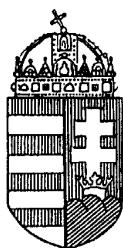


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 111 B

(22) Bejelentés napja: 1989.03.03.

(33) GB

(32) 1988.03.11. 1988.08.12. 1988.08.26.

(31) 8805875, 8819192, 8820344

(21) 1030/89

(51) Int Cl⁵

A 61 K31/66

(41) (42) Közzététel napja: 1990.09.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.02.28. SZKV 91/02.

(72) Feltalálók:

dr. Dixon, Arnold Keith, Neuenegg
Gray, Julian A. Binningen (CH)

(73) Szabadalmas:

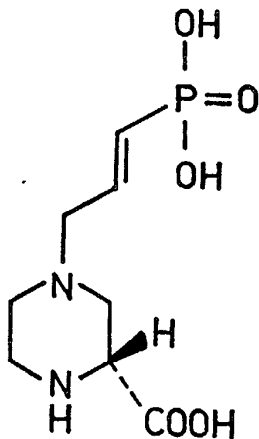
Sandoz AG., Bázeli (CH)

(54) ELJÁRÁS HATÓANYAGKÉNT (R)-(E)-4-(3-FOSZFONO-2-PROPENIL)-2-PIPERAZINKARBONSAVAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás csökkent motivációval és/vagy szociális elszigeteléssel jellemzett betegségek, valamint alvási zavarok és migrén kezelésére alkalmas új gyógyászati készítmények előállítására. E készítményekben hatóanyagként az ismert módon

előállított (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját alkalmazzák. Az (I) képletű vegyület e hatásai mindeddig nem voltak ismertek.



(I)

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra

HU 202 111 B

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sóját tartalmazó új gyógyászati készítmények előállítására.

A 3 804 936 sz. német közrebocsátási irat ismereti, hogy az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények felhasználhatók LH-elválasztással kapcsolatos kóros állapotok kezelésére; a kóros fokozott izomtónus kezelésére; az agyi iszkémiával kapcsolatos állapotok kezelésére; szorongásos állapotok, szkizofrénia, depresszió vagy a központi idegrendszer degenerálódásából eredő betegségek kezelésére; fülcsengés (tinnitus) kezelésére; epilepszia kezelésére vagy fájdalom enyhítésére.

A találmány azon az új, meglepő felismerésünkön alapszik, hogy az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsav javítja egerek szociális kölcsönhatásait és egymás közötti közeledési hajlamát.

Meglepő módon felismertük továbbá, hogy az (I) képletű vegyületeknek az alvást fokozó, például alvást kiváltó és erősítő hatása van.

További felismerésünk, hogy az (I) képletű vegyület gátló hatást fejt ki a kiterjedt depresszióra patkányok homloki (frontális) kéregállományában.

Mindezek alapján a találmány olyan új, csökkent motivációval és/vagy szociális elszigetelődéssel jellemezett betegségek és alvási zavarok, valamint migrén kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására vonatkozik, amelyek hatóanyagként az ismert módon előállított (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazzák. Az „ismert módon előállított” kifejezés a találmány elsőbbségi napja előtt publikált eljárásokra vonatkozik.

E gyógyászati készítményeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy az (I) képletű vegyületet vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük.

Az (I) képletű vegyületet és előállítását a 2 201 676 számú nagy-britanniai közrebocsátási iratban ismertetik. Az (I) képletű vegyület mind kationos, mind savaddíciós sókat képezhet. Kationos sói például az ammónium-, nátrium-, kálium-, kalcium-, piperidinium-, morfolinium- vagy pirrolidiniumsója; savaddíciós sói például a sósavval, bróm-hidrogénsavval, kénsavval metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval vagy trifluoracettsavval alkotott sói. Ezek a sók ismert módon állíthatók elő. Az (I) képletű vegyület és sói hidrátokat is képezhetnek; az (I) képletű vegyület előnyösen monohidrát alakú.

Az (I) képletű vegyületnek egerek szociális kölcsönhatásaira és egymás közötti közeledési hajlamára gyakorolt befolyását az „intruder” (zaklatási) próbával igazoltuk (A. K. Dixon: Triangle 21, 95 (1982); A. K. Dixon és H. P. Kaesermann: „A menekülési magatartás etofarmakológiája” (angolul) a következő helyen: Ethopharmacology of Agonistic Behaviour in Animals and Humans, szerk. Olivier B.,

Mos J., Brain P. F., kiadó Martinous Nijhoff Publishers, Dordrecht, 46-79. old./1987/). Dózisonként 8 nőtény OF-1 egeret (Sandoz, Basel) alkalmaztunk. Az összes megfigyeléseket vörös fényben végeztük. E vizsgálati módszer alkalmazása során az (I) képletű vegyület 0.3–3 mg/kg mennyiségben orálisan adagolva növelte az állatok szociális érintkezésének gyakoriságát és időtartamát, s így csökkentette az állatoknak a helyzet által előidézett szociális elszigetelődését.

A szociális kölcsönhatásokat fokozó hatása alapján az (I) képletű vegyület alkalmas olyan betegségek kezelésére, amelyek jellemzője – főként időskorú egyéneken – a csökkent motiváció és/vagy a szociális elszigetelődés.

Az ezen alkalmazási célra megfelelő adag természetesen függ például a hatóanyag befogadójától, az adagolás módjától, valamint a kezelendő kóros állapot jellegétől és súlyosságától; általában azonban kielőgítő eredményeket érünk el állatokon naponta körülbelül 0,3 mg/testsúly-kg-tól (az alábbiakban röviden: mg/kg) körülbelül 3 mg/kg-ig terjedő mennyiségű hatóanyag adagolásával. Nagyobb emlősök, például az ember esetében a javasolt napi adag körülbelül 5–800 mg (I) képletű vegyület, amelyet célszerűen például 2–4 részdózisra elosztva adagolunk.

A találmány révén lehetővé válik az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sójának az alkalmazása olyan betegségek kezelésére, amelyek jellemzője a csökkent motiváció és/vagy a szociális elszigetelődés.

A fentiek értelmében a találmány módszert tesz lehetővé olyan betegségek kezelésére, amelyek jellemzője a csökkent motiváció és/vagy a szociális elszigetelődés. E kezelési módszer abban áll, hogy a beteg egyénnek az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sójának terápiás mennyiségét adagoljuk. E sók hatássóságának nagyságrendje az (I) képletű vegyület hatásával azonos.

A találmány révén lehetővé válik továbbá az (I) képletű vegyület vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása olyan betegségek kezelése céljából, amelyek jellemzője a csökkent motiváció és/vagy a szociális elszigetelődés. Ezek a gyógyászati készítmények a szokásos módon, például tablettá vagy oldat formájában állíthatók elő.

Az (I) képletű vegyületnek alvást fokozó, például alvást előidéző és az alvást elősegítő hatását patkányokon, az állatok alvása közben felvett elektroencefalogrammal (az alábbiakban rövidítve: EEG), H. Kleinogel és munkatársai (Waking and Sleeping 4, 77 /1980/) módszerével, kábeles felvétellel igazoltuk.

E vizsgálatunkat 4 nőtény Wistar-patkányon végeztük. A 3–4 hónapos állatokat pentobarbital-nátriummal érzéstelenítettük, amelyet intraperitoneális (i.p.) úton mg/kg mennyiségben 1 ml 0,9%-os konyhasóoldatban adagoltunk. (E célra az Abbott cég Nembutal[®] készítményét alkalmaztuk). A fülkagyló-reflex megszűnése után az állatok fejét leborotváltuk, és sztereotaktikus eszközben rögzítettük.

A koponyát feltártuk, és elektródokat ültettünk be: 2 EEG-felvevő elektródot szúrtunk be a homloki kéreg felett (amelynek koordinátái: laterálisan 2 mm, és mellső irányban, a koponyatetőtől 2 mm), 2 elektródot a nyakszirti kéregállomány felett (laterálisan 2 mm, és mellső irányban 2 mm távolságban a lambdától), valamint egy közömbös elektródot a kisagy felett (laterálisan 0,5 mm és hátsó irányban 2 mm távolságban a lambdától) és egy elektródot a nyakizomzatban elektromiogramm (EMG) felvétele céljából. Minden esetben ezüstözött sárgarézcsoncsavart alkalmaztunk elektródokként, amelyek csavarorsóhossza 2,5 mm, a csavar átmérője 0,65 mm és a csavarfej átmérője 1,5 mm volt. Az elektródokat csupán 1 mm mélységig szúrtuk be. Ezeket az elektródokat ezüstdróttal kötöttük össze egy minidugasz érintkezőivel. E műveletek után a koponyát, az elektródokat és a minidugaszt metil-metakriláttal fedtük (Paladur, a Kulzer-cég terméke, Bad Homburg, NSZK). A seb bevarrása után a patkányba szubkután úton 0,1 ml sztreptomycin-szulfátot (690 egység/mg, a Sigma AG cég terméke) fecskendeztünk be.

A felvételeket az elektródák beültetése után 7–8 hónappal végeztük. A felvételek időtartama alatt a patkányokat ugyanazokban a ketrecekben tartottuk, mint a felvételek közötti időben, azonban ketrecük köré egy külső dobozt helyeztünk, a külső elektromos és akusztikus zavarok kiküszöbölése végett. Az állatokat 24-órás világos-sötét ciklusban tartottuk (8 órától 20 óráig tartó megvilágítással) 22 ± 3 °C környezeti hőmérsékleten, 40–70% páratartalmú környezetben. Az állatok vizet és táplálékot ad libitum fogyaszthattak. Az EEG-felvételeket a négy patkányon egyidejűleg készítettük egy 16-csatornás Minograph EEG műszerrel (a Siemens-cég gyártmánya). Minden egyes patkányról monopoláris felvételt készítettünk a jobboldali homloki és nyakszirti kéregállományról, valamint EMG felvételt a hátsó nyakizomzatról. További nyakszirti felvételt kaptunk 10 Hz felett. Az EMG felvételt frekvencia-feszültség-átalakítóval transzformáltuk. A hatóanyag adagolása előtt 4 nappal a patkányoknak gyomorszondán át, orálisan 5 ml/kg csapvizet adtunk. Ugyanezeket a patkányokat ezután 3–4 naponként egyszer gyomorszondán át az (I) képletű vegyület desztillált vízben oldott növekvő adagjaival kezeltük. Ezeket a kezeléseket a tiszta oldatokkal mindig a felvétel előtt 15 perccel végeztük. A felvételeket 6 órán át (6 órától 15 óráig) készítettük, és ezt követően egy számítógép (IBM XT Model 286 típusú személyi számítógép) segítségével egymást követő 8 másodperces időközökben EEG és EMG energiaspektrumokat származtattunk, és ezeket gyors Fourier-transzformációnak vetettük alá (kezdeti feloldás: 0,25 Hz). Közvetlenül a kísérlet után az EEG-adatokat 1–32 Hz tartományra terjedő frekvenciasávokra redukáltuk. A redukált energiaspektrumok segítségével az ébrenlét és alvás alábbi fázisait különböztettük meg:

- 1) ébrenlét aktív EMG-vel (I. ébrenléti fázis);
- 2) ébrenlét aktív EMG nélkül (II. ébrenléti fázis);
- 3) klasszikus I. alvási fázis;
- 4) klasszikus II. alvási fázis; és
- 5) paradox alvási fázis.

Minden egyes állat egyszer csak saját kontrollja szerepét is játszotta. Az (I) képletű vegyületet orálisan, 3,2 10 és 32 mg/kg mennyiségben adagoltuk.

Az első 3 óra alatt – 3,2 mg/kg mennyiségű hatóanyag orális adagolása után – a paradox alvás fázisa jelentősen megnövekedett, és megfigyelhető volt a klasszikus II. alvási fázis eltolódása a klasszikus I. alvási fázis irányában. 10 mg/kg hatóanyag adagolása után az összes fázisok jelentős mértékben módosultak: az I. ébrenléti fázis és a klasszikus II. alvási fázis csökkent, viszont a klasszikus I. alvási fázis, a II. ébrenléti fázis és a paradox alvás fázisa növekedett.

3,2 mg/kg hatóanyag adagolása után 6 órával késített felvétel szerint a II. ébrenléti fázis kivételével az összes fázisok jelentősen módosultak: az I. ébrenléti fázis és a klasszikus II. alvási fázis csökkent, ezzel szemben a klasszikus I. alvási fázis és a paradox alvás fázisa növekedett. E hatások mennyiségi szempontból még kifejezettebbekké váltak 10, illetve 32 mg/kg hatóanyag adagolása után.

A fentiek alapján az (I) képletű vegyület alvási zavarok kezelésére alkalmazható.

Az ezen alkalmazási célra megfelelő adag természetesen függ például a hatóanyag befogadójától, az adagolás módjától, valamint a kezelendő állapot jellegétől és súlyosságától; állatokon azonban általában kielégítő eredményeket érhetünk el, ha naponta körülbelül 3–10 mg/kg hatóanyagot adagolunk. Nagyobb emlősállatok, például emberek esetében a javasolt napi dózis körülbelül 5–800 mg (I) képletű vegyület, amelyet célszerűen rövid idővel lefekvés előtt adagolunk.

A találmány révén tehát lehetővé válik az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának az alkalmazása alvási zavarok kezelésére.

A találmány továbbá módszert biztosít alvási zavarok kezelésére ilyen kezelésre szoruló egyéneknek; e kezelési módszer abban áll, hogy ennek az egyének számára az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. E só hatásosságának nagyságrendje a (I) képletű vegyület hatásának nagyságrendjével azonos.

A találmány révén lehetővé válik továbbá hatóanyagként az (I) képletű vegyület vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására alvási zavarok kezelésére. E gyógyászati készítmények a szokásos módon, például tableta vagy oldat alakjában állíthatók elő.

Az (I) képletű vegyületnek patkány homloki kéregállományában terjedő depressziót gátló hatását R. Marranes és munkatársai módszerével vizsgáltuk (Brain Research 457, 226/1988). E vizsgálati módszer alkalmazása során az (I) képletű vegyület 3–30 mg/kg mennyiségben intraperitoneálisan adagolva a terjedő depresszió küszöbértékét és terjedési idejét növelte, és a terjedő depresszió időtartamát csökkentette.

Ennek alapján az (I) képletű vegyület migrén, például a klasszikus migrén kezelésére alkalmazható.

Az ezen alkalmazási célra megfelelő adag természetesen például a hatóanyag befogadójától, az adagolás módjától, valamint a kezelendő állapot jellegé-

től éssúlyosságától függ; állatokon általában kielégítő eredményeket érhetünk el naponta körülbelül 3–30 mg/kg hatóanyag adagolásával. Nagyobb emlős-állatok, például emberek esetén a javasolt napi adag körülbelül 5–800 mg (I) képletű vegyület, amelyet például célszerűen naponta 2–4 részadagra elosztva adagolhatunk.

A fentiek értelmében a találmány révén lehetővé válik az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának az alkalmazása migrén kezelésére.

A találmány továbbá módszert biztosít migrén kezelésére ilyen kezelésre szoruló egyénen; a kezelési módszer abban áll, hogy ennek az egyénnek a számára az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. E sók hatásosságának nagyságrendje az (I) képletű vegyület hatásának nagyságrendjével azonos.

A találmány révén lehetővé válik továbbá hatóanyagként az (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása migrén kezelésére. E gyógyászati készítmények a szokásos módon, például tablettá vagy oldat alakjában állíthatók elő.

Az (I) képletű vegyület bármilyen szokásos úton, különösen enterálisan, előnyösen orálisan, például tabletták vagy kapszulák alakjában, vagy parenterálisan – például befecskendezhető oldatok vagy szuszpenziók alakjában – adagolható.

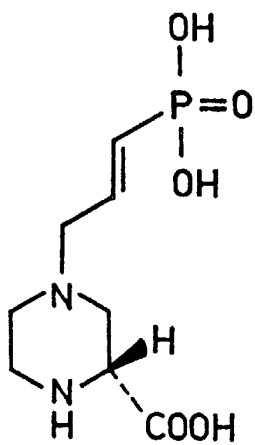
Az adagolási egység körülbelül 0,25 mg-tól körülbelül 400 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazhatja az (I) képletű vegyületet vagy hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját.

A gyógyászati készítmények a szokásos eljárásokkal állíthatók elő.

A jelen találmány révén lehetővé válik továbbá az (I) képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sójának a felhasználása olyan gyógyászati készítmények gyártására, amelyek csökkent motivációval és/vagy szociális elszigeteléssel jellemezett kóros állapotok, valamint alvási zavarok és migrén kezelésére alkalmazhatók.

SZABADALMI GÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve csökkent motivációval és/vagy szociális elszigeteléssel jellemezett kóros állapotok, alvási zavarok vagy migrén kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989.03.03.)
2. Eljárás hatóanyagként az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve pszichoanaleptikus gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988.03.11.)
3. Eljárás hatóanyagként az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve alvási zavarok kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988.08.12.)
4. Eljárás hatóanyagként az (I) képletű (R)-(E)-4-(3-foszfono-2-propenil)-2-piperazinkarbonsavat vagy annak hidrátját vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve migrén kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988.08.26.)



(1)