли, полученные из аминокислоты, аммиака, первичного амина, вторичного амина, третичного амина и цикламина (например, соль диэтиламина, соль пиперидина, соль морфолина, соль пиперазина, соль холина, соль меглума, соль трометамина и т.п.) и неорганические соли, полученные из Na, Ca, K, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Al и Li.

Как используется в настоящем описании, термин «основная аминокислота» относится к аминокислоте, в которой OH^- , образующийся в результате гидролиза, превышает H^+ , например, аргинин, лизин или гистидин.

Как используется в настоящем описании, термин "стереоизомер" представляет собой изомеры, образованные, по меньшей мере, одним асимметрическим центром. Соединение, имеющее один или несколько (например, один, два, три или четыре) асимметрических центров, может существовать в форме рацемической смеси, одного энантиомера, диастереомерной смеси и одного диастереоизомера.

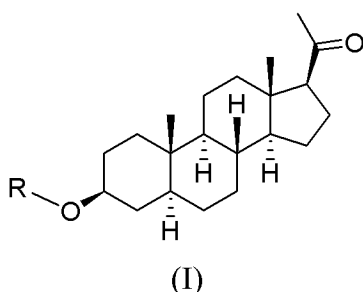
Соединение по настоящему изобретению может существовать в форме кристалла или полиморфа и может представлять собой один полиморф или смесь более чем одного полиморфа в любой пропорции.

Соединение по настоящему изобретению может существовать в

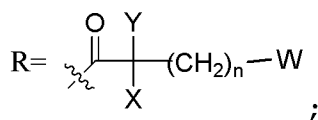
форме сольвата, особенно его гидрата, где соединение по настоящему изобретению включает полярный растворитель, например, воду, этанол, изопропанол, этилацетат или ацетон, в качестве структурного элемента кристаллической решетки. Полярный растворитель, особенно, вода, может существовать в стехиометрическом количестве или нестехиометрическом количестве.

Соединение

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, предоставляется водорастворимое производное аллопрегненолона, которое представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, полиморф или сольват:



где



X представляет собой H или F;

Y представляет собой H, F или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

W представляет собой W¹ или W²;



W¹ представляет собой NR¹R²•A или

R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный фенилом, или C₃₋₆ циклоалкил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

A отсутствует или является фармацевтически приемлемой кислотой;

W² представляет собой -COOH, -OPO₃(H)₂, -PO₃(H)₂, -COO(M)_{1/t},

$-\text{OPO}_3(\text{M})_{2/t}$ или $-\text{PO}_3(\text{M})_{2/t}$;

M представляет собой ион металла, ион аммония или катион основной аминокислоты; и

t представляет собой зарядовое число M.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, Y представляет собой F, CF_3 , CH_2F или CHF_2 .

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, W представляет собой W^1 .

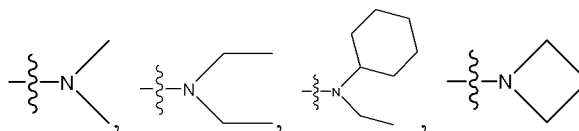
Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный фенилом, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил или бензил.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой C_{3-6} циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, бензил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

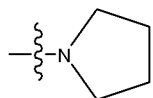
Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, R^1 и R^2 не являются H одновременно.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения W^1



выбран из группы, состоящей из:

и



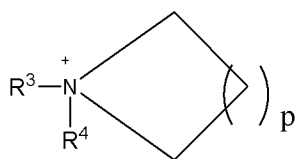
Согласно варианту осуществления настоящего изобретения A представляет собой хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, угольную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, ацетоуксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, масляную кислоту, капроновую кислоту, гептановую кислоту, ундекановую кислоту, лауриновую кислоту, стеариновую

кислоту, пальмитиновую кислоту, щавелевую кислоту, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, этандисульфоновую кислоту, изэтионовую кислоту, 1,5-нафталиндисульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, сульфаминовую кислоту, молочную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, коричную кислоту, нафтойную кислоту, памовую кислоту, никотиновую кислоту, оротовую кислоту, метилсерную кислоту, додецилсерную кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, или любую их комбинацию.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, W представляет собой W².

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, M представляет собой ион щелочного металла (например, ион лития, ион натрия или ион калия), ион щелочноземельного металла (например, ион магния, ион цинка или ион кальция) или ион трехвалентного металла (например, ион алюминия).

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, M представляет собой ион аммония, представленный формулой

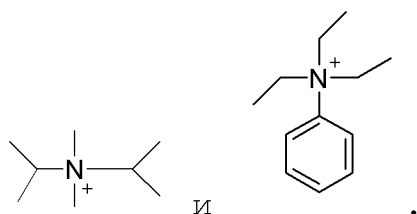


$(\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)^+$ или $\left(\text{R}^3 - \text{N}^+ \begin{array}{c} \diagup \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right)_p$, где R³, R⁴, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляет собой H, алкил, необязательно замещенный фенилом, циклоалкилом или арилом; и *p* равно 0, 1, 2 или 3.

В предпочтительном варианте осуществления, R³, R⁴, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный фенилом, C₃₋₆ циклоалкил или C₆₋₁₄ арил. В более предпочтительном варианте осуществления R³, R⁴, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H, метил, этил, пропил,

изопропил, бутил, изобутил, фенил, бензил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления, R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой H, метил или этил.

В предпочтительном варианте осуществления M выбран из



Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, M представляет собой аргинин+ H^+ , лизин+ H^+ или гистидин+ H^+ .

В предпочтительном варианте осуществления, W^2 выбран из группы, состоящей из $-COONa$, $-COOK$, $-P(=O)(OLi)_2$, $-P(=O)(ONa)_2$, $-P(=O)(OK)_2$, $-P(=O)O_2Mg$, $-OP(=O)(ONa)_2$ и $-OP(=O)O_2Ca$.

В варианте осуществления X отличается от Y, и атом углерода, к которому присоединены оба X и Y, находится в одной R-конфигурации, в одной S-конфигурации или в смеси R и S-конфигураций.

Настоящее изобретение охватывает соединения, полученные любой комбинацией вариантов осуществления.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, переменная R в соединении по настоящему изобретению выбрана из группы, состоящей из:

Соединение No.	R	Соединение No.	R
Соединение 1		Соединение 2	
Соединение 3		Соединение 4	
Соединение 5		Соединение 6	

Соединение 7		Соединение 8	
Соединение 9		Соединение 10	
Соединение 11		Соединение 12	
Соединение 13		Соединение 14	
Соединение 15		Соединение 16	
Соединение 17		Соединение 18	
Соединение 19		Соединение 20	
Соединение 21		Соединение 22	
Соединение 23		Соединение 24	

Фармацевтическая композиция

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения предоставляется фармацевтическая композиция, включающая профилактически или терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем изобретении относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или

носителю, который вводят вместе с терапевтическим средством и в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для контакта с тканями человека и/или других животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или с разумным соотношением польза/риск относительно его проблем или осложнений.

Фармацевтически приемлемый носитель в фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает, но не ограничивается этим, стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Когда фармацевтическую композицию вводят внутривенно, вода является типичным носителем. Солевой раствор, раствор глюкозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические наполнители включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, мальтозу, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. Композиция, при желании, может также включать незначительные количества увлажняющих агентов, эмульгирующих агентов (например, Tween-80 и т.п.) или pH-буферных агентов.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить подходящими путями. Предпочтительно, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят перорально, внутривенно, внутриартериально, подкожно, внутрибрюшинно, внутримышечно или трансдермально.

Композицию по настоящему изобретению можно вводить в подходящей лекарственной форме для этих путей введения.

Лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, троше, драже, порошки, спреи, кремы, мази, суппозитории, гели, пасты, лосьоны, мази, водные суспензии, растворы для инъекций, эликсиры и сиропы.

Способ лечения и использование

Соединение по настоящему изобретению можно использовать для

лечения различных заболеваний, которые можно лечить путем введения аллопрегненолона.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, для седации и гипноза, для лечения болезни Альцгеймера, для лечения эпилепсии или для лечения депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру, полиморфу или сольвату, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении заболеваний центральной нервной системы, при седации и гипнозе, при лечении болезни Альцгеймера, при лечении эпилепсии или при лечении депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, седации и гипноза, лечения болезни Альцгеймера, лечения эпилепсии или лечения депрессии, особенно, послеродовой депрессии, включающему введение профилактически или терапевтически эффективного количество соединения формулы (I) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения заболевания центральной нервной системы выбраны из группы, состоящей из черепно-мозговой травмы, эссенциального тремора, эпилепсии (включая рефрактерный эпилептический статус и редкий генетический эпилептический синдром (например, синдром Драве и синдром Ретта)), депрессии (включая послеродовую депрессию) и болезнь Альцгеймера.

Термин «терапевтически эффективное количество», как используется в настоящем описании, относится к количеству соединения, которое в определенной степени ослабляет один или несколько симптомов заболеваний, подлежащих лечению в определенной степени после введения.

Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, может быть введен отдельный болюс, в течение промежутка времени может быть введено несколько разделенных доз или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зависимости от потребностей терапевтической ситуации. Следует отметить, что значения доз могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению, и могут включать однократную или множественные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, применяющего или контролирующего введение композиции.

Количество вводимого соединения по настоящему изобретению будет зависеть от подлежащего лечению субъекта, серьезности расстройства или состояния, скорости введения, выведения соединения и усмотрения врача, назначающего препарат. Как правило, эффективная дозировка находится в диапазоне от около 0,0001 до около 50 мг на кг массы тела в день, например, от около 0,01 до около 10 мг/кг/день, в разовых или разделенных дозах. Для человека весом 70 кг количество составило бы от около 0,007 мг до около 3500 мг/день, например, от около 0,7 мг до около 700 мг/день. В некоторых случаях уровни дозирования ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться более высокие дозы, не вызывая какого-либо вредного побочного эффекта, при условии, что такие большие дозы сначала делятся на несколько небольших доз для администрации в течение дня.

Содержание или дозировка соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции составляет от около

0,01 до около 1000 мг, подходяще 0,1-500 мг, предпочтительно 0,5-300 мг, более предпочтительно 1-150 мг, особенно предпочтительно 1-50 мг, например, 1,5 мг, 2 мг, 4 мг, 10 мг, 25 мг и т.п.

Если не указано иное, термин "лечение" или "лечить", используемый в настоящем документе, означает реверсирование, облегчение, ингибирование развития или предотвращение заболевания или состояния, к которым применяется такой термин, или одного или нескольких симптомов такого заболевания или состояния.

Как используется в настоящем документе термин «субъект» включает человека или животное. Типичный человек включает человека-субъекта, имеющего заболевание (такое как описанное в настоящем документе) (называемый пациентом), или здорового субъекта. Термин «животное», как используется в настоящем документе, включает всех позвоночных, таких как немлекопитающие (например, птицы, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека, домашний скот и/или домашние животные (такие как овца, собака, кошка, корова, свинья и тому подобное).

Благоприятные эффекты

Водорастворимое производное аллопрегненолона по настоящему изобретению, которое получают структурной модификацией гидроксид аллопрегненолона при сохранении фармакологической активности аллопрегненолона, обладает хорошей физико-химической стабильностью. После инъекции водного раствора, включающего производные аллопрегненолона, активное лекарственное средство высвобождается *in vivo*, что оказывает фармакологические эффекты. Удивительно, что водорастворимое производное аллопрегненолона по настоящему изобретению обладает хорошей растворимостью в воде и, таким образом, может быть приготовлено в виде подходящих жидких препаратов. Кроме того, водорастворимое производное аллопрегненолона по настоящему изобретению может быть легко диссоциировано *in vivo* для высвобождения активного лекарственного средства. Следовательно, водорастворимое

производное аллопрегненолона по настоящему изобретению может улучшить растворимость в воде аллопрегненолона, таким образом уменьшая побочные эффекты, вызываемые адъювантами.

Примеры

Настоящее изобретение будет дополнительно подробно описано со ссылкой на следующие примеры для ясности цели и технического решения настоящего изобретения. Следует понимать, что эти примеры предоставлены только для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничивающие объема настоящего изобретения. Любые несущественные модификации и/или корректировки технических решений настоящего изобретения специалистом в данной области техники на основании приведенного выше раскрытия настоящего изобретения, все подпадают под объем защиты настоящего изобретения.

Пример 1: Соединение 1

Стадия 1) Получение 4-(диметиламино)-2-фторбутирилхлорид гидрохлорида (промежуточное соединение 1)

4-(Диметиламино)-2-фтормасляная кислота гидрохлорид (10 ммоль) помещали в тионилхлорид (10 мл), затем медленно нагревали до 40°C, и смеси давали реагировать в течение 4 часов. Тионилхлорид удаляли выпариванием при пониженном давлении и добавляли безводный дихлорметан (DCM) (15 мл). После перемешивания растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении. К остаткам добавляли безводный дихлорметан (20 мл), и полученный таким образом раствор использовали для следующей стадии.

Стадия 2) Получение соединения 1

Аллопрегненолон (4,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) (8,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) при -78°C, а затем медленно по каплям добавляли раствор дихлорметана промежуточного соединения 1, полученного на стадии 1). Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции слой DCM промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (pH=около 1,0) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием, и остатки очищали препаративной хроматографией с получением соединения 1. Масса (ESI) $[M+H]^+=450,31$.

Пример 2: Соединение 2

При комнатной температуре, аллопрегненолон (10 ммоль), 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (80 ммоль), (R)-4-(диметиламино)-2-фтормасляная кислота гидрохлорид (70 ммоль) и DMAP (1 ммоль) добавляли к безводному дихлорметану, и смесь нагревали с обратным холодильником под защитой азота. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и последовательно промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (pH=3, 70 мл*3) и насыщенным соевым раствором (70 мл*1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием, а остатки перекристаллизовывали из изопропанола с получением соединения 2. Масса (ESI) $[M+H]^+=450,30$.

Пример 3: Соединение 3

Соединение 3 получали в соответствии со способами, аналогичными способам примера 1, за исключением того, что 4-(диметиламино)-2-фтормасляная кислота гидрохлорид заменяли на (S)-4-(диметиламино)-2-фтормасляная кислота гидрохлорид (10 ммоль) на стадии 1). Масса (ESI) $[M+H]^+=450,31$.

Пример 4: Соединение 6

Аллопрегненолон (R)-5-(диэтиламино)-2-(трифторметил)пентаноат гидрохлорид получали в соответствии со способами, аналогичными способам примера 1, за исключением того, что 4-(диметиламино)-2-фтормасляная кислота гидрохлорид заменяли на (R)-5-(диэтиламино)-2-(трифторметил)пентановая кислота гидрохлорид (10 ммоль) на стадии 1). Хлористоводородную соль растворяли в дихлорметане и полученную органическую фазу промывали водным раствором, содержащим метансульфонат натрия (pH доводят до 3 метансульфоновой кислотой). Органический слой сушили и фильтровали, и растворитель удаляли выпариванием с получением соединения 6. Масса (ESI) $[M+H]^+=514,32$.

Пример 5: Соединение 7

Аллопрегненолон (4,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (8,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли дициклогексил карбодиимид (10 ммоль) и 3-(диметиламино)-2-фторпропионовая кислота гидрохлорид (8 ммоль). Смеси давали взаимодействовать при комнатной температуре, и реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции слой DCM промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (pH=около 1,0) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием, и остатки очищали препаративной хроматографией с получением соединения 7. Масса (ESI) $[M+H]^+=436,30$.

Пример 6: Соединение 11

Аллопрегненолон (4,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (8,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) при -40°C , и дихлорметановый раствор бензил (R)-4-хлор-3-фтор-4-оксобутирата (полученного в соответствии со стадией 1) в примере 1 с (R)-4-(бензилокси)-2-фтор-4-оксомасляной кислотой в качестве исходного вещества) медленно добавляли по каплям. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции слой DCM промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (pH=около 1,0) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием. Полученный продукт растворяли в безводном тетрагидрофуране (45 мл) и гидрировали в присутствии катализатора Pd-C (5-10%, масс/масс). После гидрирования Pd-C отфильтровывали, растворитель удаляли выпариванием, и остатки очищали препаративной хроматографией с получением соответствующего продукта. Раствор трет-бутанола эквивалентного количества натрий трет-бутоксиды медленно добавляли к безводному раствору тетрагидрофурана полученного продукта на бане со льдом. Твердые вещества осаждали и фильтровали, и затем осадок на фильтре промывали небольшим количеством тетрагидрофурана и сушили с получением соединения 11. Масса (ESI) $[M-H]^-=435,23$.

Пример 7: Соединение 16

Аллопрегненолон (4,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (8,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) при -40°C , и дихлорметановый раствор (R)-дибензил (4-хлор-3-фтор-4-оксобутил)фосфата (полученный в соответствии со стадией 1) в примере 1 с (R)-4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-2-фтормасляной кислотой в качестве исходного вещества) медленно добавляли по каплям. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции слой DCM промывали водным раствором хлористоводородной кислоты ($\text{pH} \approx 1,0$) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием. Полученное вещество растворяли в безводном тетрагидрофуране (45 мл), и гидрировали в присутствии катализатора Pd-C (5-10%, масс/масс). После гидрирования Pd-C отфильтровывали, растворитель удаляли выпариванием, и остатки очищали препаративной хроматографией с получением соответствующей кислоты. Раствор трет-бутанола натрий трет-бутоксид в количестве, эквивалентном количеству кислоты, медленно добавляли к безводному раствору тетрагидрофурана кислоты на бане со льдом. Твердые вещества осаждали и фильтровали, и затем осадок на фильтре промывали небольшим количеством тетрагидрофурана и сушили с получением соединения 16. Масса (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=501,22$.

Пример 8: Соединение 22

Аллопрегненолон (4,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (8,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли дициклогексил карбодиимид (10 ммоль) и (S)-3-(бензилокси)-2-фтор-3-оксопропионовую кислоту (8 ммоль). Смеси давали взаимодействовать при комнатной температуре, и реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции слой DCM промывали водным раствором хлористоводородной кислоты ($\text{pH} \approx 1,0$) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным выпариванием. Полученное вещество растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), и

гидрировали в присутствии катализатора Pd-C (5-10%, масс/масс). После гидрирования Pd-C отфильтровывали, растворитель удаляли выпариванием, и остатки очищали препаративной хроматографией с получением соответствующей кислоты. Эквивалентное количество аргинина добавляли к безводному тетрагидрофурановому раствору кислоты на ледяной бане. Твердые вещества осаждали и фильтровали, и затем осадок на фильтре промывали ледяным тетрагидрофураном с получением соединения 22. Масса (ESI) $[M-H]^- = 421,22$.

Следующие соединения получали в соответствии со способами, аналогичными способам примера 1 или примера 2:

Соединение	Масса
4	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 487,31$
5	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 464,33$
8	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 476,32$
9	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 532,39$
10	Масса (ESI) $[M-H]^- = 421,22$
12	Масса (ESI) $[M-H]^- = 449,26$
13	Масса (ESI) $[M-2K+H]^- = 471,19$
14	Масса (ESI) $[M-2K+H]^- = 499,22$
15	Масса (ESI) $[M-2Li+H]^- = 549,21$
17	Масса (ESI) $[M-Ca+H]^- = 501,19$
18	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 450,31$
19	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 487,30$
20	Масса (ESI) $[M+H]^+ = 490,33$
21	Масса (ESI) $[M-H]^- = 449,27$
23	Масса (ESI) $[M+H]^- = 499,17$
24	Масса (ESI) $[M+H]^- = 501,19$

Пример 9: Тест на стабильность соединений в 5% водном растворе глюкозы

Каждое из тестируемых соединений взвешивали (1 мг), помещали в 5% раствор глюкозы (2 мл) и формулировали в раствор, имеющий концентрацию около 0,5 мг/мл. Раствор выдерживали при комнатной температуре и отбирали пробы в несколько временных точек (0,5 часа, 1 час, 2 часа, 3 часа и 5 часов).

Образцы отслеживали с помощью ВЭЖХ, и результаты приведены ниже:

Соединение No.	Процент диссоциации (%)						Раствор
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	5 ч	
Соединение 1	0,01	0,03	0,05	0,07	0,10	0,17	прозрачный
Соединение 2	0,01	0,03	0,04	0,06	0,11	0,17	прозрачный
Соединение 3	0,02	0,03	0,07	0,06	0,09	0,16	прозрачный
Соединение 10	0,02	0,14	0,21	0,36	0,51	0,86	прозрачный
Соединение 11	0,02	0,11	0,19	0,32	0,49	0,79	прозрачный
Соединение 16	0,02	0,13	0,21	0,41	0,62	0,93	прозрачный

Результаты испытаний показывают, что процент диссоциации тестируемых соединений по настоящему изобретению составляет менее 1% после помещения в 5% раствор глюкозы (например, на 5 часов), что указывает на то, что соединения имеют хорошую стабильность в 5% растворе глюкозы и поэтому являются подходящими для инъекций.

Пример 10: Таблица растворимости соединений в воде (25°C)

Соединение No.	Растворимость (мг/мл)
Соединение 1	>0,5 мг/мл
Соединение 2	>0,5 мг/мл
Соединение 3	>0,5 мг/мл
Соединение 10	>0,4 мг/мл
Соединение 11	>0,4 мг/мл
Соединение 16	>0,3 мг/мл

Это указывает на то, что соединения, представленные в настоящем изобретении, имеют относительно хорошую растворимость в воде, таким образом изменяя растворимость аллопрегненолона.

Пример 11: Тест на диссоциацию соединений в цельной крови

крыс

Каждое из тестируемых соединений взвешивали (1 мг), помещали в воду (2 мл) и готовили в виде раствора, имеющего концентрацию около 0,5 мг/мл, в качестве исходного раствора для дальнейшего использования. Цельную кровь крыс (0,45 мл) брали и помещали в 2 мл ЕР пробирку, которую помещали в водяную баню с температурой 37°C для предварительного нагрева на 20 секунд. Затем быстро добавляли исходный раствор соединения (50 мкл). После гомогенного перемешивания ЕР пробирку помещали в водяную баню с температурой 37°C и начинали отсчет времени. Ацетонитрил (1 л) вводили сразу в заданные моменты времени (1 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин). Раствор центрифугировали в течение 5 минут (15000 об/мин), фильтровали через фильтрующую мембрану 0,22 мкм и подвергали детектированию с помощью ВЭЖХ, и результаты приведены ниже:

Соединение No.	Процент диссоциации (%)			
	1 мин	3 мин	5 мин	15 мин
Соединение 1	43,82	65,34	81,38	100
Соединение 2	44,40	67,17	82,41	100
Соединение 3	42,31	64,28	79,98	100
Соединение 10	39,78	52,28	72,31	100
Соединение 11	40,83	50,35	69,32	100
Соединение 16	35,94	47,88	66,47	94,56

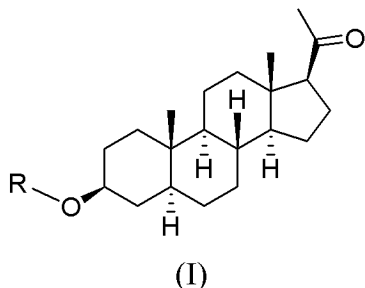
Результаты испытаний показывают, что тестируемые соединения по настоящему изобретению могут диссоциировать в плазме крысы с высвобождением активного лекарственного средства (аллопрегненолон), и процент диссоциации составляет более 90% через 15 минут, что указывает на то, что производные аллопрегненолона, представленные в настоящем изобретении, могут быстро высвобождать аллопрегненолон в цельной крови крыс, оказывая, таким образом, терапевтические эффекты.

В дополнение к описанному в настоящем документе, различные модификации настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники на основании предшествующего описания. Предполагается, что такие модификации

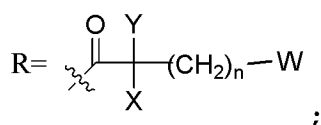
входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, цитируемая в настоящем документе (включая все патенты, патентные заявки, журнальные статьи, книги и любые другие раскрытия), включена в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват:



где



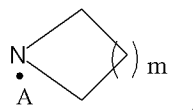
X представляет собой H или F;

Y представляет собой H, F или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

W представляет собой W¹ или W²;

W¹ представляет собой NR¹R²•A или



R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный фенилом, или C₃₋₆ циклоалкил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

A отсутствует или является фармацевтически приемлемой кислотой;

W² представляет собой -COOH, -OPO₃(H)₂, -PO₃(H)₂, -COO(M)_{1/t}, -OPO₃(M)_{2/t} или -PO₃(M)_{2/t};

M представляет собой ион металла, ион аммония или катион основной аминокислоты; и

t представляет собой зарядовое число M.

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где Y представляет собой F, CF₃, CH₂F или CHF₂.

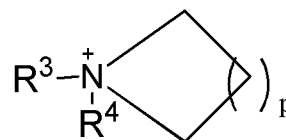
3. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически

приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где, когда X отличается от Y, атом углерода, к которому присоединены оба X и Y, находится в одной R-конфигурации, в одной S-конфигурации или в смеси R и S-конфигураций.

4. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, бензил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

5. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где ион металла представляет собой ион лития, ион натрия, ион калия, ион магния, ион цинка, ион кальция или ион алюминия.

6. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где ион



аммония представляет собой $(NR^3R^4R^5R^6)^+$ или $(NR^3R^4R^5R^6)^+$, где R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный фенилом, C_{3-6} циклоалкил или C_{6-14} арил; и p равно 0, 1, 2 или 3.

7. Соединение формулы (I) по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, фенил, бензил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

8. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где катион основной аминокислоты представляет собой аргинин+ H^+ , лизин+ H^+ или гистидин+ H^+ .

9. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, полиморф или сольват, где R выбран из группы, состоящей из:

Соединение No.	R	Соединение No.	R
-------------------	---	-------------------	---

Соединение 1		Соединение 2	
Соединение 3		Соединение 4	
Соединение 5		Соединение 6	
Соединение 7		Соединение 8	
Соединение 9		Соединение 10	
Соединение 11		Соединение 12	
Соединение 13		Соединение 14	
Соединение 15		Соединение 16	
Соединение 17		Соединение 18	
Соединение 19		Соединение 20	
Соединение 21		Соединение 22	
Соединение 23		Соединение 24	

10. Фармацевтическая композиция, включающая профилактически или терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

11. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, полиморфа или сольвата или фармацевтической композиции по п.10 в производстве лекарственного средства для профилактики или лечение заболеваний центральной нервной системы, для лечения болезни Альцгеймера, для лечения эпилепсии или для лечения депрессии, особенно, послеродовой депрессии.

12. Применение по п.11, где заболевания центральной нервной системы выбраны из группы, состоящей из черепно-мозговой травмы, эссенциального тремора, эпилепсии (включая рефрактерный эпилептический статус и редкий генетический эпилептический синдром (например, синдром Драве и синдром Ретта)), депрессии (включая послеродовую депрессию) и болезни Альцгеймера.