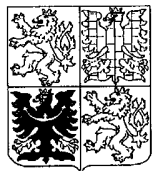


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 01.03.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 02.03.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/033205

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.05.2001
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/03721

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/44615

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3004

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/55

A 61 P 25/18

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Coffin Vicki L., Basking Ridge, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití antagonistů D1/D5 pro léčbu obsesivně
kompulzivní choroby, somatoformních chorob,
disociativních chorob, poruch příjmu potravy,
impulzivních poruch jednání a autismu**

(57) Anotace:

Vynález se týká léčby chorob zahrnujících obsesivně
kompulzivní choroby, somatoformní choroby, disociativní
choroby, poruchy příjmu potravy, impulzivní poruchy jednání
a autismus. uvedené choroby se léčí podáváním účinného
množství antagonisty D1/D5.

CZ 2000 - 3004 A3

Použití antagonistů D1/D5 pro léčbu obsesivně kompulzivní choroby, somatoformních chorob, disociativních chorob, poruch příjmu potravy, impulzivních poruch jednání a autismu.

Oblast techniky

Vynález se týká léčby skupiny chorob charakterizovaných opakovanými, utkvělými představami a/nebo rituálním chováním, tj. obsesivně kompulzivní choroby, somatoformní choroby, disociativní choroby, poruch příjmu potravy, impulsivní poruchy jednání a autismu.

Dosavadní stav techniky

Obsesivně kompulzivní choroba (OCD) bývá zařazována mezi nejobvyklejší psychiatrické choroby, a vyskytuje se u 2 až 3 % populace USA. OCD je charakterizovaná úzkost vyvolávajícími a utkvělými představami (například strach z kontaminace a z choroboplodných zárodků, obavy a nejistoty z možných budoucích poškození, potřeba symetrie atd.), které vedou k rituálnímu a/nebo iracionálnímu chování (například neustálému kontrolování, mytí, dotýkání, sledování tepu atd.) Viz Hollander a sp., J.Clin.Psychiatry 57 (Suppl.8), str.3-6 (1996).

Somatoformní choroby (například dysmorfofobie a hypochondrie) jsou charakterizované abnormálním zájmem o vlastní vzhled nebo zdravotní stav. Například při dysmorfofobii je tento zájem soustředěn na představu svého vzhledu nebo se soustřeďuje na drobný defekt ve vzhledu. Mnoho z lidí kteří trpí dysmorfofobií je touto svou zaujatostí značně postiženo dopady ve společenské oblasti, v zaměstnání a

v dalších oblastech denního života. Viz Phillips, J.Clin.Psychiatry, 57 (suppl.8), str.61-64 (1996). Hypochondrie je charakterizovaná trvalým přesvědčením postižené osoby, že je nemocná, nebo pravděpodobně dojde k onemocnění. Mnoho hypochondrů není schopných zapojit se do běžných činností díky jejich zaujatosti na předpokládanou nemoc.

Disociativní choroby (například depersonalizace) jsou charakterizované náhlými, přechodnými změnami týkajícími se totožnosti, paměti nebo vědomí, oddělujícími normálně integrované součásti paměti nebo součásti osobnosti od dominantní identity jednotlivce. Depersonalizace, která patří mezi disociativní choroby, je charakterizovaná jednou nebo více depersonalizačními epizodami (pocit nepřirozenosti a odcizení k sobě samému nebo k svému fyzickému zobrazení).

Poruchy příjmu potravy (například anorexia nervosa, bulimie a chorobná žravost), jsou charakterizované abnormální potřebou nejíst, nebo nekontrolovatelnými podněty konzumovat abnormálně vysoká množství potravy. Uvedené poruchy komplikují nejen společenský život postižených osob ale i jejich dobrý zdravotní stav.

Choroby zahrnující impulsivní poruchy jednání (jako je například patologické hráčství, kompulzivní nakupování a sexuální chování, a kleptomanie), jsou charakterizované zaujetím a neschopností zbavit se opakované účasti v různých typech činností, které jsou buď společensky nepřijatelné nebo v rámci společenských norem abnormálně nadměrné.

Autismus je choroba charakterizovaná chorobným zaměřením k vlastní osobě s významným zhoršením reakce nebo kontaktů na realitu normálním způsobem. Mnoho autistů dokonce není schopných komunikace s jinými lidmi.

Z hlediska těžkých, a způsob života zeslabujících účinků těchto chorob, je žádoucí potřeba lékové terapie, účinně léčící uvedené choroby.

V literatuře jsou popsány údaje o účincích antagonistů D1 zahrnující: inhibici samopoškozovacího chování u krys neonatálně ošetřených 6-hydroxypropaminem; blokování amfetaminem indukované pohybové aktivity a apomorfinem indukovaného stereotypního chování krys; inhibici vlastního ošetřování a orálních aktivit vyvolaných podáním D1 agonistů opicím z čeledi kosmanovitých; inhibici apomorfinem indukovaného stereotypního chování myší; a reverzní extrapyramidální vedlejší účinky u opic ošetřených haloperidolem. Viz Criswell a sp., Neuropsychopharmacology 7, (2), str. 95-103 (1992); Kerkman a sp., European Journal of Pharmacology, 166 (3), 481-91, (1989); Gnanaligham a sp., Psychopharmacology, 117 (4), str.403-12 (1995); Acri a sp., Drug Dev.Res., 37 (1), str.39-47 (1996); McHugh a sp., European Journal of Pharmacology, 202, str.133-134 (1991); Coffin a sp., Neurochem.Int., Vol.20, Suppl., str.141S-145S (1992); Waddington, Gen.Pharmac., Vol.19, č.1, str.55-60 (1998); a Beaulieu, Can.J.Neurol.Sci., 14:402-406 (1987).

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje způsob léčby člověka trpícího obsesivně kompulzivní chorobou, somatoformní chorobou, disociativní

chorobou, poruchou příjmu potravy, impulzivní poruchou jednání nebo autismem, podáváním účinného množství antagonisty D1/D5.

Podrobný popis vynálezu

Následující výrazy, použité v tomto textu, mají následující významy.

"Antagonista D1/D5" znamená sloučeninu, která se selektivně váže na receptory D1 a/nebo D5 v mozku a tím snižuje nebo zabraňuje vazbu dopaminu v těchto místech. Sloučenina se "selektivně váže" na receptory D1 a/nebo D5, jestliže se více váže buď na D1 nebo na D5 receptory než na receptor D2. Antagonisté D1/D5 zahrnují sloučeniny které se váží pouze na receptor D1 (čistí antagonisté D1), pouze na receptor D5 (antagonisté D5) a sloučeniny které se váží jak na receptor D1 tak na receptor D5.

Příklady antagonistů D1/D5, ale bez omezení pouze na ně, zahrnují: SCH 39166, [(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin HCl]; SCH 23390, [(R)-(+)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat]; BTS-73-947, [(S)-1-(1-(2-chlorfenyl)cyklopropyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin]; A-69024, [1-(2-brom-4,5-dimethoxybenzyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin]; JHS-271, [8-chlor-3-[6-(dimethylamino)hexyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol]; JHS 198, [8-chlor-3-[6-(dimethylamino)hexyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol v komplexu v poměru 1:1 s kyanboranem]; JHS-136, [8-chlor-3-[4-(dimethylamino)butyl]-

-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol]; a
NNC-22-0010, [S(+)-8-chlor-5-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-
-7-yl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin].
Výše uvedené antagonisty D1/D5 lze připravit známými způsoby
jako jsou například způsoby popsané v U.S. 5,302,716, WO
93/13073, WO 93/1702, WO 95/25102, a v J.Med.Chem. 38 (21),
str.4284-93 (1995), kde uvedené spisy jsou včleněné do tohoto
textu odkazem. Zvláště výhodné způsoby jsou uvedené v SCH
39166 a v SCH 23390, přičemž nejvýhodnější je postup podle SCH
39166.

Pracovníkům v oboru bude jistě zřejmé, že účinné dávky
pro léčbu tj. obsesivně kompulzivní choroby, somatoformních
chorob, disociativních chorob, poruch příjmu potravy,
impulsivních poruch jednání a autismu budou různé v závislosti
na léčeném jednotlivci a závažnosti jeho stavu. Výhodně se
antagonisté D1/D5 podávají v denních dávkách od 0,01 do 500
mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji od 0,01 do 150 mg/kg,
nejvýhodněji od 0,01 do 10 mg/kg. Denní dávku lze podávat
v jedné dávce nebo ji rozdělit do několika dávek.

Při přípravě farmaceutických kompozic s antagonisty D1/D5
podle vynálezu mohou být použité farmaceuticky přijatelné
nosiče buď pevné nebo tekuté. Pevné lékové formy zahrnují
prášky, tablety, dispergovatelné granule, tobolky, oplatky a
čípky. Prášky a tablety mohou obsahovat 5 až 70 procent
účinné složky. Vhodné pevné nosiče jsou v oboru známé a
zahrnují například uhličitan hořečnatý, stearan hořečnatý,
talek, sacharosu, a laktosu. Tablety, prášky, oplatky a
tobolky jsou pevné lékové formy vhodné pro orální podávání.

K přípravě čípků se vosk o nízké teplotě tání jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo nejprve roztaví a potom se do taveniny homogenně disperguje za míchání účinná složka. Roztavená homogenní směs se pak vlije do vhodně tvarovaných forem a nechá se vychladnout přičemž tuhne.

Tekuté lékové formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést vodné nebo vodně-propylenglykolové roztoky pro parenterální injekční podání.

Mezi tekuté lékové formy patří i roztoky pro intranasální podání.

Aerosolové přípravky vhodné pro inhalaci mohou být ve formě roztoku nebo ve formě pevných složek v prášku, které lze kombinovat s farmaceuticky přijatelným nosičem jako je inertní stlačený plyn.

Lékové formy podle vynálezu zahrnují i pevné lékové formy určené krátce před použitím k převedení na tekuté formy určené pro orální nebo pro parenterální podání. Tyto tekuté formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze.

Antagonisty D1/D5 lze také podávat transdermálním způsobem. Kompozice vhodné pro transdermální podání mohou být ve formě krémů, omývadel, aerosolů a/nebo emulzí, které mohou být včleněné do transdermální náplasti nebo do matrice nebo do zásobníku, které se v oboru používají pro uvedený účel.

Výhodně se antagonisté D1/D5 podávají orálně.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava farmaceutických kompozic obsahujících jako účinnou složku SCH 39166:

č.	složka	mg/tobolka	mg/tobolka
1	SCH 39166	5,0	25,0
2	laktosa, USP	114,0	94,0
3	sodná sůl glykolatu škrobu, NF	6,0	6,0
4	povidon, USP (K29/32)	4,0	4,0
5	stearan hořečnatý, NF	1,0	1,0
celkem		130,0 mg	130,0 mg

Složky označené čísly 1-4 se smísí během 10-15 minut ve vhodném mísícím zařízení. Pak se přidá složka číslo 5 a v mísení se pokračuje další 1-3 minuty. Pak se směs rozplňuje do vhodných tvrdých dvojdílných želatinových tobolek ve vhodném zařízení pro plnění tobolek.

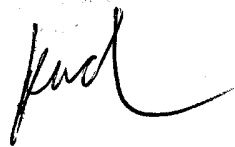
Příklad 2

Tobolky připravené způsobem podle příkladu 1 (s obsahem 5,0 mg SCH 39166) se podávají jednou denně po dobu šesti měsíců pacientovi s diagnosou obsesivně kompulzivní choroby, čímž dojde ke snížení nebo eliminaci pozorovatelných symptomů této choroby.

Příklad 3

Tobolky připravené způsobem podle příkladu 1 (s obsahem 25,0 mg SCH 39166) se podávají jednou denně po dobu šesti měsíců pacientovi s diagnosou autismu, čímž dojde ke snížení nebo eliminaci pozorovatelných symptomů této choroby.

Vynález je popsán pomocí specifických provedení uvedených výše, ale pracovníkům v oboru bude zřejmé, že jsou možná další alternativní provedení, modifikace a variace. Předpokládá se, že všechna tato alternativní provedení, modifikace a variace jsou zahrnuta v myšlence a rozsahu vynálezu.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k léčení nemoci vybrané ze skupiny zahrnující obsesivně kompulzivní chorobu, somatoformní choroby, disociativní choroby, poruchy příjmu potravy, impulzivní poruchy jednání a autismus.

2. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

3. Použití podle nároku 2 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 150 mg/kg tělesné hmotnosti.

4. Použití podle nároku 3 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

5. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl,

(R)-(+)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

(S)-1-(1-(2-chlorfenyl)cyklopropyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

1-(2-brom-4,5-dimethoxybenzyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

8-chlor-3-[6-(dimethylamino)hexyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol v komplexu 1:1 s kyanoboranem,

8-chlor-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol a

S(+)-8-chlor-5-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

6. Použití podle nároku 5 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

7. Použití podle nároku 6 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 150 mg/kg tělesné hmotnosti.

8. Použití podle nároku 7 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

9. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k léčení obsesivně kompulzivní choroby.

10. Použití podle nároku 9 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl,

(R)-(+)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

(S)-1-(1-(2-chlorfenyl)cyklopropyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

1-(2-brom-4,5-dimethoxybenzyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

8-chlor-3-[6-(dimethylamino)hexyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol v komplexu 1:1 s kyanoboranem,

8-chlor-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol a

S(+)-8-chlor-5-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

11. Použití podle nároku 10 antagonisty D1/D5, jímž je

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl.

12. Použití podle nároku 11 antagonisty D1/D5 pro výrobu

léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

13. Použití podle nároku 12 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 150 mg/kg tělesné hmotnosti.

14. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k léčení choroby vybrané ze skupiny zahrnující anorexii nervosa, bulimii a chorobnou žravost.

15. Použití podle nároku 14 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl,

(R)-(+) -8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

(S)-1-(1-(2-chlorfenyl)cyklopropyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

1-(2-brom-4,5-dimethoxybenzyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

8-chlor-3-[6-(dimethylamino)hexyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol v komplexu 1:1 s kyanoboranem,

8-chlor-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol a

S(+)-8-chlor-5-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

16. Použití podle nároku 15 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl a

(R)-(+) -8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

17. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k léčení choroby, jíž je autismus.

18. Použití podle nároku 17 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl a

(R)-(+)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

19. Použití podle nároku 1 antagonisty D1/D5 pro výrobu léčiva k léčení choroby, jíž je impulzivní porucha jednání vybraná ze skupiny zahrnující patologické hráčství, kompulzivní nakupování a kompulzivní sexuální chování.

20. Použití podle nároku 19 antagonisty D1/D5, vybraného ze skupiny zahrnující

(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahydro-3-chlor-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepin-HCl a

(R)-(+)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-fenyl-1H-3-benzazepin-7-ol-maleat,

pro výrobu léčiva k podávání v denní dávce 0,01 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

Zastupuje: