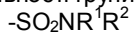


Даний винахід стосується сполук, які забезпечують як проліки та/або носії можливість абсорбції біологічно активної речовини еритроцитами та/або можливість зв'язування біологічно активної речовини з еритроцитами.

В основу винаходу була покладена задача запропонувати активні речовини, такі як присутні в організмі речовини, природні речовини та синтетичні речовини, які мають терапевтично корисні властивості, надавши їм здатність для цілеспрямованого перорального застосування з досягненням вже при першому введенні високої ефективності (англ. "first pass effect", "ефект першого проходження"), відповідно вирішальним образом підвищити їхню пероральну активність.

Зазначену задачу вдається вирішити завдяки тому, що необов'язково заміщену сульфамідну групу вбудовують у вигляді свого роду "анкера" ("кріпильного елемента") в активну речовину, щоб забезпечити в такий спосіб можливість абсорбції останнього еритроцитами, відповідно його зв'язування з еритроцитами.

Іншими словами, представлений винахід стосується сполук, які як проліки та/або носії дозволяють абсорбувати активну речовину еритроцитами та/або зв'язувати активну речовину з еритроцитами, при цьому абсорбція сполук еритроцитами та/або зв'язування сполук з еритроцитами досягаються завдяки наявності групи



де R^1 та R^2 означають незалежно один від одного атом водню, ацильну групу, алкільну групу, циклоалкільну групу, арильну групу, ціаногрупу або гідроксигрупу. Переважно один з радикалів R^1 та R^2 означає атом водню, особливо переважним значенням обох радикалів R^1 та R^2 є атом водню.

N-однозаміщені, відповідно N,N-двозаміщені сполуки згідно із винаходом можуть мати один або два N-алкільних, N-алкенільних, N-циклоалкільних, N-ацильних або N-арильних замісники, кожний з яких містить переважно до 10 атомів вуглецю. R^1 та/або R^2 означають насамперед алкільну або ацильну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Як приклад можна назвати метильну, етильну, пропільну та ізопропільну групу або відповідні ацильні похідні. Прикладами арильної групи є фенільна та толільна групи, а як циклоалкільну групу можна назвати серед інших циклопентильну або циклогексильну групу.

З великою долею впевненості можна стверджувати, що якщо обидва радикали R^1 та R^2 мають значення, відмінні від водню, при пероральному введенні відбувається їх відщеплення та заміна на атом водню і, таким чином, абсорбцію еритроцитами, відповідно зв'язування з еритроцитами забезпечує в цьому випадку не група $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, а група $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. На Фіг.1 показана діаграма, яка ілюструє різний розподіл активності тритію в ^{14}C на еритроцитах та плазмі після перорального введення 17β -гідроксіестру-1,3,5(10)-тріен-3-іл-(N-ацетил)сульфамату (J 1045, ^{14}C -мічений ацильний замісник та ^3H -мічений стероїдний скелет). Як видно на діаграмі, ^{14}C -мічений ацильний замісник сульфаматної групи після перорального введення більше не є присутнім у крові. Крім того, отримані дані показують, що сполуки згідно із винаходом накопичуються переважно в місцях знаходження еритроцитів, а не в плазмі.

Таким чином, утворення переважної відповідно до винаходу сульфамідної групи може відбуватися також тільки в організмі з N-однозаміщених, відповідно N,N-двозаміщених сульфамідних груп, наприклад з N-ацилсульфамідів.

Під проліками у контексті даного опису мається на увазі саме лікувальна речовина, яка практично не має біологічної активності, і яка стає власне активною речовиною лише в організмі в результаті відповідних хімічних перетворень. На додаток до дії активної речовини проліки можуть виявляти й інші фармакологічні ефекти. У тих випадках, коли ці ефекти в основному або повністю задовольняють відповідним вимогам терапії, запропоновані сполуки як такі слід також розглядати як активну речовину, а не тільки як проліки ("носій").

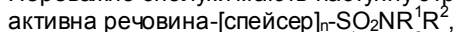
Абсорбція сполук еритроцитами та/або зв'язування сполук з еритроцитами відбувається за допомогою гемоглобіну, мембранних білків та/або карбоангідази, тобто карбоангідази I (hCAI) та II (hCAII).

Завдяки абсорбції сполук еритроцитами та/або зв'язування сполук з еритроцитами відбувається накопичення активної речовини в еритроцитах (так званий ефект депо), у результаті чого значна частина присутньої в організмі активної речовини сконцентрована в еритроцитах.

Відповідно до винаходу під поняттям "ефект депо" мається на увазі такий ступінь накопичення сполуки (відповідно активної речовини) в еритроцитах, який у 10-1000 разів, переважно в 20-1000 разів та особливо переважно в 30-1000 разів перевищує цей показник у рівні плазми, при цьому даний показник визначають після розподілу еритроцитів та плазми центрифугуванням та визначення концентрації сполуки згідно із винаходом в еритроцитах та плазмі. Для естрадіолсульфамату (J 995) було встановлено, що вищезгаданий показник у будь-який момент часу становить 98:2.

У принципі сполуки відповідно до винаходу можуть являти собою сполуки, які проявляють свою дію в еритроцитах. Переважно ці сполуки та/або активна речовина, яка міститься в їх складі, запобігають у такому випадку ураження еритроцитів паразитами, як, наприклад при малярії, де таке ураження є важливим аспектом хвороби.

Переважно сполуки мають наступну структуру:



де n означає число 0 або 1, R^1 та R^2 мають зазначені вище значення, а активна речовина в її вільному вигляді містить щонайменше одну функціональну групу, при цьому переважно щонайменше один з радикалів R^1 та R^2 означає атом водню, але особливо переважно атом водню є значенням обох радикалів R^1 та R^2 .

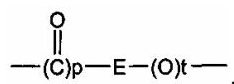
Якщо сполуки діють як проліки, то необхідний терапевтичний ефект досягається за рахунок вивільнення, насамперед шляхом гідролітичного розщеплення, активної речовини, яка міститься у ліках та/або її метаболітів. Відносно J 995 було встановлено, що ця сполука зберігає стійкість в еритроцитах, та активна речовина вивільняється з проліків тільки після проникнення в плазму або в тканині.

Якщо n дорівнює 0, то функціональна група являє собою переважно групу $-\text{OH}$, яка утворює із групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ групу $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$; групу $=\text{O}$, яку переводять у групу $=\text{N}-\text{OH}$, відповідно $=\text{N}-\text{NH}_2$ та яка з групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ утворює групу $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$, відповідно $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$; групу $-\text{NHR}$, яка утворює із групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ групу $-\text{NR}-\text{SO}_2\text{NH}_2$, при цьому R означає атом водню або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або NR являє собою частину гетероциклічної системи, як це має місце, наприклад, у випадку мелатоніну

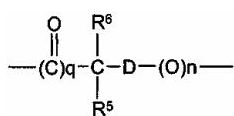
або в деяких із наведених далі протималарійних засобів; або групу -SH, яка утворює із групою -SO₂NH₂, групу -S-SO₂NH₂.

Якщо n дорівнює 1, то функціональна група являє собою переважно групу -COOH або групу, яка дериватизована з цієї групи, таку як складноефірна група, яка разом зі спейсером та з групою -SO₂NH₂ утворює групу -C(O)-спейсер-SO₂NH₂, при цьому спейсер являє собою в даному випадку групу -A-B-(O)_s, де s означає число 0 або 1, A означає S, O або NR³, де R³ являє собою атом водню, алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або ацильну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, а B вибирають із групи, яка включає алкіленову групу, ариленову групу, алкіленариленову групу та алкіленариленалкіленову групу, необов'язково заміщені.

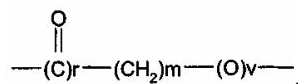
Відповідно до іншого варіанту, де n також дорівнює 1, функціональна група переважно може являти собою групу -YH, яка разом зі спейсером та з групою -SO₂NH₂ утворює групу -Y-спейсер-SO₂NH₂, при цьому Y означає S, O або NR⁴, де R⁴ являє собою атом водню, ацильну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або NR⁴ є частиною гетероциклічної системи, при цьому спейсер являє собою групу



де t та p означають число 0 або 1, а E вибраний із групи, яка включає алкіленову групу, ариленову групу, алкіленариленову групу й алкіленариленалкіленову групу, необов'язково заміщені, або спейсер являє собою групу



де n та q означають число 0 або 1, R⁵ та R⁶ означають незалежно один від одного атом водню або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, а D означає ариленову групу, насамперед феноліленову групу, або спейсер являє собою групу



де r та v означають число 0 або 1, а m означає число в межах від 1 до 15.

З метою спрощення структура запропонованих у винаході сполук пояснюється на прикладі групи -SO₂NH₂, однак усі пояснення відносно цієї групи справедливі також для групи -SO₂NR¹R².

Активною речовиною може служити в принципі будь-яка активна речовина, яка містить щонайменше одну з вищезгаданих функціональних груп та зв'язана цією групою, необов'язково за допомогою спейсера, із групою -SO₂NR¹R².

Активну речовину вибирають переважно з групи, яка включає андрогени, анаболіки, антиандрогени, естрогени, гестагени, глюкокортикоїди, амебоциди, антидіуретики, антигонадотропіни, засоби для лікування виразок, нейрофармацевтичні засоби, антагоністи дофамінового рецептора, дофамін, апоморфін, мелатонін та білки, такі як GnRH (від англійського Gonadotropin Releasing Hormone = гонадотропін-релізінг-гормон), а також інші білки, які мають регуляторну активність стосовно гіпоталамуса.

Переважним як активна речовина є такий андроген, як тестостерон, де функціональною групою є 17-гідроксигрупа або 3-карбонільна група андрогену.

Переважним як активна речовина є такий естроген, як естрадіол, естріол або естрон, де функціональною групою є 3-, 16- або 17-гідроксигрупа або 17-карбонільна група.

Переважним як активна речовина є такий гестаген, як норетистерон, дієногест, дроспіренон або левоноргестрел, де функціональною групою є 17-гідроксигрупа або 3-карбонільна група.

Найбільш кращою активною речовиною є протималарійний засіб, такий як Arteether, Artemether, артесунат, хлорохін, памахін, примакхін, піретами, мефлохін, прогуаніл, хінхонідин, цинхонін, гідроксихлорохін, піриметамін, а також хінін або похідне хініну, таке як хініну бісульфат, хініну карбонат, хініну дигідробромід, хініну дигідрохлорид, хініну етилкарбонат, хініну форміат, хініну глюконат, хініну гідроксид, хініну гідрохлорид, хініну саліцилат або хініну сульфат.

Сполуки (проліки) надають лікувальним речовинам на додаток до їх фармакодинамічних властивостей здатність накопичуватися (збагачуватися) у червоних кров'яних тільцях (ЧКТ, еритроцитах). Ця відмінна риса забезпечує важливі в терапевтичному відношенні властивості, відповідно переваги, які полягають у наступному:

1. Завдяки описаній модифікації взагалі вперше створена можливість для цілеспрямованого перорального застосування, відповідно принципового поліпшення пероральної активності присутніх в організмі речовин, природних речовин та синтетичних речовин з терапевтично корисними властивостями при досягненні високої ефективності вже при першому введенні ("ефект першого проходження"). Абсорбція сполук згідно із винаходом еритроцитами запобігає їх екстракції з крові під час (першого) проходження через печінку та тим самим їх заміщення на інші речовини та виведення з організму.

2. Запропонована у винаході модифікація приводить до зниження небажаних ефектів у печінці, зумовлених цими речовинами, у порівнянні з незаміщеною вихідною речовиною.

3. Фактор накопичення в еритроцитах, який перевищує в багато разів цей показник у плазмі, можна спрямовано використовувати особливо в тих випадках, коли саме дія в еритроцитах є метою терапії. Такий підхід можна реалізувати при ураженні еритроцитів паразитами, як це має місце, наприклад, при малярії.

4. Можливість терапевтичного використання майже всіх наявних в організмі гормонів, речовин-медіаторів та багатьох активних речовин обмежена через їх занадто швидке заміщення на інші речовини та елімінування. На відміну від цього модифікація згідно із винаходом завдяки утворенню в еритроцитах депо дозволяє вирішальним чином збільшити тривалість перебування активної речовини в організмі. Крім того, вдається уникнути надмірного підвищення його рівня у плазмі незабаром після введення. Це слід також розглядати як перевагу, особливо при використанні всіх тих субстанцій, які виявляють свою дію в центральній та периферичній нервовій системі, а також впливають на кровоносні судини.

5. У даному винаході описуються також проліки. Ці проліки зв'язуються з еритроцитами. Необхідний терапевтичний ефект досягається завдяки вивільненню (гідролітичним шляхом) активної речовини з проліків.

Запропоновані у винаході сполуки можуть застосовуватися в принципі та для черезшкірного введення, інгаляції або ін'єкції, однак найбільш корисні в терапевтичному відношенні властивості, відповідно переваги проліків згідно із винаходом виявляються насамперед при пероральному застосуванні.

Успіх фармакотерапії залежить у вирішальному ступені, як очевидно, від фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей терапевтичних засобів які застосовують. Так само вирішальну роль у досягненні позитивних результатів терапії відіграє й форма лікувального засобу, який використовується, оскільки вона впливає на застосовність принципу дії, яку визначає лікар або пацієнт, так само як й на "згоду" пацієнта з таким підходом. З упевненістю можна стверджувати, що пероральна форма терапії в більшому ступені відповідає "згоді" пацієнта (тобто відповідає його побажанням), ніж будь-яка інша форма введення.

Однією з причин переважного вибору на користь перорального введення є, по-перше, простота застосування цієї форми терапії, та по-друге, гарна можливість регулювати її відповідним чином. Іншу істотну причину, яка впливає на вибір на користь перорального введення, слід вбачати в тому, що він обумовлений нашими звичками приймати їжу, рідину та різні делікатеси через рот. Інші методи введення можуть на відміну від цієї форми терапії сприйматися з больовими відчуттями або щонайменше не цілком природними, що негативно позначається особливо у випадках застосування лікувальних засобів пролонгованої дії.

На Фіг.1 показаний загальний розподіл радіоактивності $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J 1045 у порівнянні з ^3H -J 995 після одноразового перорального введення.

На Фіг.2 пояснюється принцип згідно із винаходом на прикладі J 995.

На Фіг.3 показаний хімічний синтез естрадіолсульфамату (J 1242), якій приєднується, та іммобілізація цього ліганду.

На Фіг.4 та 5 показані результати аналізу отримані шляхом афінної хроматографії фракції методом вестерн-блотингу.

Функціональні групи

Функціональною групою може бути в принципі будь-яка група, за допомогою якої, необов'язково з використанням спейсера, можна вводити групу $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

Як вказувалося вище, запропоновані у винаході сполуки мають переважно наступну структуру:

активна речовина-[спейсер] $_n$ - SO_2NH_2 ,

де n означає число 0 або 1, а активна речовина в його вільному вигляді містить функціональну групу.

Якщо n дорівнює 0, то функціональна група являє собою переважно групу $-\text{OH}$, що утворює із групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ групу $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$; групу $=\text{O}$, яку переводять у групу $=\text{N}-\text{OH}$, відповідно $=\text{N}-\text{NH}_2$ та яка з групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ утворює групу $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$, відповідно $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$; групу $-\text{NHR}$, яка утворює із групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ групу $-\text{NR}-\text{SO}_2\text{NH}_2$, при цьому R означає атом водню або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або NR являє собою частину гетероциклічної системи, або групу $-\text{SH}$, яка утворює із групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ групу $-\text{S}-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Якщо n дорівнює 1, то функціональна група може являти собою групу $-\text{COOH}$ (або групу, дериватизовану з цієї групи, таку як складноефірна група), яка разом зі спейсером та з групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ утворює групу $-\text{C}(\text{O})$ -спейсер- SO_2NH_2 .

Відповідно до іншого варіанту, де n також дорівнює 1, функціональна група може являти собою групу $-\text{YH}$, яка разом зі спейсером та з групою $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ утворить групу $-\text{Y}$ -спейсер- SO_2NH_2 , при цьому Y означає S, O або NR^4 , де R^4 являє собою атом водню або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або NR^4 є частиною гетероциклічної системи.

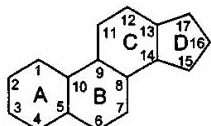
Активні речовини

Активною речовиною може служити в принципі будь-яка активна речовина, яка містить відповідну функціональну групу та яка цією групою, необов'язково за допомогою спейсера, може бути зв'язана з групою $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

Запропонований у винаході принцип найбільш придатний для реалізації в тих випадках, коли використовують присутні в організмі речовини, природні речовини та синтетичні речовини з терапевтично корисними властивостями, досягаючи при цьому високої ефективності вже при першому введенні. Завдяки описаній модифікації взагалі вперше створена можливість для цілеспрямованого перорального застосування зазначених речовин, відповідно для принципового підвищення їх пероральної активності.

Запропонований у винаході принцип придатний для здійснення в першу чергу при використанні наступних класів активних речовин, відповідно активних речовин, до яких відносяться:

- гормони, які можна представити приведеною нижче основною структурною сіткою (скелетом) та які містять у молекулі щонайменше одну функціональну групу, переважно одну з вищезгаданих функціональних груп, з якою може бути зв'язана група $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$



Анаболіки, відповідно андрогени, які містять, переважно в положенні 3 або 17, групу HO- або C=O, при цьому як приклади анаболіків можна назвати нандролон, ментенолон та тренболон (функціональна група: C=O або OH), а також прастерон (функціональна група: C=O або OH), а як андрогени можна назвати серед інших мesterolон, дигідроепіандростерон та тестостерон (функціональна група: C=O або OH),

- антиандрогени, такі як Casodex® (функціональна група: OH) та ципротерон, відповідно ципротерону ацетат (функціональна група: OH, C=O),

- гестагени, які містять, переважно в положенні 3 або 17, групу HO-, відповідно C=O, при цьому як приклади можна назвати дієногест, левоноргестрел, гідроксипрогестерон, норетістерон, а також гестагени, які є похідними етинілестрадіолу або 17 α -гідроксипрогестерону або 19-нортестостерону (функціональна група: 17-OH, 3-C=O), та дроспіренон (функціональна група: C=O),

- естрогени, які переважно містять як функціональну групу 3-, 16- або 17-гідроксигрупу та/або 17-карбонільну групу, такі як естрадіол, естріол або естрон (функціональна група: OH-група, C=O-група),

- глюкокортикоїди, такі як кортизон, дексаметазон та преднізолон (функціональна група: OH, C=O),

- амебоциди, такі як метронідазол, хлортетрациклін, окситетрациклін, демециклін та тетрациклін (функціональна група: OH), а також хлорохін (функціональна група: NH),

- антидіуретики, такі як вазопресин, десмопресин, феліпресин, ліпресин, орніпресин та теліпресин (функціональна група: NH),

- антигонадотропіни, такі як даназол та пароксипропіон (функціональна група: OH),

- засоби для лікування виразок, такі як простагландин та мізопростол (функціональна група: OH),

- агоністи дофамінового рецептора, такі як допексамін, лізурід та перголід (функціональна група: OH та/або NH), а також дофамін (функціональна група: OH),

- нейрофармацевтичні засоби та протиракові засоби,

- білки, такі як GnRH, а також інші білки, які мають регуляторну активність стосовно гіпоталамуса,

- протималарійні засоби, такі як Arteether, Artemether, артемізинін, артесунат (функціональна група: OH, C=O), хлорохін, памахін, примахін, піретамін (функціональна група: NH), мефлохін (функціональна група: NH, OH), прогуаніл (функціональна група: C=NH), хінхонідин, цинхонін (функціональна група: OH), гідроксихлорохін (функціональна група: OH, NH), піриметамін (функціональна група: NH), а також хінін та похідні хініну, такі як хініну бісульфат, хініну карбонат, хініну дигідробромід, хініну дигідрохлорид, хініну етилкарбонат, хініну форміат, хініну глюконат, хініну гідройодид, хініну гідрохлорид, хініну саліцилат або хініну сульфат (функціональна група: OH).

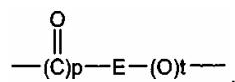
Спейсер

Під поняттям "спейсер" у контексті даного опису маються на увазі вуглецевий ланцюг та/або одна або декілька арильних груп, розташованих між групою -SO₂NHR та функціональною групою активної речовини.

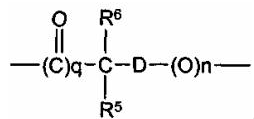
З міркування про біологічну доступність та можливості проникнення через мембрани сполуки згідно із винаходом переважно мають молекулярну масу менше 600.

Якщо функціональною групою є група -COOH, то спейсер являє собою переважно групу -A-B-(O)_s, де s означає число 0 або 1, A означає S, O або NR³, де R³ являє собою атом водню, алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, або ацильну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, а B вибраний із групи, яка включає алкіленову групу, ариленову групу, алкіленариленову групу та алкіленариленалкіленову групу, необов'язково заміщені.

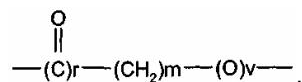
Якщо функціональною групою є група -YH, то спейсер являє собою переважно групу



де t та p означають число 0 або 1, а E вибраний із групи, яка включає алкіленову групу, ариленову групу, алкіленариленову групу й алкіленариленалкіленову групу, необов'язково заміщені, або спейсер являє собою групу



де n та q означають число 0 або 1, R⁵ та R⁶ означають незалежно один від одного атом водню або алкільну групу, переважно з 1-4 атомами вуглецю, а D означає ариленову групу, насамперед феніленову групу, яка необов'язково може бути заміщена, або спейсер являє собою групу



де r та v означають число 0 або 1, а m означає число в межах від 1 до 15.

Під алкіленовою групою згідно із винаходом мається на увазі розгалужена або прямоланцюжкова, яка містить від 1 (відповідно 2) до 20, переважно від 1 (відповідно 2) до 10 атомів вуглецю алкіленова група, яка необов'язково може бути заміщена. Замісник або замісники можуть бути вибрані з C₁-C₄алкільних груп, C₁-C₄алкоксигруп, C₁-C₄ацильних груп, атомів галогену, таких як атоми фтору, хлору, бромов або йоду, гідроксигрупи або карбонільної групи. Прикладами алкіленової групи є метиленова, етиленова, пропіленова, бутиленова, пентилена, гексилена, гептилена, октилена, нонілена, децилена та ундецилена групи, які можуть бути розгалуженими або мати прямий ланцюг та необов'язково можуть

бути заміщені одним або декількома замісниками з числа вищезгаданих.

Поняття "алкіленова група" включає відповідно до винаходу також розгалужену або прямоланцюжкову алкеніленову групу та алкініленову групу, яка містить від 2 (відповідно 3) до 20, переважно від 2 (відповідно 3) до 10 атомів вуглецю, та може бути необов'язково заміщена вищезгаданими замісниками. Як приклади алкеніленової, відповідно алкініленової групи можна назвати відповідним чином змінені приклади, зазначені вище для алкіленової групи, при цьому можлива наявність однієї або декількох подвійних, відповідно потрійних зв'язків (аж до чотирьох).

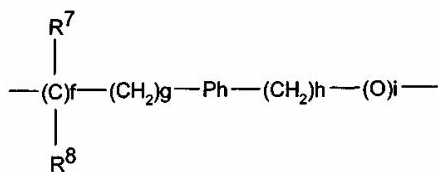
Поняття "алкіленова група" включає відповідно до винаходу також циклоалкіленову групу з 5-20, переважно 5-10, атомами вуглецю, яка необов'язково може бути заміщена. Як приклад можна назвати циклопентиленову або циклогексиленову групу.

Під ариленовою групою відповідно до винаходу мається на увазі ариленова група з 6-20 атомами вуглецю, яка необов'язково може бути заміщена. Замісник або замісники можуть бути вибрані з групи, яка включає атоми галогену, такі як атом фтору, хлору, броду або йоду, гідроксильну групу, аміногрупу, нітрогрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄ацильну або групу C₁-C₄алкільну групу. Прикладами ариленової групи є феніленова група, галогенфеніленова група, гідроксифеніленова група та нафтиленова група, кращою з них є феніленова група.

Під ариленовою групою відповідно до винаходу мається на увазі також гетероарилена група з 5-20 атомами вуглецю, при цьому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути замінені на атом сірки, атом кисню або атом азоту. Як приклади гетероариленової групи можна назвати групи - деривати піридинового, фуранового, тіофенового, пірольного, імідазольного, піразинового, піримідинового або піридазинового циклу.

Під алкіленариленовою групою відповідно до винаходу мається на увазі розгалужена або така, що має прямий ланцюг, алкіленова група з 1-14 атомами вуглецю, зв'язана з ариленовою групою, яка містить 6-19 атомів вуглецю. Для обох цих груп справедливі, за винятком числа атомів вуглецю, ті ж пояснення, як такі, що наведені вище для алкіленової групи, відповідно ариленової групи. Як приклад алкіленариленової групи можна назвати бензиліденову групу або заміщену бензиліденову групу, у якій один або обидва атоми водню метиленової групи замінені на C₁-C₄алкільну групу.

Під алкіленариленаалкіленовою групою відповідно до винаходу мається на увазі розгалужена або прямоланцюжкова алкіленова група з 1-13 атомами вуглецю, зв'язана з ариленовою групою, яка містить 6-18 атомів вуглецю, яка у свою чергу зв'язана з прямоланцюжковою або розгалуженою алкіленовою групою, яка містить 1-13 атомів вуглецю. Для обох видів цих груп справедливі, за винятком числа атомів вуглецю, ті ж пояснення, як такі, що приведені вище для алкіленової групи, відповідно ариленової групи. Кращою є група



де f та i означають число 0 або 1, g та h означають число в межах 1-5, а R⁷ та R⁸ незалежно один від одного означають атом водню або C₁-C₄алкільну групу.

Прикладами алкільної групи з 1-4 атомами вуглецю є метильна, етильна, пропільна, ізопропільна, бутильна та трет-бутильна група.

Прикладами алкоксигрупи з 1-4 атомами вуглецю є метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси- та трет-бутилоксигрупа.

Прикладами C₁-C₄ацильної групи є ацетильна група, пропійонільна група та бутирильна група.

Під атомом галогену в контексті даного опису мається на увазі атом фтору, хлору, броду або йоду.

Фармацевтичні композиції

Об'єктом винаходу є також фармацевтичні композиції, які містять у своєму складі щонайменше одну з запропонованих сполук разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та/або носіями.

Лікувальні засоби відповідно до винаходу одержують за звичайною технологією з використанням звичайних твердих або рідких носіїв та/або розріджувачів та загальноприйнятих для таких цілей допоміжних речовин відповідно до методики введення, яка передбачається, та у відповідному дозуванні. Кращу лікувальну форму, призначену, як це передбачається у винаході, для перорального застосування, виготовляють у вигляді таблеток, філмтаблеток, драже, капсул, пігулок, порошків, розчинів або суспензій, а також у формі депо.

Лікувальні форми у вигляді таблеток можна виготовляти, наприклад, змішуванням активної речовини з відомими допоміжними речовинами, такими як декстроза, цукор, сорбіт, маніт, полівінілпіролідон, з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, із в'язкими речовинами, такими як крохмаль або желатин, з речовинами, що додають слизкість, такими як стеарат магнію або тальк. Таблетки можуть складатися з декількох шарів або можуть мати насічку.

Драже можуть виготовлятися нанесенням на одержувану аналогічно до таблеток серцевину оболонки з використанням у цих цілях звичайних засобів, таких, наприклад, як полівінілпіролідон або шелак, гуміарабік, тальк, діоксид титану та цукор. Оболонка драже може при цьому також складатися з декількох шарів, для формування яких можна застосовувати, наприклад, зазначені вище допоміжні речовини.

Розчин або суспензії, які містять активну речовину згідно із винаходом, для поліпшення смакових якостей можна змішувати з відповідними смаковими добавками, такими як сахарин, цикламат або цукор, та/або з ароматизаторами, такими як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім того, до них можна додавати сприятливі для суспендування допоміжні речовини, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, або консерванти, такі як п-гідроксибензойна кислота.

Капсули можна виготовляти шляхом змішування лікувального засобу з носіями, такими як лактоза або сорбіт, які потім інкапсулюють.

Супозиторії переважно виготовляти змішуванням активної речовини з відповідними носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколі, або їх похідними.

Завдяки ефекту депо забезпечується висока пероральна біологічна доступність активної речовини, що дозволяє, по-перше, застосовувати сульфамат у низьких дозуваннях і, по-друге, збільшувати часові інтервали між прийомами препарату. Іншими словами, дозування запропонованих у винаході сполук у випадку їх застосування як проліків можуть бути при пероральному введенні набагато нижчими, ніж при введенні активної речовини, яка міститься в проліках, як такої, та активну речовину можна вводити через більш тривалі проміжки часу. Так, наприклад, стосовно J 995 було встановлено, що окрему уніфіковану дозу в 20-300мкг естрогенсульфамату можна призначати для разового прийому через 1-3 дні, дозу в 0,5-5,0мг естрогенсульфамату - через 5-10 днів, а дозу в 2,0-20мг естрогенсульфамату - через 20-40 днів.

Сполуки, які використовують у винаході, активні речовини та спейсери є комерційно доступними продуктами або можуть бути отримані за допомогою методів, відомих з літератури [див., наприклад, S. Schwarz та ін., Steroids 61 (1996), с.710-717; Pharmazie 30 (1975), с.17 та далі, WO 96/05216, WO 97/14712, WO 93/05064, DE-A 1203042, Appel, Senkpiel, Chem. Ber. 92 (1959), с.1102-1104, G. Weiss, G. Schulze, Justus Liebig's Ann. Chem. 729 (1969), с.40-51, M.J. Reed та ін., Pharm. Sci. (1996), с.11-16, U.G. Sahm та ін., Pharm. Sci. (1996), с.17-20].

Переваги запропонованого у винаході принципу

Естрогенсульфамати являють собою проліки естрогенів та виявляють після перорального введення відмінні від естрогенів фармакокінетичні властивості, порівнянні з кінетикою, якої досягають при черезшкірному введенні. Після перорального введення естрадіолсульфамат ресорбується шлунково-кишковим трактом та поглинається еритроцитами, відповідно зв'язується з еритроцитами. Завдяки поглинанню еритроцитами, відповідно завдяки зв'язуванню з еритроцитами запобігається екстракція сульфамату з крові при (першому) проходженні через печінку та тим самим його заміна на інші речовини та виведення з організму, внаслідок чого естрадіолсульфамат виявляє, зокрема, знижену естрогенну активність стосовно печінки. Накопичення естрадіолсульфамату в еритроцитах у багато разів перевищує (співвідношення 98:2) цей показник його концентрації в плазмі, при цьому має місце ефект депо, у результаті чого створюється можливість повільного вивільнення естрадіолсульфамату в периферичних тканинах та в тканинах-мішенях (див. Фіг.2). Це, з одного боку, забезпечує велику тривалість перебування естрадіолсульфамату в організмі, а з іншого боку, вдається уникнути утворення його занадто високого рівня в плазмі.

Відмінними рисами естрадіолсульфамату є наступні:

- а) абсорбція проліків еритроцитами, відповідно зв'язування проліків з еритроцитами,
- б) накопичення проліків в еритроцитах, яке перевищує в багато разів його концентрацію в плазмі (ефект депо), і
- в) поступове вивільнення активної речовини з депо.

Зазначені особливості забезпечують наступні переваги:

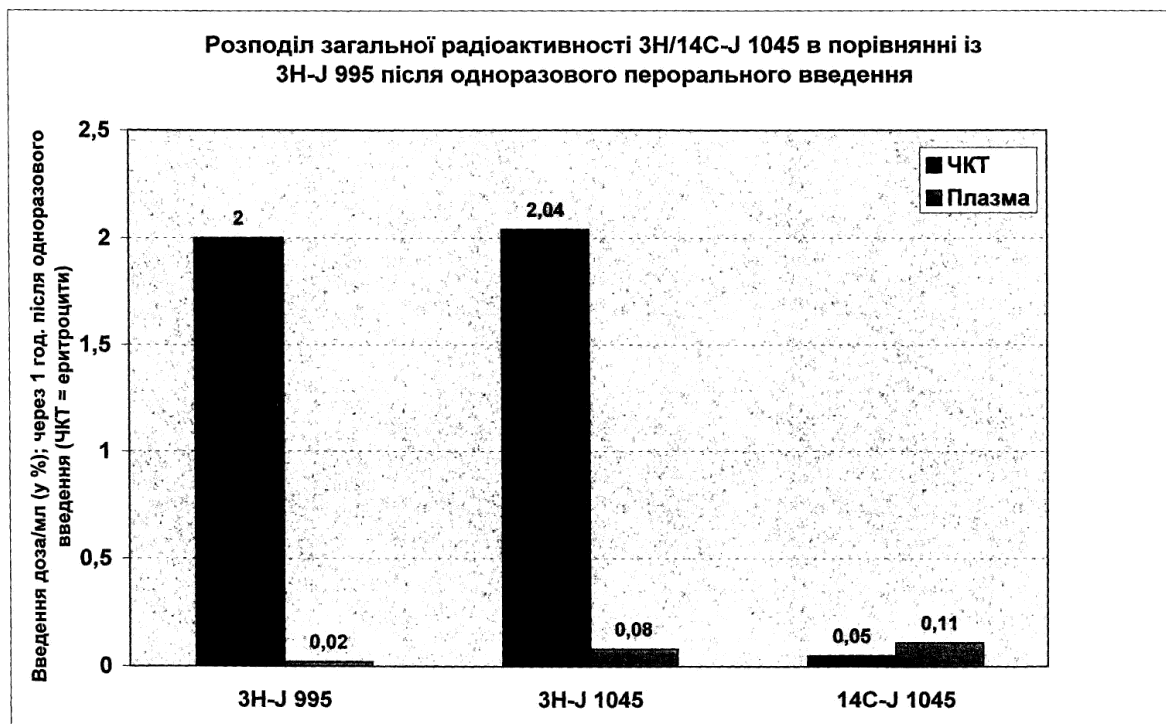
- максимально рівномірний розподіл активної речовини та такий його рівень у крові, який зберігається тривалий час завдяки ефекту депо,
- висока пероральна біологічна доступність активної речовини, що дозволяє, по-перше, застосовувати сульфамат у низьких дозуваннях і, по-друге, збільшувати часові інтервали між прийомами,
- зменшення необхідності враховувати індивідуальні розходження в рівні крові, а також
- зниження естрогенної дії на печінку.

Дослідження специфічного білка-носія естрадіолсульфамату в еритроцитах

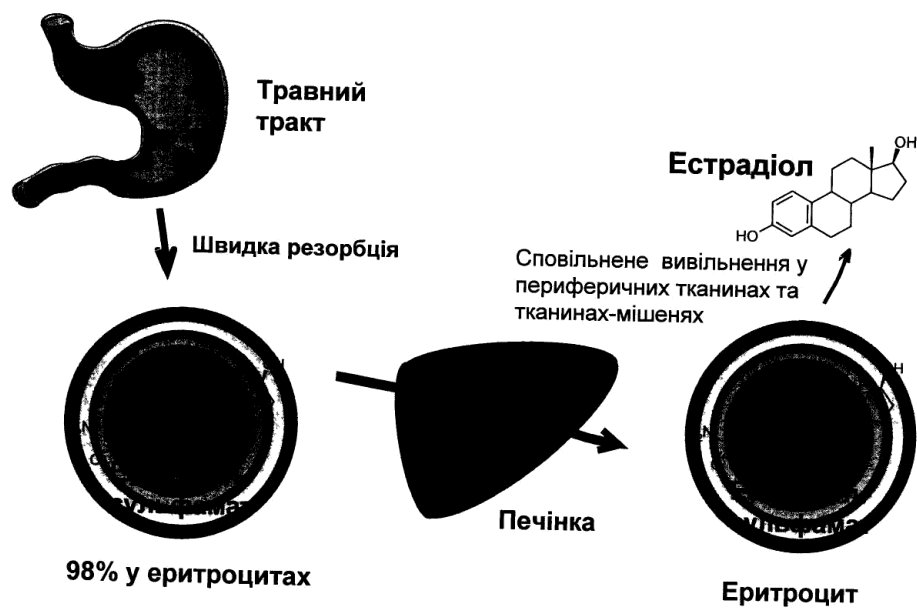
На Фіг.3 показаний хімічний синтез естрадіолсульфамату (J 1242), який приєднується, описаний у [S. Schwarz та ін. у Steroids 64 (1999), с.460-471].

Після іммобілізації похідного естрадіолсульфамату на матеріалі колонки (E-AN-сефароза) білки та лізати еритроцитів розділяли на колонці. Білок, відповідальний за зв'язування естрадіолсульфамату в еритроцитах, адсорбували на поверхні афінно-хроматографічної колонки. Після промивання та елюювання білка, що залишився на колонці, ацетатним буфером елюат аналізували методом вестерн-блотингу (див. Фіг.4 та 5).

Результати аналізу показали, що естрадіолсульфамат в еритроцитах зв'язується з карбоангідразою II (hCAII). Афінна хроматографія підтверджує факт специфічного зв'язування білкових компонентів еритроцитів, при цьому даний результат не виключає можливості зв'язування естрадіолсульфамату та субстанцій згідно із винаходом з іншими білками в еритроцитах, за умови, що спорідненість цих білків до J 1242 уступає спорідненості до hCAII.

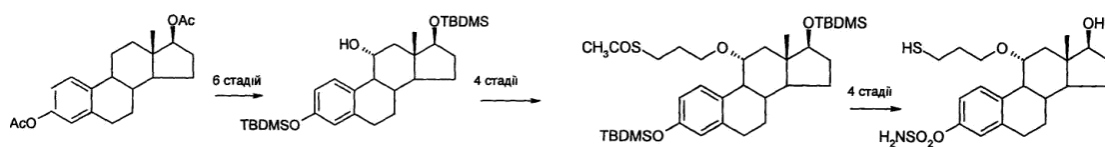


ФІГ. 2

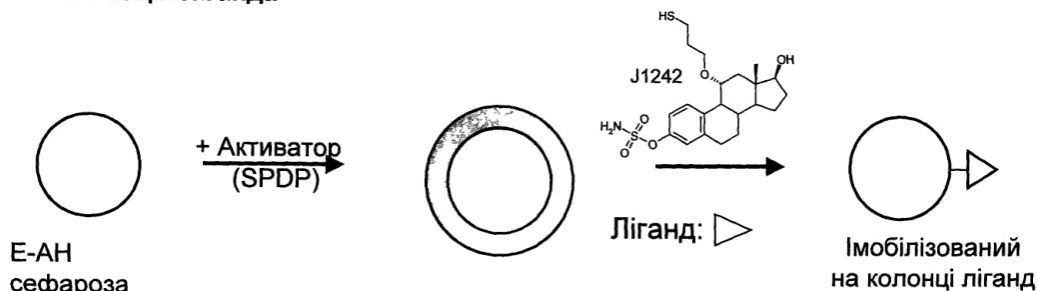


ФІГ. 3

Хімічний синтез естрадіолсульфату (J1242), який приєднують



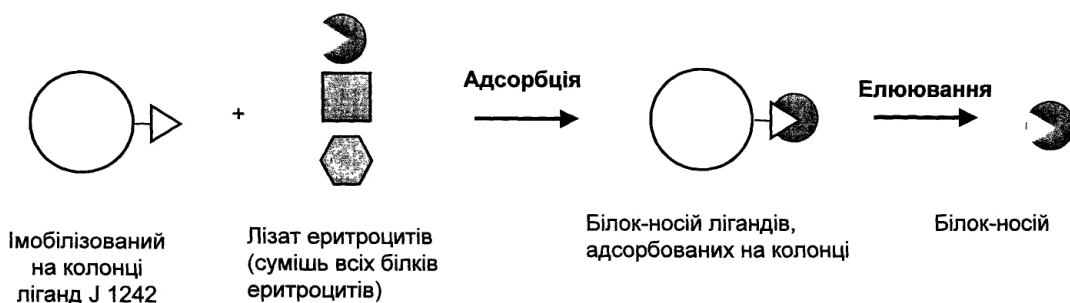
Імобілізація ліганда



ФІГ. 4

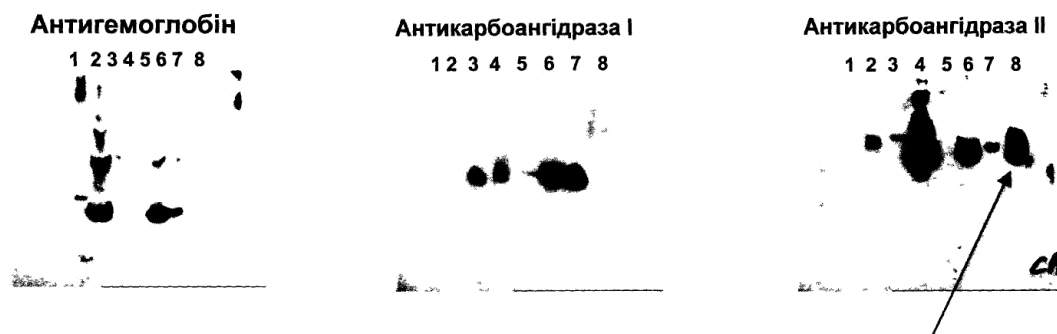
Аналіз фракції, яку одержали шляхом афінної хроматографії методом вестерн-блотінгу

Принцип:



ФІГ. 5

Аналіз фракції, яку одержували шляхом афінної хроматографії методом вестерн-блотінгу



Ряд (послідовність)
 № 1: Багатоколовий маркер
 № 2: Гемоглобін (фірма Sigma)
 № 3: Карбоангідраза I (фірма Sigma)
 № 4: Карбоангідраза II (фірма Sigma)
 № 5: Сироватковий альбумін людини (очищений)
 № 6: Загальна кількість екстракту
 № 7: Промивка
 № 8: Елюат

Результат:
 Естрадіолсульфат зв'язується із карбоангідразою II (hCA II) у еритроцитах