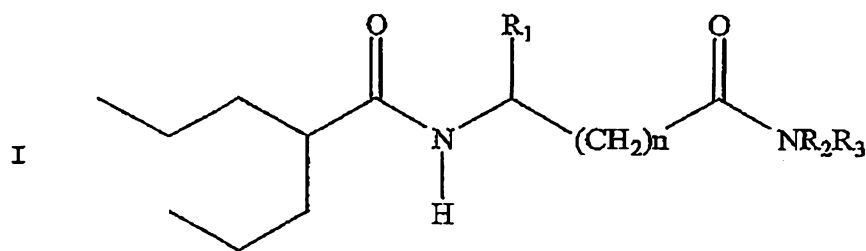


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

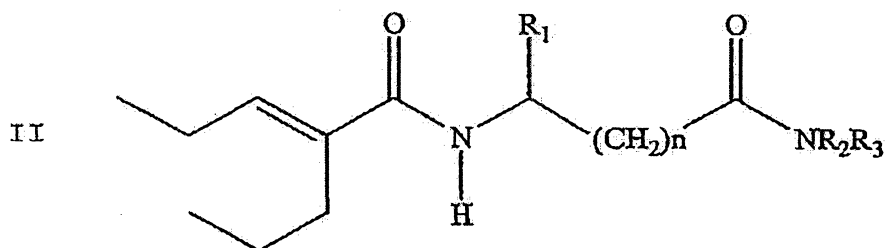
Valproinsav- és 2-valproénsav-amidok származékainak használata mánia kezelésére bipoláris rendellenességben

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás bipoláris rendellenesség kezelésére egy alanyban, azzal jellemezve, hogy az alanynak terápiásan hatásos mennyiséget adnak be a (I) és (II) általános képletű valproinsav-amid és 2-valproénsav-amid származékokból:



vagy



amikben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül lehet azonos vagy eltérő, lehet hidrogénatom, C_2 - C_6 alkilcsoport, aralkil-csoport vagy arilcsoport, n jelentése egész szám, ami 0-nál nagyobb, vagy

azzal egyenlő, és 3-nál kisebb, vagy azzal egyenlő, ezzel kezelve a
bipoláris rendellenességet.

jellemező ábra: (I); (II) a hivonatban

2006 AUG. 09
Dr. BOROS ISTVÁN

77.825/PA

P 0 6 0 0 5 2 6

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Valproinsav- és 2-valproénsav-amidok származékainak használata mánia kezelésére bipoláris rendellenességben

A jelen találmány tárgya eljárás mánia kezelésére bipoláris rendellenességben, valproinsav- és 2-valproénsav-amidok származékainak használatával.

Az affektív rendellenességek inkább a hangulat változásaira, mint a gondolkodás zavaraira utalnak [Rang, H.P., M.M. Dale és J.M. Ritter: Pharmacology 3rd kiadás, 576. oldal, Churchill Livingstone]. A legáltalánosabb megnyilvánulás a depresszió, bár tartalmazza a mániát is. A mánia tünetei számos szempontból a depresszió tüneteivel ellentétesek. Míg a depresszió tüneteinek közé tartozik a boldogtalanság érzése, az apátia és az alacsony önértékelés, a mánia tüneteinek közé tartozik az érzelmek fölös túláradása, a lelkesedés és az önbizalom. A depresszív tünetegyüttesnek két fő típusa van: a bipoláris és az unipoláris [Rang, H.P., M.M. Dale és J.M. Ritter: Pharmacology 3rd kiadás, 576. oldal, Churchill Livingstone]. Azokat a betegeket, akik mutattak már mind depressziós, mind mániás tüneteket, bipoláris rendellenességben (BPD) szenvedőnek tekintjük. Azokat a betegeket, akik csak depresszióban szenvednek, unipolárisnak tekintjük. A bipoláris rendellenességet tovább oszthatjuk különböző szegmensekre. A bipoláris I betegeknél legalább egy mániás epizódjuk van depresszióval, vagy anélkül. A bipoláris II betegeknél legalább egy hipomániás epizódjuk van depresszióval. A BPD-s betegeknél a legmagasabb az öngyilkosság aránya a pszichiátriai betegségben szenvedő betegek közül.

Az antidepresszánsok az unipoláris depresszió standard kezelését biztosítják, de nem hatnak a mániára. A bipoláris depresszióban a mánia kezelésére klasszikusan lítiumot (Li⁺) használnak, legújabban a valproát anti-epileptikus gyógyszerről (AED) igazolták, hogy hatásos [Bowden és mtsai: „Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania”, *Journal of the American Medical Association* 271, 918-924 (1994); Calabrese, J.R. és mtsai: „Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder”, *In: Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, szerk.: R. Bloom és D. Kupfer, Raven Press Ltd. (1995)]. Más AED-ket, azaz például a carbamazepine-t szintén használhatónak tekintik a mánia kezelésében. Azonban a fenobarbitál, bár nyilvánvalóan hatékony az AED-ben, nem használható gyógyszerként a mánia [Belmaker, R.H. és Y. Yaroslavsky: „Basic Mechanism and Therapeutic Implications of BP disorder”, Marcel Dekker Inc., szerk.: S. Gershon és J. Soares (2000)] vagy az affektív rendellenességek kezelésében. Manapság számos, mániában szenvedő beteget nem kontrollálnak a jelenlegi kezelésekkel [Calabrese, J.R. és mtsai: „Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder”, *In: Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, szerk.: R. Bloom és D. Kupfer, Raven Press Ltd. (1995)]. Ezért van szükség új kezelésekre.

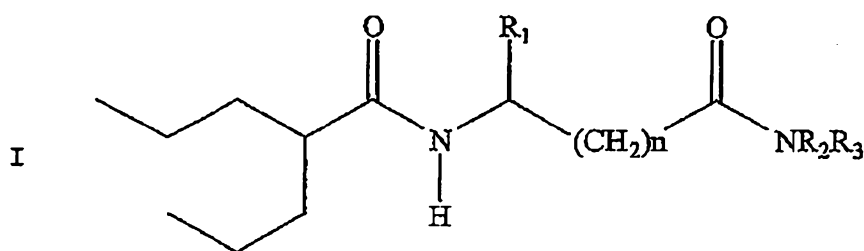
Ahhoz, hogy ezen a területen új gyógyszereket fedezzünk fel, a mániás fázisnak megfelelő rágcsáló modelleket használunk. Az egyik általánosan használt modell az amfetaminnal indukált hiperaktivitás modell [Lyon, M.: „Animal model mania and schizophrenia”, *In: Willner, P.: Behavior Model in Psychopharmacology*, 253-310. oldal, Cambridge University

Press, NY (1991)]. Ez a modell az állat aktivitási szintjének indukált növekedésére (hiperaktivitás) fókuszál, amit párhuzamosnak tekintenek a mániás beteg hiperaktivitásával. Az indukált hiperaktivitás megfordítása rágcsálókban, egy gyógyszerrel végzett előkezeléssel, mutatja ennek a gyógyszernek a lehetséges hatékonyságát a humán mánia kezelésében. A Li^+ -mal (a mánia standard gyógyszere) kapott legkövetkezetesebb megfigyelés kezeletlen állatokban a felegyenesedés csökkenése [Johnson, F.N.: „Association of vertical and horizontal components of activity in rats treated with lithium chloride”, *Experientia* 28, 533-535 (1972)]. A felegyenesedést az állatok vertikális aktivitásának megfigyelésével követjük a modellekben.

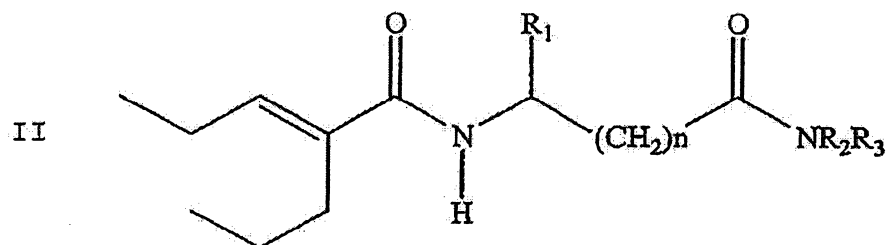
Bialer és munkatársai egy sor valproinsav- és 2-valproénsav-amid származékot írnak le az epilepszia és más neurológiai rendellenesség kezelésére [5,585,358 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás].

Meglepő megfigyelés volt, hogy Bialer és munkatársai valproinsav-amidja [5,585,358 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás], a továbbiakban a (I) általános képletű vegyület, csökkenti az amfetaminnal indukált hiperaktivitást. A jelen találmány tárgya előnyös mánia kezelésére bipoláris rendellenességben, a valproinsav-amid és a 2-valproénsav-amid származékainak használatával.

A jelen találmány tárgya eljárás mánia kezelésére bipoláris rendellenességben szenvedő betegben. A jelen találmány tartalmazza azt a lépést, hogy valproinsav-amid vagy 2-valproénsav-amid származék terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, amely vegyületek szerkezetét az alábbi képletekkel lehet leírni:



vagy

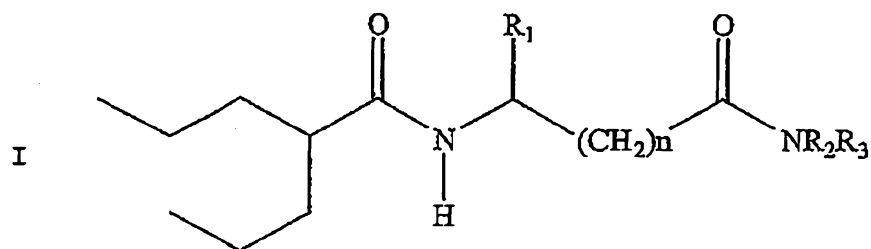


amikben

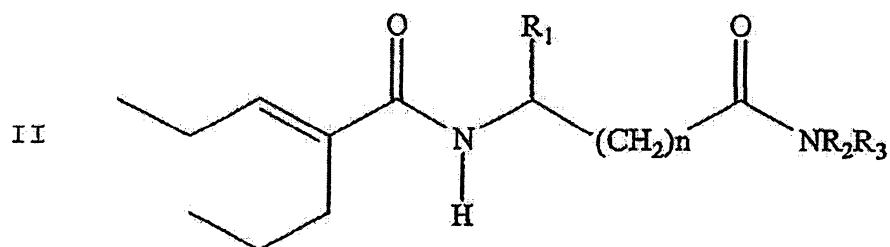
R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül lehet azonos vagy eltérő, lehet hidrogénatom, C_2 - C_6 alkilcsoport, aralkilcsoport vagy arilcsoport, n jelentése egész szám, ami 0-nál nagyobb, vagy azzal egyenlő, és 3-nál kisebb, vagy azzal egyenlő,

vagy egy olyan vegyület, ami tartalmaz egy valproinsav vagy 2-valproénsav egységet, valamint gyógyászati készítmények, amik tartalmazzák ezeket a származékokat vagy vegyületeket.

A jelen találmány tárgya eljárás mánia kezelésére bipoláris rendellenességben szenvedő betegben, azzal jellemezve, hogy a találmány tartalmazza azt a lépést, hogy valproinsav-amid vagy 2-valproénsav-amid származék terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, amely vegyületek szerkezetét az alábbi képletekkel lehet leírni:



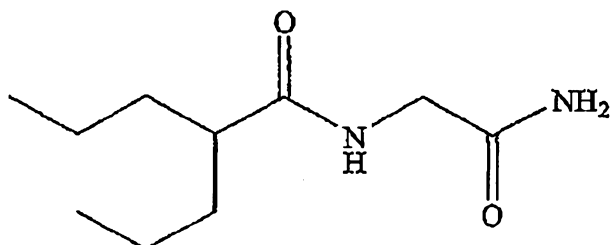
vagy



amikben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül lehet azonos vagy eltérő, lehet hidrogénatom, C_2 - C_6 alkilcsoport, aralkilcsoport vagy arilcsoport, n jelentése egész szám, ami 0-nál nagyobb, vagy azzal egyenlő, és 3-nál kisebb, vagy azzal egyenlő, ezzel kezelve a bipoláris rendellenességet

A származék szerkezete a következő lehet:



Az eljárásban használt származék lehet gyógyászati készítmény formájában, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval. A származék lehet egy gyógyászatilag elfogadható só formájában.

A bipoláris rendellenesség lehet mánia

Az alany lehet ember.

Az egyik megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az előzőkben bemutatott (I) általános képletű vegyület származéka, amiben a C₁-C₆ alkilcsoport egy lineáris szénláncú alkilcsoport. Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az előzőkben bemutatott (I) általános képletű vegyület származéka, amiben a C₁-C₆ alkilcsoport elágazó szénláncú alkilcsoport. Egy még további megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az előzőkben bemutatott (I) általános képletű vegyület származéka, amikben az aralkil-csoport benzil-, alkilbenzil-, hidroxibenzil-, alkoxikarbonilbenzil-, ariloxikarbonilbenzil-, karboxibenzil-, nitrobenzil-, cianobenzil- vagy halobenzil-csoport. Egy még további megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya a (I) általános képletű vegyület származéka, amiben az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, antracenil-, piridinil-, indolil-, furanil-, alkilfenil-, hidroxifenil-, alkoxikarbonilfenil-, ariloxikarbonilfenil, nitrofenil-, cianofenil-, halofenil-csoport, merkaptofenil- vagy aminofenil-csoport.

Az egyik megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az előzőkben bemutatott (II) általános képletű vegyület származéka, amiben a C₁-C₆ alkilcsoport egy lineáris szénláncú alkilcsoport. Egy másik megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az előzőkben bemutatott (II) általános képletű vegyület származéka, amiben a C₁-C₆ alkilcsoport elágazó szénláncú alkilcsoport. Egy még további megvalósítási mód szerint a jelen talál-

mány tárgya az előzőkben bemutatott (I) általános képletű vegyület származéka, amikben az aralkil-csoport benzil-, alkilbenzil-, hidroxibenzil-, alkoxikarbonilbenzil-, ariloxikarbonilbenzil-, karboxibenzil-, nitrobenzil-, cianobenzil- vagy halobenzil-csoport. Egy még további megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya a (II) általános képletű vegyület származéka, amiben az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, antraceni-, piridinil-, indolil-, furanil-, alkilfenil-, hidroxifenil-, alkoxikarbonilfenil-, ariloxikarbonilfenil, nitrofenil-, cianofenil-, halofenil-csoport, merkaptofenil- vagy aminofenil-csoport.

A jelen találmányban alkalmazott legtöbb vegyület királis centrumokat tartalmaz. A jelen találmány egy további megvalósítási módja szerint ezek a származékok tartalmazhatnak lényegében tiszta D vagy L enantiomereket vagy racém elegyeket. Az nyilvánvaló, hogy a (II) általános képletnek megfelelő származékok geometriai konfigurációja lehet E- (transz) vagy Z- (cisz), vagy ezek elegye.

A jelen találmány gyakorlatában a gyógyászati készítménybe tett származék mennyisége széles határok között változhat. A szakterületen jártas szakember számára jól ismertek azok a faktorok, amiket akkor veszünk figyelembe, amikor meghatározzuk a pontos mennyiséget. Az ilyen faktorok közé tartozik, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a kezelendő alany, a specifikus gyógyászati hordozó, és az éppen alkalmazott beadási mód, valamint a gyakoriság, amivel a készítményt beadjuk.

Az egyik megvalósítási mód szerint a valproinsav-amidok és a 2-valproénsav amidok származékainak hatékony mennyisége mánia kezeléséhez bipoláris rendellenességben körülbelül 10-

1000 mg. A hatékony mennyiség lehet még körülbelül 10-500 mg között. Emellett, a hatékony mennyiség tartalmazhat körülbelül 50-500 mg-ot. Emellett, a hatékony mennyiség tartalmazhat körülbelül 100-250 mg-ot. Emellett, a hatékony mennyiség tartalmazhat körülbelül 150-200 mg-ot.

Egy előnyben részesített megvalósítási mód szerint a származékot egy gyógyászati készítményben adjuk be, ami tartalmazza a származékot és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót. A továbbiakban a „gyógyászatilag elfogadható hordozó” szakkifejezés jelentése bármelyik standard, gyógyászatilag elfogadható hordozó, azaz például foszfáttal pufferelt sóoldat, víz, emulziók, azaz például víz-az-olajban emulzió vagy triglicerid emulzió, különböző típusú nedvesítő ágensek, tabletták, bevont tabletták és kapszulák. A származékok intravénás és intraperitoneális beadásánál elfogadható triglicerid emulzió egyik példája az Intralipid® márkaneven ismert triglicerid emulzió.

Tipikus esetben az ilyen hordozók tartalmaznak töltőanyagokat, azaz például keményítőt, tejet, cukrot, az agyagok bizonyos típusait, zselatint, sztearinsavat, talkumot, növényi zsírokat vagy olajokat, gumikat, glikolokat vagy más ismert töltőanyagokat. Az ilyen adalékanyagok tartalmazhatnak ízesítő és színező adalékanyagokat, vagy más adalékanyagokat.

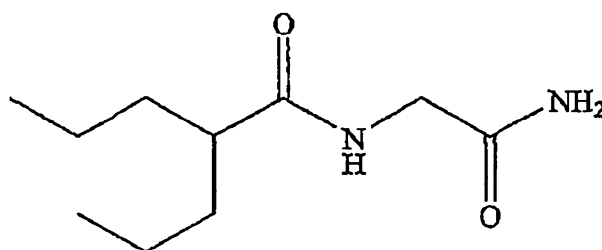
A jelen találmány gyakorlatában a gyógyászati készítmény beadását az ismert módszerek egyikével hajthatjuk végre, beleértve, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a rektális, orális, intravénás, intraperitoneális, parenterális, intramuszkuláris, transzdermális, szubkután vagy topikális beadásokat. A topikális beadást a szakterületen jártas szakember számára általánosan ismert módszerrel hajthatjuk végre, ide tartozik, anélkül,

hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a gyógyászati készítmény bevitele krémekbe, kenőcsökbe vagy transzdermális tapaszokba.

A jelen találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyászati készítmények, amik a (I) vagy (II) általános képletű vegyületek bármilyen származékát tartalmazzák, olyan mennyiségben, ami terápiásan hatásos a mánia kezelésére bipoláris kezelésben, valamint tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható hordozót. A jelen találmány tárgyát az előzőkben ismertetett gyógyászati készítmény képezi, amiben a hordozó szilárd anyag és a készítmény tabletta. A jelen találmány tárgyát képezi továbbá az előzőkben ismertetett gyógyászati készítmény, amiben a hordozó gél, és a készítmény kúp. A jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy előzőkben ismertetett gyógyászati készítmény, amiben a hordozó folyadék, és a készítmény oldat.

Az alábbi kísérleti részt azzal a céllal adjuk meg, hogy segítsük a jelen találmány megértését, és nem célunk, hogy bármilyen módon korlátozzuk a jelen találmány oltalmi körét, amit a csatolt igénypontokban adunk meg.

A (I) általános képletű vegyület szintézise



(I) vegyület

A (I) képletű vegyületet Bialer és munkatársai leírása alapján állítottuk elő (5,585,358 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás).

A (I) képletű vegyület lehetséges anti-bipoláris hatásait a mánia patkányban amfetaminnal indukált hiperaktivitási modelljében követtük. A patkány aktivitásait egy aktivitás-mérőben követtük (Elvicom, Izrael), kétszintű lézersugárral, egy számítógépesített rendszerrel, ami számlálja a patkányok vertikális mozgásait (felegyenesedés). Az aktivitásokat –30 percig követjük minden egyes esetben, és a kapott megfelelő mozgásokat 30 percenként rögzítjük. A patkányokat 12 órás megvilágítás/sötét ciklusban tenyésztjük, majd a viselkedési tesztek a megvilágítási ciklusban hajtjuk végre.

A patkányok aktivitásait a (I) vegyülettel, Li^+ -szal (a mánia standard gyógyszere) való kezelés után és egy kontroll csoportban követtük, miután amfetaminnal kezeltük. A statisztikai elemzéseket kétutas ANOVA-val hajtjuk végre, a gyógyszerek, az amfetamin (ismételt mérések) hatásai, és a gyógyszer-amfetamin kölcsönhatás értékelésére.

Ezekben a kísérletekben 30 hím Sprague Dawley patkányt (testsúlyuk 200-250 g) három kezelési csoportra osztunk: kontroll, Li^+ (6 mg/kg, szondával), és (I) vegyület (200 mg/kg szondával) (a gyógyszereket 5% metilcellulózban szuszpendáljuk). Az egyes csoportokban a patkányok felének amfetamint (0,5 mg/kg, szubkután (s.c.)) adunk be, a másik felének sóoldatot adunk be (szubkután). Tíz perccel később minden patkányt egy aktivitás-mérőbe teszünk. Egy héttel később az eljárást megismételjük, azzal az eltéréssel, hogy a kezelés sorrendjét megfordítjuk; azoknak a patkányoknak, amelyek az első napon sóoldatot

adtunk, amfetamint adunk be, és amelyek az első napon amfetamint kaptak, azoknak sóoldatot adunk be.

A (I) képletű vegyülettel végzett kísérlet eredményeit az 1. táblázatban mutatjuk be. Patkányokban a hiperaktivitást az amfetamin beadása után indukáljuk, amit a felegyenesedés (vertikális mozgás) növekedése jelez, a kontroll csoportban levő, sóoldattal kezelt állatokhoz viszonyítva.

A (I) képletű vegyülettel végzett kezelés csökkenti a felegyenesedést az amfetaminnal kezelt állatok esetében, a kontroll állatokhoz viszonyítva, amiket szintén amfetaminnal kezeltünk ($p=0,06$) (1. táblázat). Ez a hatás ugyanabba az irányba mutat, mint amit a Li^+ -nál lehet megfigyelni.

1. Táblázat

A (I) képletű vegyülettel és Li^+ -szal kezelt patkányok aktivitása sóoldattal vagy amfetaminnal végzett kezelés után

Kezelés	Sóoldat		Amfetamin	
	Átlagos aktivitás	SD	Átlagos aktivitás	SD
Vertikális aktivitás (felegyenesedés)				
Kezelések				
Kontroll	102,9	83,7	181,4	138,3
Li	59,8	45	126,7	173,1
(I) képletű vegyület	34,1	26	71,3	49,4

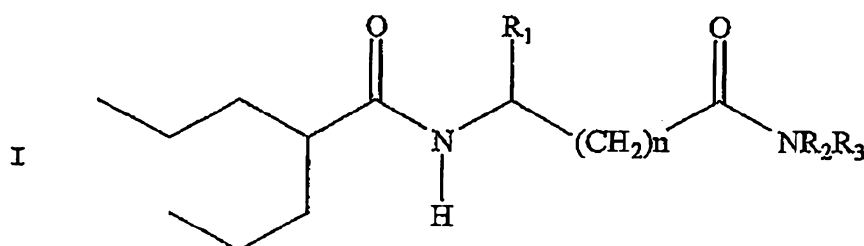
SD: standard deviáció

A (I) képletű vegyület patkányokban kifejtett hatásait Li^+ -szal összehasonlítva értékeltük ki, ami a bipoláris betegség kezelésének egy jól kidolgozott gyógyszere. A (I) képletű vegyületet az

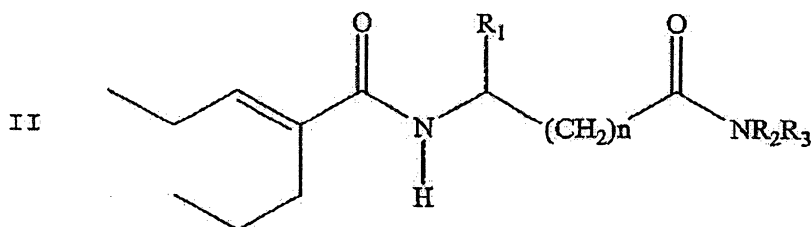
amfetaminnal indukált hiperaktivitási modellben vizsgáltuk, ami a bipoláris betegség (mániás fázis) jól elfogadott modellje. A végpont kritériuma a vertikális mozgások (felegyenesedés) csökkenése. A (I) képletű vegyület a Li^+ -hoz hasonlóan csökkenti az indukált felegyenesedést, jelezve, hogy a (I) képletű vegyület és az igénypontokban igényelt valproinsav-amidok és 2-valproénsav-amidok hatékonyan kezelik a mániát a bipoláris rendellenességben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás bipoláris rendellenesség kezelésére egy alanyban, azzal jellemezve, hogy az alanynak terápiásan hatásos mennyiséget adunk be a (I) és (II) általános képletű valproinsav-amid és 2-valproénsav-amid származékokból:



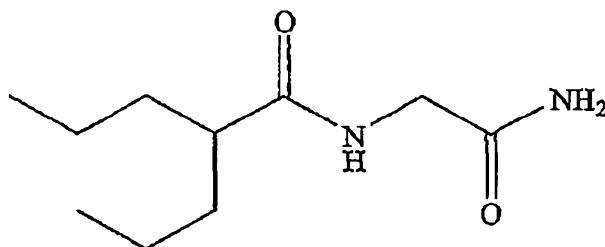
vagy



amikben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül lehet azonos vagy eltérő, lehet hidrogénatom, C_2 - C_6 alkilcsoport, aralkil-csoport vagy arilcsoport, n jelentése egész szám, ami 0-nál nagyobb, vagy azzal egyenlő, és 3-nál kisebb, vagy azzal egyenlő, ezzel kezelve a bipoláris rendellenességet.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezete az alábbi:



3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék egy gyógyászati készítményben van, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék egy gyógyászatilag elfogadható só formájában van.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bipoláris rendellenesség a mánia.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alany ember.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadás módját az alábbi csoportból választjuk ki: orális, paren-terális, intraperitoneális, intravénás, intramuszkuláris, transz-dermális, szubkután, topikális és rektális beadás.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatékony mennyiség körülbelül 10-1000 mg.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatékony mennyiség körülbelül 50-500 mg.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (I) általános képlettel lehet leírni, és a C₁-C₆ alkilcsoport lineáris szénláncú alkilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (I) általános képlettel lehet leírni, és a C₁-C₆ alkilcsoport egy elágazó szénláncú alkilcsoport.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (I) általános képlettel lehet leírni, és az aralkil-csoport benzil-, alkilbenzil-, hidroxibenzil-, alkoxikarbonilbenzil-, ariloxikarbonilbenzil-, karboxibenzil-, nitrobenzil-, cianobenxil- és halobenxil-csoport.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (I) általános képlettel lehet leírni, és az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, antraceni-, piridinil-, indolil-, furanil-, alkilfenil-, hidroxifenil-, alkoxikarbonilfenil-, ariloxikarbonilfenil-, nitrofenil-, cianofenil-, halofenil-csoport, merkaptofenil- és aminofenil-csoport.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (II) általános képlettel lehet leírni, és a C₁-C₆ alkilcsoport lineáris szénláncú alkilcsoport.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (II) általános képlettel lehet leírni, és a C₁-C₆ alkilcsoport egy elágazó szénláncú alkilcsoport.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (II) általános képlettel lehet leírni, és az aralkil-csoport benzil-, alkilbenzil-, hidroxibenzil-, alkoxikarbonilbenzil-, ariloxikarbonilbenzil-, karboxibenzil-, nitrobenzil-, cianobenxil- és halobenxil-csoport.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a származék szerkezetét a (II) általános képlettel lehet leírni, és az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, antraceni-, piridinil-, indolil-, furanil-, alkilfenil-, hidroxifenil-, alkoxikarbonilfenil-, ariloxikarbonilfenil-, nitrofenil-, cianofenil-, halofenil-csoport, merkaptofenil- és aminofenil-csoport.

A meghatalmazott:

Rajzlap
~~jelentő a~~

úncs

Dr. BOROS ISTVÁN

Parragh Gábor dr.
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
 tagja
 1102 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099