

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.2000 16.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/209136 2000/212172**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/IB01/00933**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/091756**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3860

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/496

A 61 P 25/18

A 61 P 25/22

A 61 P 25/24

A 61 P 25/28

A 61 P 25/14

A 61 P 27/06

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Prakash Chandra Aggarwal, Groton, CT, US;

Smolarek Teresa Annette, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**S-Methyldihydroziprasidon pro léčení
psychických a očních poruch**

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice obsahující S-methyldihydroziprasidon. Použití S-methyldihydroziprasidonu a jeho farmaceuticky vhodných solí při léčení psychických a očních poruch, zejména pro léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobie, například sociální fobie, agorafobie atd.; psychotických epizod úzkosti+ úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emociálního stažení, které jsou spojeny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezi indukovaných léčiv a dyskinezi na neurodegenerativním základě, obsedativně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie.

01-3291-02-Ma

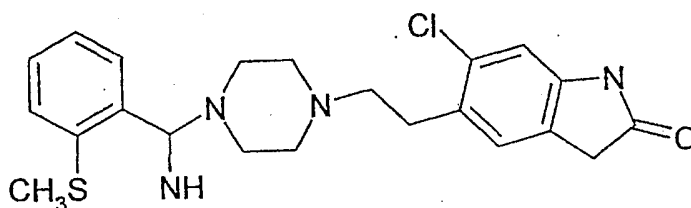
S-Methyldihydroziprasidon pro léčení psychických a očních poruch

Oblast techniky

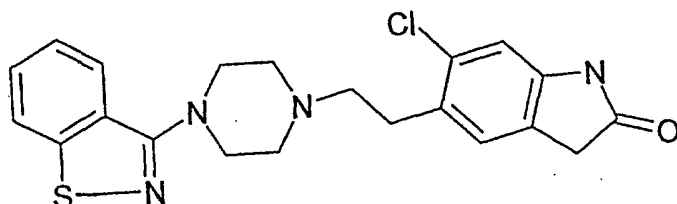
Vynález se týká farmaceutických kompozic, které obsahují S-methyldihydroziprasidon. Dále se vynález týká použití této sloučeniny a jejích farmaceuticky vhodných solí pro léčení psychických a očních poruch, zejména pro léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobií, například sociální fobie, agorafobie atd.; psychotických epizod úzkosti; úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emocionálního stažení, které jsou spojeny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezií indukovaných léčiv a dyskinezií na neurodegenerativním základě; obsedantně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie.

Dosavadní stav techniky

S-Methyldihydroziprasidon, který odpovídá následujícímu vzorci



a chemickému názvu 6-chlor-5-(2-{4-[imino-(2-methylsulfonyl-fenyl)methyl]piperazin-1-yl}ethyl)-1,3-dihydroindol-2-on, je aktivním metabolitem antipsychotického léčiva ziprasidonu, který odpovídá následujícímu vzorci



Ziprasidon a příbuzné arylpiperazinyl-(C₂-C₄)alkylenheterocyklické sloučeniny, způsoby jejich syntézy a jejich použití při léčení psychotických poruch schizofrenního typu a při odstraňování nebo zmírňování takových symptomů, jako je úzkost, agitovanost, nadměrná agresivita, tenze a sociální nebo emocionální stažení u psychotických pacientů, jsou popsány v US patentu č. 4 831 031, vydaném 16. května 1989, US patentu č. 5 206 366, vydaném 27. dubna 1993, US patentu č. 4 833 795, vydaném 28. listopadu 1989, US patentu č. 5 312 925, vydaném 17. května 1994 a US patentu č. 5 338 846, vydaném 16. srpna 1994. Použití ziprasidonu a příbuzných sloučenin pro léčení obsedantně kompulzivní poruchy a Tourettova syndromu je popsáno v US patentové přihlášce 09/146 289, podané 3. září 1998. Použití ziprasidonu a příbuzných sloučenin pro léčení behaviorálních symptomů psychóz je popsáno v US patentové přihlášce č. 09/216 344, podané 8. prosince 1998. Použití ziprasidonu a příbuzných sloučenin pro léčení glaukomu a ischemické retinopatie je popsáno v US patentové přihlášce č. 09/314 792, podané 18. května 1999. Všechny patenty, patentové přihlášky a časopisecké články jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice pro léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobií, například sociální fobie, agorafobie atd.; psychotických epizod úzkosti; úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emocionálního stažení, které jsou spojeny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezi indukovaných léčiv a dyskinezi na neurodegenerativním základě; obsedantně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie u savců, jako člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje S-methyldihydroziprasidon nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo takového stavu a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobií, například sociální fobie, agorafobie atd.; psychotických epizod úzkosti; úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emocionálního stažení, které jsou spojeny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při

bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezií indukovaných léčiv a dyskinezií na neurodegenerativním základě; obsedantně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie u savců, jako člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává S-methyldihydroziprasidon nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo takového stavu. Tento způsob je dále také označován jako "způsob podle vynálezu".

Pod pojmem "léčení" se rozumí revertování, zmírňování, zastavení progresu nebo prevence chorob nebo stavů, k nimž se tento pojem vztahuje, nebo jednoho či více symptomů takových poruch nebo stavů.

Do rozsahu vynálezu také spadá farmaceutická kompozice a způsob, které jsou popsány výše, využívající radioaktivně značené formy S-methyldihydroziprasidonu namísto S-methyldihydroziprasidonu. Jako přednostní radioaktivně značené formy S-methyldihydroziprasidonu je možno uvést sloučeniny, v nichž jsou radioaktivní značky zvoleny ze souboru sestávajícího z ^3H , ^{11}C , ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Takové radioaktivně značené sloučeniny jsou užitečné jako výzkumné a diagnostické nástroje při metabolických farmakokinetických zkouškách a vazebných zkouškách u živočichů i lidí.

Jako příklady farmaceuticky vhodných adičních solí sloučeniny podle vynálezu s kyselinami je možno uvést soli vznikající s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou p-toluen-sulfonovou, kyselinou fumarovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou salicylovou, kyselinou šťave-

lovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou di-p-toluoylvinnou, kyselinou octovou, kyselinou sírovou, kyselinou jodovodíkovou a kyselinou mandlovou.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je schizofrenie.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčená porucha nebo léčený stav jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobií.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je obsedantně-kompulzivní porucha.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je glaukom.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je ischemická retinopatie.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je bipolární porucha.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je Tourettův syndrom.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je dyskineze indukovaná léčivem.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je dyskineze na neurogenerativním základě.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je afektivní porucha spojená s psychotickou poruchou, jako akutní mánie a deprese spojená s bipolární poruchou nebo afektivní porucha spojená se schizofrenií.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální porucha spojená s mentální retardací, autistickou poruchou nebo poruchou chování.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčená porucha nebo léčený stav jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z vaskulární demence, demence vyvolané HIV, demence vyvolané traumatem hlavy, demence vyvolané Parkinsonovou chorobou, demence vyvolané Huntingtonovou chorobou, demence vyvolané Pickovou chorobou, demence vyvolané Creutzfeldt-Jakobovou chorobou, přetrvávající demence vyvolané substancí, demence s vícečetnou etiologií a nespecifikovaná demence.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je demence Alzheimerova typu, která je zvolena ze souboru sestávajícího z demence Alzheimerova typu s časným nástupem nekomplikované, demence Alzheimerova typu s časným nástupem s bludy, demenci Alzheimerova typu s časným nástupem s depresivním laděním, demence Alzheimerova typu s pozdním nástupem nekomplikované, demence Alzheimerova typu s pozdním nástupem s bludy a demenci Alzheimerova typu s pozdním nástupem s depresivním laděním.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde porucha nebo stav jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z panické poruchy bez agorafobie, panické poruchy s agorafobií, agorafobie bez panické poruchy v anamnéze, sociální fobie, posttraumatické stresové poruchy, akutní stresové poruchy, generalizované úzkostné poruchy, úzkostné poruchy indukované substancemi a nespecifikované úzkostné poruchy.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je psychotická afektivní porucha.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde porucha nebo stav jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z depresivních poruch, bipolárních poruch, afektivních poruch s depresivními rysy, afektivních poruch s epizodou typu velké deprese, afektivní poruchy s manickými rysy, afektivní poruchy se smíšenými rysy a nespecifikované afektivní poruchy.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde porucha nebo stav jsou zvoleny ze souboru

sestávajícího z velké depresivní poruchy (jediné epizody) a rekurentní velké depresivní poruchy.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde porucha nebo stav jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z bipolární poruchy I a II (jediné manické epizody), bipolární poruchy I a II (poslední epizoda hypomanická), bipolární poruchy I nebo II (poslední epizoda manická), bipolární poruchy I nebo II (poslední epizoda smíšená), bipolární poruchy I nebo II (poslední epizoda depresivní), cyklothymní poruchy a nespecifikované bipolární poruchy.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je schizofrenie paranoidního typu, dezorganizovaného typu, katatonního typu, nediferencovaného typu nebo reziduálního typu.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace mentální retardace.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace poruchy chování.

V konkrétnějším provedení je předmětem vynálezu výše uvedený způsob, kde léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace autistické poruchy.

Všechny uvedené psychické poruchy a stavy jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy a jsou definovány v US diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch (Diagnostic and Sta-

tistical Manual of Mental Disorders, 4. vydání, American Psychiatric Association, 1994, DMS IV), který je citován náhradou za přenesení jeho obsahu do tohoto textu.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

S-Methyldihydroziprasidon je možno připravovat tak, že se dihydroziprasidon nechá reagovat s methylačním činidlem (například jodmethanem nebo diazomethanem), přednostně jodmethanem. Tato reakce se přednostně provádí pod atmosférou dusíku, typicky v nižším alkanolickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, přednostně methanolu, při teplotě od 0°C přibližně do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, přednostně přibližně při teplotě místnosti, za přítomnosti silné báze, jako hydroxidu draselného, hydroxidu sodného, terc-butoxidu draselného nebo sodného nebo uhličitanu sodného nebo draselného.

Dihydroziprasidon je možno připravovat způsobem popsáným v US patentu 5 935 960, vydaném 10. srpna 1999, který je citován náhradou za přenesení jeho obsahu do tohoto textu.

Farmaceuticky vhodné adiční soli S-methyldihydroziprasidonu s kyselinami se připravují obvyklým způsobem tak, že se roztok nebo suspenze volné báze nechá reagovat s přibližně jedním chemickým ekvivalentem farmaceuticky vhodné kyseliny. Soli lze izolovat obvyklými koncentračními a rekrytalizačními postupy. Jako ilustrativní příklady vhodných kyselin je možno uvést kyseliny, které tvoří hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, nitrátové, sulfonátové, síranové, isonikotinátové, laktátové, salicylátové, citrátové, tartrátové, pantothenátové, hydrogentartrátové, askorbátové, sukcinátové, maleinátové, fumarátové, glukaronátové, sacharátové, formiátové, benzoátové, glutamátové, methansulfonátové, ethansulfo-

nátové, benzensulfonátové, p-toluensulfonátové a glukonátové soli.

S-Methyldihydroziprasidon a jeho farmaceuticky vhodné soli (dále pod souhrnným označením "účinné sloučeniny podle vynálezu") je člověku možno podávat samotné, nebo přednostně v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly. Tyto sloučeniny je možno podávat perorálně nebo parenterálně. Jako parenterální podávání lze zejména uvést podávání intravenosní a intramuskulární. Ve farmaceutických kompozicích, které obsahují účinnou sloučeninu podle vynálezu, hmotnostní poměr účinné přísady a nosiče normálně kolísá v rozmezí od 1 : 6 do 2 : 1, přednostně od 1 : 4 do 1 : 1. V konkrétním případě však zvolený poměr bude záviset na takových faktorech, jako je rozpustnost účinné přísady, uvažovaná dávka a způsob podávání.

Sloučeniny podle vynálezu je savcům možno podávat perorálně, parenterálně (jako subkutánně, intravenosně, intramuskulárně, intrasternálně a infuzními postupy), rektálně, intranasálně nebo topicky. Tyto sloučeniny se nejvhodněji podávají v denní dávce od asi 0,5 do asi 500 mg, ve formě jediné dávky nebo několika dílčích dávek podávaných v průběhu dne. V závislosti na druhu, hmotnosti a stavu léčeného subjektu a zvoleném způsobu podávání se však budou vyskytovat odchylky od výše uvedeného rozmezí. Nejvhodněji se však používá denních dávek v rozmezí od asi 10 mg do asi 80 mg/kg, přičemž výše dávky se může měnit v závislosti na druhu léčeného živočicha, jeho individuální odpovědi na léčení, na zvoleném typu farmaceutické formulace a době a intervalu podávání. V některých případech může úroveň použitých dávek ležet vně výše uvedeného rozmezí, aniž by to vyvolalo nežádoucí vedlejší účinky, a to za předpokladu, že se vyšší dávky rozdělí na několik menších dávek, které se podávají v průběhu dne.

Účinné sloučeniny podle vynálezu je možno podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly kterýmkoliv z výše uvedených způsobů podávání, ve formě jediné dávky nebo většího počtu dávek. Nové léčivé látky podle tohoto vynálezu je možno podávat v různých aplikačních formách, v nichž mohou být smíseny s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči. Jako příklady takových forem je možno uvést tablety, tobolky, pastilky, tvrdé bonbony, prášky, spreje, krémy, salves, čípky, želé, gely, pasty, lotiony, vodné suspenze, injekční roztoky, elixíry, sirupy apod. Jako nosiče lze jmenovat tuhá ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické kompozice mohou kromě toho být vhodně slazený a/nebo aromatizovány. Takové aplikační formy obsahují terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu v koncentraci od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Při léčení různých chorob a stavů uvedených výše je sloučeniny podle vynálezu možno podávat například ve formě tablet nebo tobolek nebo vodných roztoků nebo suspenzí. Tablety obsahují různé excipienty, jako mikrokrytalickou celulosu, citran sodný, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a glycin, a také různá rozvolňovadla, jako škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselinu alginovou a určité komplexní silikáty, a také granulační pojiva, jako polyvinylpyrrolidon, sacharosu, želatinu a klovatinu. V kompozicích tohoto typu jsou pro účely tabletování často obsažena také lubrikační činidla, jako stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Tuhých kompozic podobného typu je také možno používat jako náplně v želatinových tobolkách. Jako excipienty, kterým se v tomto ohledu dává přednost, je možno uvést laktosu, škrob, celulosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Ve vodných suspenzích a/nebo elixírech k perorálnímu podávání mohou být

sloučeniny podle vynálezu v případě potřeby kombinovány s různými sladidly nebo aromatizačními činidly, barvicími látkami nebo barvivy, emulgačními a/nebo suspenzními činidly a také ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol nebo glycerol, a jejich kombinacemi.

Při parenterálním podávání je možno používat roztoků sloučenin podle vynálezu v sezamovém nebo arašídovém oleji nebo vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by v případě potřeby měly být s výhodou pufrovány (přednostně na pH vyšší než 8) a kapalné ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Tyto vhodné roztoky jsou vhodné k intravenosnímu injekčnímu podávání. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní podávání. Všechny tyto roztoky se snadno připravují za sterilních podmínek za použití standardních farmaceutických postupů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy.

Je možno připravovat sterilní roztoky účinné přísady určené pro intramuskulární a intravenosní parenterální podávání a jejich pH by mělo být s výhodou upraveno a pufrováno. U roztoků k intravenosnímu podávání by se měla regulovat celková koncentrace solutů, aby získaná formulace byla isotonická.

Při léčení očních poruch, jako glaukomu a ischemické retinopatie je sloučeniny podle vynálezu také možno podávat topicky ve formě krémů, želé, gelů, past, transdermálních náplastí, mastí apod. v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

V následujícím příkladu provedení je ilustrována syntéza S-methyldihydroziprasidonu.

Příklad provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

6-Chlor-5-(2-{4-[imino-(2-methylsulfanylfenyl)methyl]-
piperazin-1-yl}ethyl)-1,3-dihydroindol-2-on

Hydroxid draselný (1,82 g) se pod atmosférou dusíku přidá k methanolu (1300 ml). Výsledná směs se 15 minut míchá při 21°C, načež se k ní přidá dihydroziprasidon (13,0 g, 31,3 mmol). Vzniklá směs se míchá při 21°C, dokud nevznikne roztok. K tomuto roztoku se přidá jodmethan (2,34 ml, 37,7 mmol, 1,2 ekv.). Reakční roztok se přes noc míchá při 21°C. Průběh reakce se sleduje za použití chromatografie na tenké vrstvě (silikagel, směs methylenchloridu a isopropylalkoholu v poměru 4 : 1, vizualizace UV lampou při 254 nm). Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. K pevnému zbytku se přidá 2,0 litru methylenchloridu a 500 ml vody. Zakalená směs se 15 minut nechá stát. Vodná vrstva (pH 9,8) se poté odstraní a methylenchloridová vrstva, která je světle růžová, se vysuší síranem hořečnatým a přidá se k ní Darco G60, aby se odbarvila. Vzniklá směs se míchá dalších 15 minut při 21°C a poté přefiltruje přes celit. Celitová filtrační vrstva se promyje 50 ml methylenchloridu. Spojené filtráty se za sníženého tlaku zkoncentrují na světlejší růžovou pevnou látku (13,05 g). Po dalším přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla se získá 7,38 g titulní sloučeniny o teplotě 103 až 106°C (s vývojem plynu). Hmotnostní spektrum (m/e, % intenzity): 429 (100, M+1), 236, 194. ¹³C NMR (CDCl₃): 177,70, 166,83, 142,36, 136,94, 136,17, 133,10, 131,30, 129,51, 126,86, 125,27, 124,46, 111,06, 58,84, 53,11, 36,09, 30,95 a 15,87.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, post-traumatické stresové poruchy a fobií; psychotických epizod úzkosti; úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emocionálního stažení, které jsou spojeny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezí indukovaných léčivy a dyskinezí na neurodegenerativním základě; obsedantně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie u savců **vyznačující se tím**, že se takovému savci podává 6-chlor-5-(2-{4-[imino-(2-methylsulfanylfenyl)-methyl]piperazin-1-yl}ethyl)-1,3-dihydroindol-2-on nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo takového stavu.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je schizofrenie.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je generalizovaná úzkostná porucha.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je fobie.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je bipolární porucha.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je posttraumatická stresová porucha.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je demence.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace mentální retardace.

9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace poruchy chování.

10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je behaviorální manifestace autistické poruchy.

11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je glaukom.

12. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že léčenou poruchou nebo léčeným stavem je ischemická retinopatie.

13. Farmaceutická kompozice pro léčení poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze schizofrenie, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a fobií; psychotických epizod úzkosti; úzkosti, agitovanosti, nadměrné agresivity, tenze nebo sociálního nebo emocionálního stažení, které jsou spoje-

ny s psychózou; psychotických afektivních poruch, jako je těžká velká depresivní porucha; afektivních poruch spojených s psychotickými poruchami, jako akutní mánie a deprese při bipolární poruše a afektivních poruch spojených se schizofrenií; behaviorálních poruch spojených s mentální retardací, autistickou poruchou a poruchou chování; demencí, jako demence spojené s Alzheimerovou chorobou; dyskinezií indukovaných léčiv a dyskinezií na neurodegenerativním základě; obsedantně-kompulzivní poruchy; Tourettova syndromu; glaukomu a ischemické retinopatie u savců **vyznačující se tím**, že obsahuje S-methyldihydroziprasidon nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

01-3291-02-Ma