

**AHDH KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSA**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K i v o n a t

5

A találmány az (I) képletű 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol, ennek bármely enantiomerje, illetve ezek gyógyászati lag elfogadható sói alkalmazására vonatkozik figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenes-
10 ség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. Előnyösen hasznosíthatjuk az (S)-(-)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indolt vagy az (R)-(-)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indolt vagy ezek gyógyászati lag elfogadható sóit.

PK

15

felhasználó ábra (I) képlet

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

AHDH KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA

10 A találmány a 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol, ennek enantiomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására vonatkozik ADHD (attention deficit hyperactivity disorder = figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség) kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

15 Az ADHD klinikai értelemben viszonylag gyakori szindróma (epidemiológiai tanulmányok alapján feltételezhető, hogy az ADHD előfordulása általában a népesség között 2 % és 10 % közötti). Az ADHD a gyermekkorban kezdődik és jellegzetesen mérséklődik felnőtt kor elérésekor [Szatmári: Child Adolesc. Psychiat. Clin. North Am. 1, 361-371 (1982)]. Az ADHD-re klinikailag jellemző a figyelem hiánya (így például szorosan vett figyelem elmaradása, nehézségek a figyelem fenntartásában, nehézségek feladatok és aktivitások megszervezésében és külső inger hatására a figyelemtől való könnyű elterelődés), hiperaktivitással (így például nehézségek tartós ülés esetén, fölös motoros aktivitások nem megfelelő helyzetekben, a beteg úgy viselkedik, mintha "motor hajtáná") és impulzivitással [például nehézségek a sorra kerülés kivárásában, kérdésekre adott választ a kérdések befejezését megelőzően és gyakran folyó beszélgetés megszakítása vagy beavatkozás: lásd American Psychiatric Association: 20 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 1994].

25 Az ADHD vonatkozásában ikreken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az ADHD etiológiájában körülbelül 80 % arányban genetikus faktoroknak tudható be [Gjone és munkatársai: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat., 35, 588-596 (1996)]. Ugyanakkor a megbetegedés erős genetikai komponense, azaz az ADHD patofiziológiája jelenleg még nem ismert. 30 Kognitív, fiziológiai és leképzési tanulmányok azt jelzik, hogy az ADHD esetében a szubkortikális struktúrák kortikális gátlásának diszfunkciója jelentkezhethet [Faraone és Biederman: Neurobiology of Mental Illness, 60, 788-801 (1999); megjelent Charney, Nestler és Bunney szerkesztésében az Oxford University Press kiadásában]. Mind a kortikális területek kísérletképpen történő ingerlése, mind a monoamin metabolizmusra stimuláló gyógy-

szerelés jól ismert hatásai azt sugallják, hogy az ADHD együtt járhat a kortexhez vezető monoaminergikus biológiai pályák nem megfelelő működésével (beleértve a dopaminerg és szerotonerg rendszereket).

Az ADHD igen jól hasznosítható állati modellje a dopamin transzporterrel (DAT) ki-
 5 ütött (knock-out: KO) egér [Gainetdinov és munkatársai: Science, 283, 397-401 (1999)].
 Ezeknél az egereknél hiányzik a dopamin transzportert kódoló gén, így ezek kifejezett hiper-
 aktivitást mutatnak, mely hiperaktivitás meggátolható pszichostimulánsok, így például
 metilfenidát és amfetamin alkalmazásával, mely hatóanyagokat gyakran alkalmazzák az
 ADHD farmakoterápiájában. Érdekes módon a szerotonerg neurotranszmissziót fokozó ve-
 10 gyületek, például a szelektív szerotonin újrafelvételt gátló fluoxetine, a szerotonin receptor
 antagonistá quipazine, valamint a szerotonin prekursor 5-hidroxitriptofán és L-triptofán ellen-
 hatást fejt ki az említett DAT-KO egereknél a hiperaktivitással szemben [Gainetdinov és
 munkatársai: Science, 283, 397-401 (1999)].

Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a triciklusos antidepresszáns hatóanyagok
 15 (amelyek gátolják a szerotonin transzportert) hatékonyak ADHD kezelésében [Spencer és
 munkatársai: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat., 35., 409-432 (1966); Wilens és munka-
 társai: J. Clin. Psychopharmacol., 15, 270-279 (1995)]. Továbbá arra is van bizonyíték, hogy
 a szelektív szerotonin újrafelvételt inhibáló fluoxetine hatékony ADHD tünetjeinek
 csökkentésében [Barrickman és munkatársai: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat., 30.,
 20 762-767 (1991)].

Azonban a pszichostimulánsokat, különösen a methylphenidate-t és dextroamfetamint
 hasznosították és folyamatosan hasznosítják ADHD-tól szenvedő betegek kezelésére [Faraone
 és Biederman: Neurobiology of Mental Illness, 60, 788-801 (1999); megjelent Charney,
 Nestler és Bunney szerkesztésében az Oxford University Press kiadásában]. Bár a pszichosti-
 25 mulánsok hatékonynak látszanak, ADHD-ban szenvedő betegek kezelésénél alkalmazásuk
 számos problémával jár együtt. Így például néhány beteg esetén egyáltalán nem jelentkezik
 hatás vagy a kezelés csak részben hatásos. Továbbá ADHD-ban szenvedő, pszichostimulán-
 sokkal kezelt betegeknél hosszú időn át tartó kezelés esetén viszonylag gyakran jelentkeznek
 olyan káros mellékhatások, mint például álmatlanság, csökkent étvágy, irritálhatóság, szem-
 30 rángás és depresszív tünetek.

Következésképpen továbbra is fennáll nagy mértékben az igény olyan hatékony és
 jobban tolerálható hatóanyagokra, amelyekkel ez a megbetegedés kezelhető.

A WO 98/28293 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan szubsztituált indán-
 és dihidroindol-származékokat ismertetnek, amelyek a dopamin D₄ receptoroknál hatéko-

nyak. Az itt ismertetett vegyületeket a leírás szerint fel lehet használni különböző pszichiátriai és neurológiai rendellenességek, így például skizofrénia pozitív és negatív szimptomái, más pszichózisok, szorongásos rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenesség, pánikroham és úgynevezett obszesszív-kompulzív rendellenességek, valamint depresszió, alkoholizmus, az impulzív viselkedés szabályozásával kapcsolatos rendellenességek, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, ischémiás megbetegedések, migrén, időskori elmebaj és kardiovaszkuláris rendellenesség kezelésére, továbbá alvás javítására.

Meglepő módon felismertük, hogy a WO 98/28293 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett (I) képletű 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol - amely a leírás szerint egy hatékony dopamin D₄ ligandum - kiváló eredményekkel hasznosítható figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál.

A fentiek alapján a találmány az (I) képletű 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol, ennek bármely enantiomerje és ezek gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására vonatkozik figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről a találmány az (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol és gyógyászatilag elfogadható sói figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol és enantiomerjeit tehát először a WO 98/28293 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertették. Ebben az iratban olyan adatok is találhatóak, amelyek azt mutatják, hogy ez a vegyület hatékony dopamin D₄ ligandum.

A találmány kiterjed mind az (I) képletű vegyület racemátjai, mind egyes enantiomerjei alkalmazására figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál.

Az (I) képletű vegyület, valamint enantiomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói előállíthatók a WO 98/28293 számú nemzetközi közrebocsátási iratban, különösen ennek 20. és 34. példájában ismertetett módon. Az (S)-(+)-3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol vizsgáltuk DAT-KO egereken, azaz olyan állati modellen, amelynek esetében számos viselkedési jellemző és a pszichostimulánsokra adott válasz azonos ADHD betegségben szenvedő emberek esetén jelentkező válaszokkal

[Gainetdinov és munkatársai: Science, 283, 397-401 (1999)]. A vegyületet ebben a modellkísérletben hatékonynak találtuk.

A találmány szerinti alkalmazással előállítható gyógyászati készítmények gyártását a szakirodalomból e célra jól ismert módon végezhetjük.

- 5 Így például tabletták állíthatók elő úgy, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásos hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, majd az így kapott keverékből szokásos tablettázóberendezésekben tablettákat sajtolunk. Az ilyen készítményekhez hasznosítható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokra példaképpen megemlíthetjük a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatint, laktózt és gyantákat. Más további
- 10 hasznosítható segédanyagokra példaképpen megemlíthetünk színezékeket, ízesítőszereket és konzerválószerket, amelyek mindegyike a hatóanyaggal összeférhető kell, hogy legyen.

- Injektálásra alkalmas oldatok előállítása során a hatóanyagot és az esetleg használt segédanyagokat injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében feloldjuk, majd az oldat térfogatát a kívánt értékre beállítjuk, az oldatot sterilizáljuk és alkalmas ampul-
- 15 lákba vagy fiolákba töltjük. Alkalmazhatunk a szakirodalomból e célra jól ismert bármely adalékanyagot, így például tonicitás beállítására alkalmas ágenseket, konzerválószerket és antioxidánsokat.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) képletű 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidro-
piridin-4-il]-6-klór-1H-indol, ennek bármely enantimerje és ezek gyógyászatilag elfogadható
sói alkalmazása figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyá-
szati készítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott vegyület (S)-(+)-3-[1-[2-
-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol vagy
gyógyászatilag elfogadható sója.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott vegyület (R)-(-)-3-[1-[2-
-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indol vagy
gyógyászatilag elfogadható sója.

4. Eljárás figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére, *azzal jellemezve*,
hogy ilyen kezelést igénylő egyénnek az (I) képletű 3-[1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-
-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indolt vagy ennek valamelyik enantiomerjét
vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk be

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (S)(+)-3-[1-[2-
-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indolt vagy
gyógyászatilag elfogadható sóját használjuk.

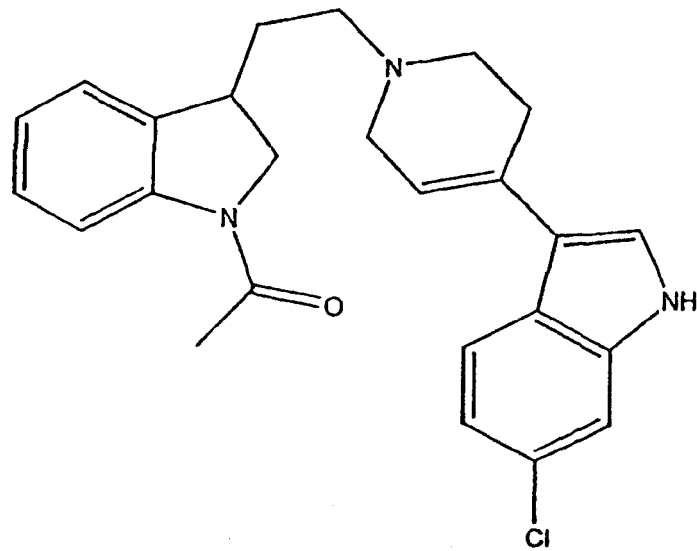
6. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (R)-(-)-3-[1-
-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-6-klór-1H-indolt
vagy gyógyászatilag elfogadható sóját használjuk.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Tőrdá Kft.
Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

10 oldal rajzzal

2004. 01. 29.

TK



(I)