PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 2171

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 413/14
A 61 K 31/538
A 61 P 25/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.02.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.02.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01200610**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP02/01795**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/066473**

(71) Přihlašovatel:
SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V., Weesp, NL;

(72) Původce:
Bakker Cornelis, Weesp, NL;

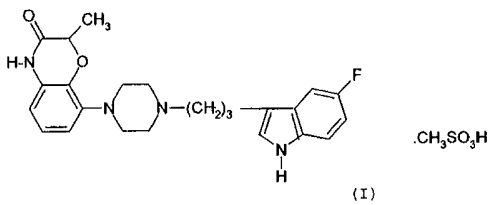
(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

8-{4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin-1-yl}-2-methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-mesylát s vysokou afinitou vůči dopaminovému D2 receptoru a místu reabsorpce serotoninu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká nového 8-{4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin-1-yl}-2-methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-mesylátu vzorce I a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje. Tato sůl vykazuje vysokou afinitu vůči dopaminovému D_2 receptoru a místu reabsorpce serotoninu, a v porovnání se svou volnou bází vykazuje výhodné vlastnosti. Je vhodná pro léčení poruch centrálního nervového systému.



(I)

CZ 2003 - 2171 A3

08.08.03

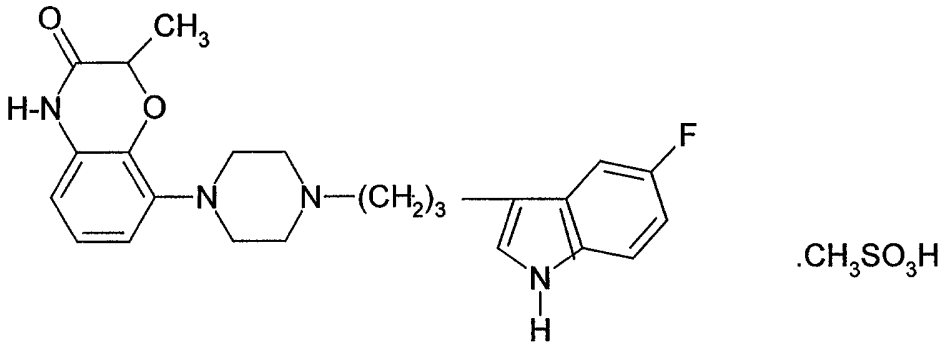
PV 2003-2171

181507/HK

8-{4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin-1-yl}-2-methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-mesylát s vysokou afinitou vůči dopaminovému D_2 receptoru a místu reabsorpce serotoninu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového fenylpiperazinového derivátu vzorce I



(I),

a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

Dosavadní stav techniky

Patentová přihláška č. PCT/EP00/08090 (doposud nepublikovaná) se týká skupiny nových fenylpiperazinů. Sloučeniny z této skupiny vysokou afinitu jak vůči dopaminovému D_2 receptoru, tak vůči místu reabsorpce serotoninu. Tato kombinace je použitelná k léčení schizofrenie a dalších psychotických onemocnění a umožňuje kompletnější léčbu všech symptomů onemocnění (např. pozitivních symptomů a negativních symptomů).

Sloučeniny vykazují účinky antagonistů dopaminových D_2 receptorů, neboť potenciálně antagonizují apomorfinem vyvolané chování ve smyslu šplhání u myši. Sloučeniny též vykazují účinky inhibitorů reabsorpce serotoninu, protože zesilují pomocí 5-HTP vyvolané chování u myši.

08.08.03

Sloučeniny jsou účinné v terapeutických modelech senzitivních vůči klinicky relevantním antipsychotikům (např. podmíněná vyhýbací reakce; Van der Heyden & Bradford, Behav. Brain Res., 1988, 31: 61 až 67) a antidepresívům či anxiolytikům (např. suprese stresem vyvolané vokalizace; van der Poel a kol., Psychofarmacology, 1989, 97: 147 až 148).

Oproti klinicky relevantním antagonistům dopaminových D_2 receptorů mají popisované sloučeniny nízký sklon vyvolat katalepsii u hlodavců a jako takové pravděpodobně vyvolávají méně extrapyramidálních vedlejších účinků než existující antipsychotická činidla.

Inhibiční aktivita na reabsorpci serotoninu vlastní těmto sloučeninám může být zodpovědná za terapeutické účinky pozorované v modelech chování senzitivních buď vůči antidepresívům nebo vůči anxiolytikům.

Sloučeniny lze použít k léčení afekcí nebo chorob centrálního nervového systému způsobených buď poruchami dopaminergního nebo serotoninergního systému, např.: agrese, úzkostných poruch, autismu, vertiga, deprese, kognitivních poruch či poruch paměti, Parkinsonovy choroby a zejména schizofrénie a dalších psychotických onemocnění.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že mesylát výše uvedeného vzorce vykazuje, v porovnání s volnou bází (tj. sloučeninou č. 89 z EP 99202710.2), výhodné vlastnosti.

Tato mesylátová sloučenina je o mnoho lépe rozpustná ve vodě než volná báze, což vede k dobré biologické dostupnosti.

Sloučenina obsahuje chirální centrum, k předmětu vynálezu patří jak racemické směsi, tak jednotlivé enanciomery.

08.08.03

Sloučeninu lze vhodnými způsoby, za použití pomocných látek, jako jsou kapalné či pevné nosné látky, upravit do formy vhodné pro podávání.

Volnou bázi sloučeniny lze připravit způsobem popsaným v EP 99202710.2.

Volnou bázi lze převést na mesylát v souladu s o sobě známými způsoby vytváření solí.

Vynález je dokreslen pomocí následujícího příkladu provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad

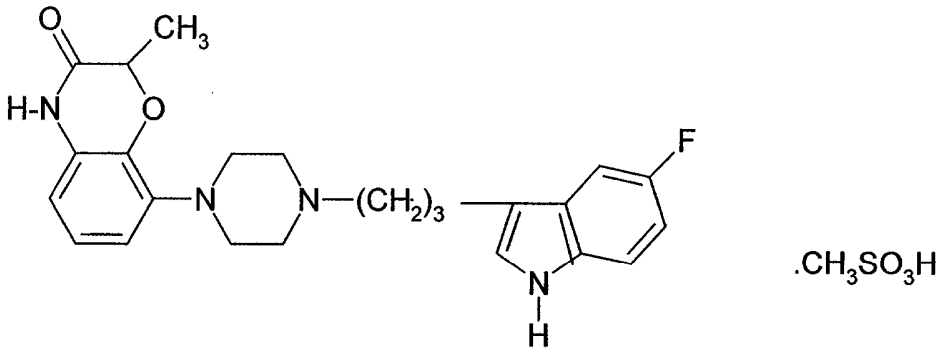
2,0 g (4,7 mmol) volné báze získatelné způsobem popsaným v EP 99202710.2 (sloučenina č. 89) se suspenduje ve 40 ml methanolu. Suspenze se zahřeje na 60 °C a během přibližně dvou minut se přidá roztok 0,45 g (4,7 mmol) kyseliny methansulfonové v 10 ml methanolu. Získá se čirý roztok. Po míchání po dobu 5 minut při 60 °C začíná krystalizace. Roztok se pomalu, během 60 minut, ochladí na 20 °C a míchá se při této teplotě po dobu 30 minut. Během 60 minut se provede další ochlazení na 0 °C a míchá se po dobu 90 minut. Pevná látka se izoluje pomocí filtrace, promyje 5 ml methanolu a během noci se suší při 50 °C za sníženého tlaku. Výtěžek činí 2,17 g (88 %) bíle zbarveného mesylátu.

08.08.03

PV 2003-2171

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 8-{4-[3-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin-1-yl}-2--methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-mesylát vzorce I



.CH_3SO_3H

(I).

2. Farmaceutická kompozice pro léčení poruch centrálního nervového systému v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 jako účinnou látku.

3. Způsob léčení poruch centrálního nervového systému v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije sloučenina podle nároku 1.