

7854/97

A

~~Új kezelési eljárás~~

11501

Indocszármazékok alkalmazása különböző betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek alkalmazása, ahol  $R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása <sup>többek között</sup> dermatológiai rendellenességek, kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására:

perifériás neuropátiák, artritisz, fejfájás, allergia, glaukóma, gyomor-bélrendszeri vagy urogenitális betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására,

U<sup>1</sup>

„Fülemző” képlet: (I)

1854/97



A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

### **Új kezelési eljárás**

*Indolszármazékok alkalmazása különböző betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállításához*

A találmány tárgya bizonyos indolszármazékok új alkalmazása gyógyászati rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére.

A WO 92/06973 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentés számos indolszármazékot ír le, amelyek hatásos szerotonin (5-HT) agonisták. Ezeket a vegyületeket olyan rendellenességek kezelésére lehet használni, amelyek a szerotonerg neurotranszmisszió hiányából fakadnak, ilyenek a magas vérnyomás, a depresszió, a szorongás, az evési rendellenességek, az elhízás, a gyógyszerfüggőség, a migrén, a fájdalom és a krónikus rohamokban jelentkező féloldali fejfájás, valamint az érrendszeri rendellenességekkel kapcsolatos fejfájás.

A WO 92/06973. számú szabadalmi bejelentésben szereplő vegyületek közé tartozik az (R)-5-(metil-amino-szulfonil-metil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol (a CP-122 288 számú vegyületként is ismert vegyület, 5A. példa), és az (R)-5-(metil-amino-szulfonil-metil)-3-(pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol (6A, példa, CP-122 638 számú vegyületként is ismert).

Ismeretes, hogy a CP 122 288 és a CP 122 638 neurogén gyulladás ellen hat a kemény agyburokban (dura mater) [W.S. Lee és M.A. Moskowitz, Brain Research, 626 303-305. (1993)].

Aktaszám: 85443-4231-KY/KmO

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 5 szénatomos alkilcsoport és gyógyászatilag elfogadható sói számos állapot esetében hasznosak. Ilyenek:

(a) a dermatológiai, azaz gyógyászati rendellenességek, például pszoriázis és ekcéma; atopikus ekcémaszerű bőrgyulladás; viszketőség (makacs viszketőségként is ismeretes), ideértve a májzsugorral kapcsolatos viszketőséget is, rák és hemodialízis; égések, forrázási sebek, napozási sebek, rovarharapások, csalánkiütés, izzadságmirigy rendellenességek, bőrhólyag-szerű rendellenesség, foto-dermatózis, bőr pattanások; felnőtt akne, azaz szőrtüszőgyulladás; báránymimlő és dermatitis herpetiformis;

(b) perifériális neuropátiák, például poszterápiás neuralgia, diabeteszes neuropátia, például perifériális polineuropátia és radikulopátia; kauzalgia és reflex szimpatetikus disztrófia; emlő eltávolítás utáni neuralgia; sebészeti beavatkozás utáni neuralgia és fájdalom; női szeméremtest vestibulitis; fantomérzés fájdalom; talamuszhoz tartozó szindróma (központi stroke utáni fájdalom); temporo mandibuláris, azaz halántékcsonti alsó állkapcsi ízületi szindróma, metatarsalgia (Morton-féle neuralgia); és ideg összenyomásból eredő neurogén fájdalom, például egy előreesett gerincoszlopon belüli korong vagy csuklócsonti és lábító járási szindrómák által okozott neurogén fájdalom;

(c) ízületi gyulladás, ideértve az osteo artritist és a reumatoid artritist; a szisztémás lupus erythrematosus-t, a fibromialgiát és az ízületmerevséggel járó csigolyagyulladást valamint az íngyulladást;



(d) gyomor-bélrendszeri és urogenitális betegségek, ilyen például a hólyaggyulladás, a gasztrooesofágiális refluxút, a gastritisz, a visszatartási inger kontinencia; bélgyulladásos betegség; az ingerlékeny bélszindróma és a vegyületek hatékonyak a gyomor-bélrendszer traktus motilitásának szabályzásában is;

(e) anyagokkal vagy azok megvonásával, például gyógyszermegvonással összefüggő fejfájás; nyomás miatti fejfájás; gyermekgyógyászati fejfájás; migrén megelőzés; és poszt-traumatikus dizautonóm cefalgia;

(f) a száj és az arc fájdalmai, például fogfájás, fog eredetű fájdalom, fülfájás, TMJ fájás (azaz átmeneti mandibuláris ízületi fájdalom); szinusz fájdalom, arcizom fájdalom, nem-artritiszes eredetű és nem izomváz eredetű nyaki fájdalom, szájfekélyek, Ménière-kór és atipikus arc neuralgia;

(g) allergiás és krónikus légúti elzáródásokkal járó betegségek, például rhinitis, conjunctivitis, bronchiális ödéma, bronchiális asztma, neurológiai tüdő ödéma (felnőtt légúti betegség szindróma), anafilaxis és angioödéma;

(h) glaukóma (ismert úgy is, mint szemben belüli nyomás) és szemgyulladás.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóinak alkalmazására vonatkozik olyan gyógyszer előállítására, amely a fenti állapotok valamelyikénél használható.

A találmány továbbá kiterjed egy gyógyszerkészítményre is, amely az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza gyógyászatiilag elfogadható se-

gédanyaggal, hígítóval vagy hordozóval összekeverve, olyan formában, amely a bőrre adagolható. A szokásos módszereket alkalmazhatjuk egy topikális készítmény előállításánál. A készítményt alkalmazhatjuk a bőrre és más adagolási módokat ki zárhatunk.

A találmány továbbá kiterjed arra, hogy az (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható mennyiségét vagy gyógyászatilag elfogadható sóját az ilyen kezelést igénylő paci ensnek adagoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerek formájában fordulhatnak elő. A találmány kiterjed valamennyi optikai lag aktív izomerre és ezek elegyére. Előnyösek azonban az (IA) általános képletű (R)-sztereokémiát mutató (I) általános képletű vegyületek.

Az  $R^1$  és  $R^2$  lehet lineáris ciklusos vagy elágazó láncú, előnyös azonban, ha  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metilcsoport. Az (I) képletű vegyülethez tartozik a CP-122 288-as és CP-122 638-as számú vegyület és az (R)-5-(aminoszulfonil-metil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol.

Az (I) általános képletű vegyületek hatása a fent említett állapotok megelőzésére vagy enyhítésére váratlan. Bizonyos állapotok kezelhetők kapszaicinnal [(E)-N-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-metil]-8-metil-6-nonénamid], amely ismeretes arról, hogy antagonizálja a neurogén gyulladást vagy leválasztja a neuropeptid szinteket a neuronokról. Azonban a kapszaicin hatásmechanizmusa teljesen eltérő az (I) általános képletű vegyületek hatásmechanizmusától. Az adagolás hatására a kapszaicin szelektíven aktiválja az elsődleges érzékelési afferens pályá-

kat, és így az "SP"-ként ismert "CGRP"-ként (kalcitonin génszerű peptid) ismert anyagok felszabadulását idézi elő, melyek gyulladást okoznak. A kapszaicin folyamatos hatása a neuropeptidek primer érzékelő afferens pályákról való leválását eredményezi úgy, hogy ezek az idegek már nem rendelkeznek azzal a kapacitással, hogy elősegítsék a szövetgyulladást. Így a kapszaicin kezdeti hatása általában intenzív viszketést okoz, és olyan egyéb hatásokat idéz elő, amelyek a neurogén gyulladással kapcsolatosak. Ezzel szemben az (I) általános képletű vegyületek azonnal megszüntetik a gyulladást azáltal, hogy aktiválják az érzékelő idegvégződésnél lévő gátló receptort. A működés ilyen különbsége folytán az (I) általános képletű vegyületek hatását nem lehetett a kapszaicin ismert hatásából előre látni, ezenkívül nem mutatják a kapszaicin adagolása kapcsán észlelt kezdeti gyulladás által előidézett nemkívánatos mellékhatásokat.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak a nemtoxikus savaddíciós sók, azaz a farmakológiailag elfogadható anionokat tartalmazó sók. Különösen a WO 92/06973 számú szabadalmi bejelentésben említett sókat használjuk, ebben a leírásban leírják a fent említett vegyületek és a vegyületeket tartalmazó pacienseknek adagolt gyógyszerkészítmények előállításának módszereit is. Előnyös, legalábbis orális adagolásnál, a fumarátsó.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóit szokásos módon szerelhetjük ki egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó alkalmazásával, így a vegyületeket kisserelhetjük topikális, orális, bukkális, intranazális, parenterális, például int-

ravénás, intramuszkuláris vagy szubkután vagy rektális adagolásra alkalmas formában, vagy pedig olyan formában, amelyet inhalálni vagy befűjni lehet. A formálási módszereket is a fent említett WO 92/06973 számú szabadalmi leírás tartalmazza.

A fent említett állapotok kezelésére a paciensnek adagolandó napi dózist az orvos határozza meg, adott paciens esetében általában 0,1 - 200 mg hatóanyag/egység orális, parenterális vagy bukkális dózist adagolhatunk, például naponta 1 - 4 ízben egy 70 kg-os felnőtt paciens esetében. Az aeroszol készítményben minden mért dózis vagy löket 20 µg - 1000 µg hatóanyagot tartalmazhat, és az össz napi dózis 100 µg-tól 10 mg-ig terjed. Azt találtuk azonban, hogy a CP 122 288 és CP 122 638 vegyületek és az (R)-5-(amino-szulfonil-metil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol több nagyságrenddel alacsonyabb dózisban hat. A tipikus egységdózis topikális, orális, bukkális, intranazális, parenterális (például intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), rektális adagolásnál vagy inhalálásnál vagy befűvésznél 1 ng - 200 mg ezeknél a vegyületeknél, és az aeroszol készítményekben a megfelelően csökkentett dózis alkalmazható.

A következő tesztek mutatják be a tesztvegyületek hatékonyságát a fent említett állapotok nagy részénél:

(i) A találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló hatását Escott és Brain [Br. J. Pharmacol. **110**, 772-776 (1993)] módszerével mutathatjuk be, melynek során a patkány hátsó lábának ödémáját mérjük véna saphena idegstimulálás után. A tesztvegyületet intravénásan adagoljuk különböző mennyiségekben, és az eredményeket regisztráljuk a stimulált/nem stimu-

lált hátsó végtag plazma vérkiszivárgásának arányaként. Azt találtuk, hogy a CP 122 288 jelentős hatást mutat már  $2 \times 10^{-14}$  mól/kg mennyiségeknél [Kajekar, Br. J. Pharmacol. **115**, 1-2 (1995)].

(ii) A találmány szerinti vegyület értágítást gátló hatását vizsgálhatjuk Kajekar és munkatársai módszerével [Br. J. Pharmacol. **115**, 8P (1995)], amelyben a patkány hátsó lábának értágulását mérjük a véna saphena idegstimulálás után. A tesztvegyületet intravénásan adagoljuk különböző dózisokban, és az eredményeket a bőr véráramlásának növekedés változásaként regisztráljuk. Azt találtuk, hogy a CP 122 288 már  $2 \times 10^{-12}$  mól/kg dózisban jelentős hatást mutat.

A találmány további részleteit a következő példákkal illusztráljuk.

### 1. Példa

#### Topikális vizes krém készítmény

Komponens	Mennyiség (g)
(R)-5-(metil-amino-szulfonil-metil)-3-(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-indol-fumarát	0,001 g
Vizes krém BP	999,999 g

1 kg vizes krém BP 300 g emulgeáló kenőcsöt, 10 g fenoxi-etanolt és 690 g tisztított vizet tartalmaz. 1 kg emulgeáló kenőcs 300 g emulgeáló viaszt, 500 g fehér lágy paraffint és 200 g folyékony paraffint tartalmaz.



## 2. példa

### Topikális olajos krém készítmény

Komponens	Mennyiség (g)
(R)-5-(metil-amino-szulfonil-metil)-3- -(N-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H- -indol-fumarát	0,001 g
Olajos krém BP	999,999 g

1 kg olajos krém BP 500 g gyapjú alkohol kenőcsöt, 10 g fenoxi-etanolt, 5 g szárított magnézium-szulfátot és 485 g tisztított vizet tartalmaz. 1 kg gyapjú alkohol kenőcs 60 g gyapjú alkoholt, 240 g kemény paraffint, 100 g fehér lágy paraffint és 600 g folyékony paraffint tartalmaz.

## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek alkalmazása, ahol  $R^1$  és  $R^2$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása dermatológiai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása perifériális neuropátiák kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása artritisz kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása gyomor-bélrendszeri vagy urogenitális betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása anyagokkal vagy anyagok megvonásával kapcsolatos fejfájás, nyomás alatti fejfájás, gyermekgyógyászati migrén, poszt-traumatikus dizautonóm cefalgia kezelésére vagy migrén megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása szájjarc kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása allergiás

vagy krónikus légúti elzáródással járó betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása glaukóma vagy szemgyulladás kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása, ahol  $R^1$  és  $R^2$  metilcsoport.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületet fumarátsója formájában használjuk.

11. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert pruritis (viszketegség) kezelésére alkalmazzuk

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (IA) képletű (R)-sztereokémiájú (I) általános képletű vegyületet alkalmazzuk.

13. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, hígítóval vagy hordozóval együtt és a készítmény bőrre adagolható.

14. Kezelési eljárás:

- (a) dermatológiai rendellenességek,
- (b) perifériális neuropátiák,
- (c) artritisz,
- (d) gasztrointesztinális vagy urogenitális betegségek,

(e) anyaggal vagy anyag megvonással összefüggő fejfájás, tenziós fejfájás, gyermekgyógyászati migrén, poszt-traumatikus diszautonóm cefalgia vagy migrén megelőzése,

(f) szájarc fájdalom,

(g) allergiás vagy krónikus légúti elzáródások vagy

(h) glaukóma vagy szemgyulladás

esetében, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hatékony mennyiségben adagoljuk az olyan pacienseknek, aki ezt a kezelést vagy ezt a megelőzést igényli.

+ 1 lap rajz

11

A meghatalmazott:

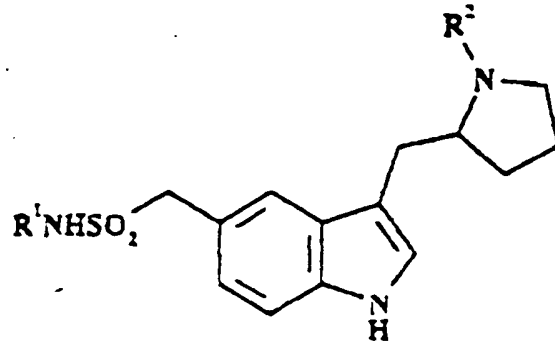
**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

  
Kerény Judit

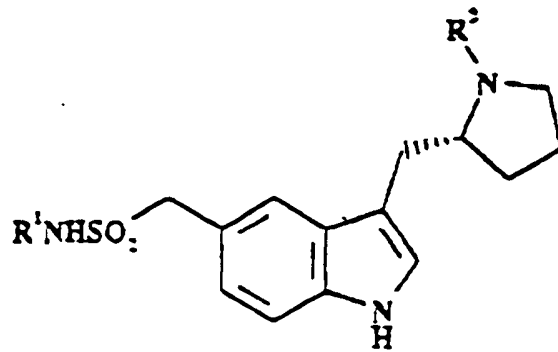
szabadalmi ügyvivő

1954/97

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



I



IA