

P03 3330

04.873

B1

76.837/SZE

KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY

8-{4-[3-(5-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-PROPIL]-PIPERAZIN-1-IL}-2-METIL-4H-BENZO[1,4]OXAZIN-3-ON MEZILÁT, A DOPAMIN D₂ RECEPTORRAL ÉS A SZEROTONIN ÚJRAFELVÉTEL HELYÉVEL SZEMBEN NAGY AFFINITÁSSAL RENDELKEZŐ HATÓANYAG

A jelen találmány tárgya az (I) képletű, újszerű fenil-piperazin mezilát származék. Ez a só a vegyület szabad bázisával összehasonlítva előnyös tulajdonságokkal rendelkezik.



P03 3330

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

76.837/SZE

A2

8-{4-[3-(5-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-PROPIL]-PIPERAZIN-1-IL}-2-METIL-4H-BENZO[1,4]OXAZIN-3-ON MEZILÁT, A DOPAMIN D₂ RECEPTORRAL ÉS A SZEROTONIN ÚJRAFELVÉTEL HELYÉVEL SZEMBEN NAGY AFFINITÁSSAL RENDELKEZŐ HATÓANYAG

A jelen találmány tárgya az (I) képletű, újszerű fenil-piperazin származék.

A PCT/EP 00/08090 számú (még nem közzétett) szabadalmi bejelentés tárgya újszerű fenil-piperazin származékok egy csoportja. A csoportba tartozó vegyületek egyaránt nagy affinitást mutatnak a dopamin D₂ receptorral, és a szerotonin újrafelvétel helyével szemben. Ez a kombináció hasznos a szkizofrénia, és más pszichotikus rendellenességek kezelésében, mivel valamennyi betegség teljesebb kezelését teszi lehetővé (például, a pozitív és negatív tünetekét is).

A vegyületek antagonistá hatással rendelkeznek a dopamin D₂ receptorokon, mivel potenciálisan gátolják egereknél az apomorfinnal kiváltott „kapaszkodási viselkedést” [*climbing behaviour*]. A vegyületek a szerotonin újrafelvételt gátló hatással is rendelkeznek, mivel egerekben potenciózzák az 5-HTP által kiváltott viselkedési tüneteket.

A vegyületek hatásosak a klinikailag jelentős, antipszichotikumokra (kedélybetegségek elleni hatóanyagokra) (például, feltételes elkerülő válaszreakció; Van der Heyden & Bradford, Behav. Brain Res., 1988, 31:61-67), valamint antidepresszánsokra [depresszió elleni hatóanyagok] vagy anxiolitikumokra [szorongás elleni hatóanyagok] (például, stressz által kiváltott hangadások elnyomása, van der Poel és mások, Psychopharmacology, 1989, 97: 147-148) érzékeny terápiás modellekben.

elnyomása, van der Poel és mások, Psychopharmacology, 1989, 97: 147-148) érzékeny terápiás modellekben.

Az idézett találmány szerinti vegyületek, a klinikailag jelentős dopamin D_2 receptor antagonistá hatóanyagokkal ellentétben, rágcsálókban kevésbé hajlamosak katalepszia kiváltására, és önmagukban kevesebb extrapiramidális mellékhatásuk van, mint a jelenlegi antipszichotikus hatóanyagoknak.

A szóbanforgó vegyületekre jellemző, szerotonin újrafelvételt gátló hatás lehet a felelős azokért a terápiás hatásokért, amik egyéb antidepresszánsokra vagy anxiolitikumokra érzékeny viselkedési modellekben figyelhetők meg.

A vegyületek egyaránt alkalmazhatók a dopaminerg vagy a szerotonerg rendszer zavara által előidézett, központi idegrendszeri bántalmak vagy betegségek kezelésében, például: agresszió, szorongási rendellenességek, autizmus, tériszony, depresszió, az észlelés vagy az emlékezet zavarai, Parkinson-kór, valamint különösen a szkizofrénia és más pszichotikus rendellenességek.

Újabban azt tapasztaltuk, hogy a szabad bázissal (vagyis az EP 99202710.1 számú európai szabadalmi bejelentés 89. számú vegyületével) összehasonlítva a fenti képletű mezilát különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkezik.

Ez a mezilát származék vízben sokkal jobban oldódik, mint a szabad bázis, aminek következtében jó a biológiai hozzáférhetősége.

A vegyület optikailag aktív szénatomot tartalmaz; a racém keverék és az egyes enantiomerek egyaránt a jelen találmány tárgyát képezik.

A vegyületből különböző segédanyagok, mint például folyékony és szilárd vivőanyagok alkalmazásával, megfelelő

eljárásokkal adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény állítható elő.

A vegyület szabad bázisa az EP 99202710.2 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárással állítható elő.

A szabad bázis a sóképzésre szolgáló, önmagában ismert eljárásokkal alakítható meziláttá.

A jelen találmányt a következő példával szemléltetjük.

Példa

2,0 g (4,7 mmól) (az EP 99202710.2 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárással [89. számú vegyület] előállított) szabad bázist 40 ml metanolban szuszpendálunk. A szuszpenziót 60°C hőmérsékletre melegítjük, és körülbelül két perc alatt hozzáadjuk 0,45 g (4,7 mmól) metán-szulfonsav 10 ml metanolban készült oldatát. Tiszta oldatot kapunk. 60°C hőmérsékleten 5 percig tartó keverés után elkezdődik a kristályosodás. Az oldatot lassan, 60 perc alatt 20°C hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután az oldatot 60 perc alatt 0°C hőmérsékletre hűtjük, és 90 percig keverjük. Szűrőssel elválasztjuk a szilárd anyagot, 5 ml metanollal mossuk, és éjszakán át csökkentett nyomáson, 50°C hőmérsékleten szárítjuk. 2,17 g fehérszínű mezilátot kapunk (88% hozam).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) képletű vegyület.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó, központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény.
3. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazására központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításánál.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda

tagja

11-1092 Budapest, Andrássy út 113.

Teléfono: 461-1090 Fax: 461-1099

Handwritten signature

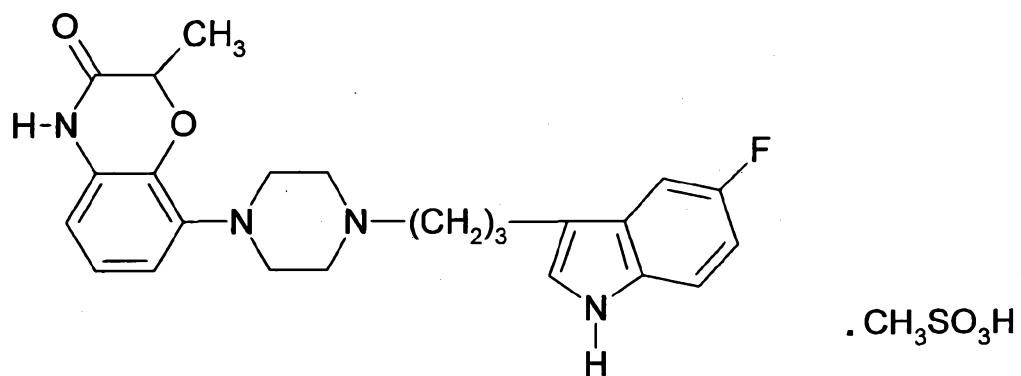
+ 1 lap rajt

P03 3330

1/1

76.837/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)