



(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20010191A A2



HR P20010191A A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/445**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.03.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/DK99/00482

Datum podnošenja međunarodne prijave 14.09.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/15225

Datum međunarodne objave 23.03.2000.

(31) Broj prve prijave: PA 1998 01163 (32) Datum podnošenja prve prijave: 15.09.1998. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK

(71) Podnositelj prijave:

H.Lundbeck A/S, 9. Ottliavej, 2500 Valby-Copenhagen, DK

(72) Izumitelj:

Connie Sanchez, Oesterager 58, 2600 Glostrup, DK

(74) Punomoćnici:

Augustin LUKAČEVIĆ, Zagreb, HR

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **LIJEČENJE DEPRESIJE**

(57) Sažetak: Spoj 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-yl]-1-butil-spiro[izobenzofuran-1(3H,4'-piperidin)] aktivan je kod modela za koje se pretpostavlja da imaju antidepresivno djelovanje i koristan je za pripravu lijeka za liječenje depresije ili bolesti povezanih sa simptomima depresije.

HR P20010191A A2

OPIS IZUMA

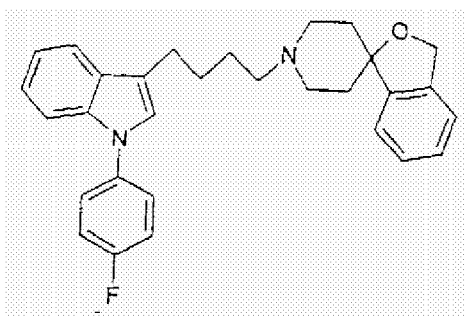
Područje izuma

- 5 Ovaj izum odnosi se na upotrebu spoja 1'-[4-[1-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] ili njegove farmaceutski prihvatljive soli za pripravu lijekova protiv depresije.

Podloga izuma

- 10 Međunarodna Patentna objava br. WO 92/22554 opisuje seriju liganda sigma receptora koji se smatraju korisnim za liječenje niza psihičkih i neuroloških poremećaja. Odnos strukturnog djelovanja ovih spojeva istraživali su još Perregaard, J. *i sur.*, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 11, str. 1998-2008.

- 15 Među mnogim drugim spojevima, navedena patentna objava obznanjuje spoj 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin]



- 20 što je predmet ovog izuma. Ovaj spoj prikazan je u Perregaard, J. *i sur.*, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 11, str. 1998-2008 kao snažan i selektivni sigma ligand, posebno sigma₂ ligand. Osim toga, anksiolitički potencijal ovog spoja ispitan je u crno/bijelom testu na štakorima, što je životinjski model za koji se pretpostavlja da ima učinka u liječenju poremećaja generalizirane tjeskobe. Utvrđeno je da djeluje kroz opseg velikih doza. Rezultati daljnjih testova na modelima poremećaja generalizirane tjeskobe objavljeni su u *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 283, br. 2.

- 25 Istovremene danske patentne prijave br. 1267/97, 0071/98 i 0501/98 odnose se na hidroklorid ovog spoja, na učinak ovog spoja u liječenju ovisnosti o drogama i ostalim zlorabljenim tvarima te na primjenu ovog spoja kod liječenja napadaja panike, odnosno na slučaj.

- 30 Podneseni su dokazi dobiveni kroz proučavanje biologije i funkcije sigma receptora da ligandi sigma receptora mogu biti korisni kod liječenja niza psihičkih i neuroloških poremećaja, uključivo psihoza i poremećaja motorike, poput distonije i trome diskinezije, te motoričkih poremećaja u vezi s Huntingtonovom horejom ili Touretteovim sindromom i kod Parkinsonove bolesti (Walker, J.M. *i sur.*, *Pharmacological Reviews*, **1989**, 1, 7), a grupa liganda sigma receptora opisana je kao antihalucinogeno djelotvorna kod životinjskih modela (Međunarodna patentna objava br. WO 9103243).

- 35 Također je opisano da ligandi sigma receptora imaju udjela u modulaciji moždanih zbivanja na koje utječe NMDA receptor te da u *in vivo* pokusima djeluju anti-ishemički (Rao, T.S. *i sur.*, *Molecular Pharmacology*, **1990**, 37, 978). Osim kod ishemije, ligandi sigma receptora mogu također biti korisni kod liječenja drugih takvih zbivanja na koje utječe NMDA receptor, *na pr.* epilepsije i konvulzije.

- 40 Također, nađeno je da neki ligandi sigma receptora iskazuju anti-amnezjsko djelovanje na životinjskom modelu (Early *i sur.*, *Brain Research*, **1991**, 546, 281-286). Pokazalo se da sigma ligandi utječu na centralne razine acetilholina kod životinjskih modela (Matsuno *i sur.*, *Brain Research*, **1992**, 575, 315-319; Juniet *i sur.*, *Eur. J. Pharm.*, **1991**, 200, 343-345) pa da, prema tome, mogu imati potencijala kod liječenja senilne demencije tipa Alzheimer.

- 45 Konačno, otkriveno je da su neki derivati gvanidina koji imaju aktivnost sigma receptora korisni kao anksiolitici (Međunarodna patentna objava br. WO 9014067), za neke ligande sigma receptora je utvrđeno da se vežu na veznu točku kokaina na transporteru dopamina, a za druge da inhibiraju apsorpciju dopamina (Izenwasser, S., *i sur.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **243**, 201-205 te Woodward, J.J. *i Harms, J.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **210**, 265-270.

Depresija se danas smatra izvanredno opasnim i onesposobljujućim poremećajem koje sve više uzima maha. Ona se često povezuje sa suicidalnim ponašanjem i ljudi koji od nje boluju imaju vrlo nisku kvalitetu života.

5 Danas su selektivni inhibitori reapsorpcije serotonina prvi izbor terapije kod depresivnih poremećaja. Međutim, oni djeluju tek nakon 3-4 tjedna liječenja i nemaju učinka kod svih bolesnika.

Prema tome, javlja se potreba za alternativnim terapijama koje bi bile korisne kod liječenja poremećaja povezanih s depresijom.

10 Sada je, iznenada, otkriveno da spoj prema ovom izumu ima koristan učinak kod liječenja depresije.

Opis izuma

15 Prema predmetnom izumu, nudi se nova primjena 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidina], to jest za pripremu lijeka korisnog kod liječenja depresije.

20 Izraz depresija podrazumijeva sve bolesti i stanja koja imaju veze s depresijom uključivo one koje su navedene u IDC-10 i DSM-IV skalama stupnjevanja. U te bolesti i poremećaje spadaju sama depresija, distimnični poremećaj, depresivne epizode bipolarnih poremećaja i depresivne epizode vezane na druge poremećaje raspoloženja, uključivo sezonske poremećaje raspoloženja i poremećaje raspoloženja zbog općeg medicinskog stanja te poremećaje raspoloženja izazvane kemijskim tvarima.

Izraz "liječenje depresije" odnosi se na ublažavanje simptoma, liječenje ili prevenciju bolesti ili stanja.

25 Prema ovom izumu, spoj 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] može se koristiti kao baza spoja ili kao njegova farmaceutski prihvatljiva kiselinska sol ili kao anhidrat ili hidrat takve soli. Soli spoja upotrebljenog u ovom izumu su soli nastale iz netoksičnih organskih ili anorganskih kiselina. Primjeri takvih organskih soli su one od maleinske, fumarne, benzojeve, askorbinske, jantarne, oksalne, bimetilensalicilne, metansulfonske, etandisulfonske, octene, propionske, vinske, salicilne, limunske, glukonske, mliječne, jabučne, bademove, cinamične, citrakonske, asparaginske, stearinske, palmitinske, itakonske, glukonske, p-amino-benzojeve, glutaminske, benzen sulfonske kiseline, kao i 8-haloteofilini, na primjer 8-bromo-teofilin. Primjeri takvih anorganskih soli su one od solne, hidrobromne, sumporne, sulfaminske, fosforne i dušične kiseline. Najpogodnije je da spoj bude upotrijebljen kao baza, hidroklorid ili fumarat.

35 Pokazalo se da trajna primjena spojeva u metodi prema ovom izumu uzrokuje obrat anhedonije uzrokovane kroničnim blagim stresom kod štakora s modelom kroničnog blagog stresa (CMS). CMS model je dobro poznati oblik depresije (Willner, Paul, *Psychopharmacology*, **1997**, *134*, 319-329.)

40 Prema ovom izumu, 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro [izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, može se davati na bilo koji odgovarajući način, oralno ili parenteralno, a može imati bilo koji oblik koji odgovara takvoj primjeni, na primjer oblik tableta, kapsula, praška, sirupa ili otopina ili disperzije za ubrizgavanje. Najbolje se, i u skladu s namjenom predmetnog izuma, spoj prema izumu primjenjuje u obliku čvrstog farmaceutskog entiteta, prikladnog kao tableta ili kapsula ili u obliku suspenzije, otopine ili disperzije za ubrizgavanje.

45 Načini pripravljanja čvrstih farmaceutskih pripravaka dobro su poznati u struci. Tako se tablete mogu pripravljati miješanjem aktivnih sastojaka s uobičajenim pomagalima i/ili razrjeđivačima i daljnjim zbijanjem mješavine u odgovarajućem stroju za tabletiranje. Primjeri pomagala ili razrjeđivača su: žitarični škrob, laktoza, talk, magnezijev stearat, želatina, laktoza, smole i slično. Može se upotrijebiti bilo koje drugo pomagalo ili dodatak poput boje, arome, konzervansa itd. pod uvjetom da su kompatibilni s aktivnim sastojcima.

50 Spoj prema ovom izumu najprikladnije se primjenjuje oralno u obliku jediničnih doza kao što su tablete ili kapsule, koje sadrže aktivne sastojke u količini od oko 10 µg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine, poželjno 25 µg/dan/kg do 2,0 mg/dan/kg, a najpoželjnije 0,1 mg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg tjelesne težine.

55 Fumarat 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidina] može se pripraviti prema opisu u Perregaard, *J. i sur., J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, *11*, 1998-2008 (spoj 14f), a baza i ostale farmaceutski prihvatljive soli mogu se iz njega dobiti standardnim postupkom.

60 Tako se kiselinske soli prema ovom izumu mogu dobiti tretiranjem 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidina] kiselinom u inertnom otapalu nakon čega slijedi taloženje, izolacija i

opcionalna rekristalizacija pomoću poznatih metoda te po želji mikronizacija proizvoda u kristalnom obliku pomoću mrokrog ili suhog mljevenja ili neki drugi postupak ili priprava čestica iz postupka otapanja i emulzifikacije.

Poželjno je da se taloženje soli obavlja u inertnom otapalu, napr. u inertnom polarnom otapalu kao što je alkohol (napr. etanol, 2-propanol i n-propanol).

Farmakološka ispitivanja

Model izazivanja anhedonije kod štakora kroničnim blagim stresom

Djelovanje spoja prema ovom izumu kod liječenja depresije ispitano je na modelu izazivanja anhedonije kod štakora pomoću kroničnog blagog stresa. Ovaj se model osniva na opažanju da kronični blagi stres uzrokuje postepeno smanjenje osjetljivosti na nagrade, na primjer konzumiranje sladora, te da se to smanjenje vraća, ovisno o dozi, kroničnim liječenjem antidepressivima. Ova je metoda opisana već ranije, a više podataka s obzirom na ispitivanje nalazimo u Willner, Paul, *Psychopharmacology*, **1997**, *134*, 319-329.

Eksperimentalni postupak

Mušjaci štakora istrenirani su da konzumiraju 1%-tnu otopinu sladora tijekom devet jednosatnih osnovnih testova u kojima im je slador davan u njihovim kavezima nakon 14 sati uskraćivanja hrane i vode.

Jedna skupina je tijekom 9 uzastopnih tjedana podvrgnuta postupku kroničnog blagog stresa. Svaki tjedan režima stresa sastojao se od dva razdoblja uskraćivanja hrane i vode, dva razdoblja naginjanja kaveza pod kutom od 45 stupnjeva, dva razdoblja povremenog osvjetljenja (svjetlo koje se pali i gasi svaka 2 sata), dva razdoblja prljavog kaveza (sloj od 250 ml vode s pilovinom), dva razdoblja prebivanja u kavezima u parovima, dva razdoblja niskog stroboskopskog osvjetljenja (150 treptaja/min) i dva razdoblja bez ikakvog stresa. Sva stresna razdoblja trajala su 12 – 14 sati i neprekidno su se nastavljala, danju i noću. Kontrolne životinje držane su u posebnim prostorima gdje im je bio omogućen slobodan pristup hrani i vodi, osim 14-satnog razdoblja prije svakog testa sa sladorom, i nisu imale nikakvog dodira sa životinjama pod stresom.

Životinje pod stresom i kontrolne životinje podijeljene su u odgovarajuće podskupine, koje su tijekom narednih pet tjedana primale dnevne interperitonealne injekcije (1 ml/kg tjelesne težine) nosača (minimalna količina popilen glikola i metan sulfonske kiseline (1:1) razrijeđena u vodi) ili ispitivani spoj. Ispitivanja sladorom obavljana su 24 sata nakon posljednje primjene lijeka.

Rezultati

U konačnom osnovnom ispitivanju, sve su životinje konzumirale oko 16 g otopine sladora. Nakon tri tjedna unos je ostao na 14 g u kontrolnoj skupini, dok je kod životinja podvrgnutih stresu pao na oko 9,5 g. Ove razine zadržale su se u preostalom razdoblju od 9 tjedana rezultirajući značajnim grupnim učinkom.

Spoj prema ovom izumu nije značajno utjecao na konzumaciju sladora kod kontrolnih životinja.

Spoj prema ovom izumu uspio je obrnuti manjak unosa sladora izazvan kroničnim blagim stresom u dozi od 1,0 mg/kg. Kod životinja podvrgnutih stresu koje su dobivale 1,0 mg/kg unos je značajno povećan u usporedbi s početnim vrijednostima nakon tri, četiri i pet tjedana, a na kraju razdoblja liječenja unos sladora nije se značajno razlikovao od kontrolnih životinja koje su dobivale nosač ($p=0,130$) i bio je znatno viši od onoga kod životinja podvrgnutih stresu koje su dobivale nosač ($p=0,003$).

U ova ispitivanja je uključen i citalopram, poznati inhibitor reapsorpcije serotonina, i to u poredbene svrhe. Citalopram (10 mg/kg) nije značajno utjecao na konzumaciju sladora kod kontrolnih životinja dok je uspio obrnuti manjak sladora izazvan kroničnim blagim stresom. Povećanje unosa kod životinja podvrgnutih stresom bilo je nakon dva tjedna znatno više od početnih vrijednosti i takvo je ostalo i kasnije. Na kraju razdoblja liječenja unos sladora nije se značajno razlikovao od kontrolnih životinja koje su dobivale nosač ($p=0,177$), a bio je znatno viši od onoga kod životinja podvrgnutih stresu koje su dobivale nosač ($p=0,001$).

PATETNI ZAHTJEVI

1. Upotreba 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-yl]-1-butil]-spiro[izobenzo-furan-1(3*H*),4'-piperidina] ili njegove farmaceutski prihvatljive soli za pripravu lijeka za liječenje depresije.
2. Upotreba prema Zahtjevu 1, **naznačena time** da se spoj upotrebljava u obliku baze, fumarata ili hidroklorida.

3. Upotreba prema Zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time** da se radi o lijeku za primjenu kao jedinična doza.
4. Upotreba prema Zahtjevu 3, **naznačena time** da jedinična doza sadrži aktivni sastojak u količini od oko 10 µg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine, poželjno 25 µg/dan/kg do 2,0 mg/dan/kg, najpoželjnije 0,1 mg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg tjelesne težine.
- 5 5. Upotreba prema Zahtjevu 4, **naznačena time** da jedinična doza sadrži aktivni sastojak u količini od 0,1 mg/dan/kg do 2,0 mg/dan/kg tjelesne težine.
6. Upotreba prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 5, **naznačena time** da se radi o lijeku za liječenje same depresije, distimičnog poremećaja, depresivnih epizoda bipolarnih poremećaja ili depresivnih epizoda povezanih s drugim poremećajima raspoloženja.

10

SAŽETAK

- 15 Spoj 1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-yl]-1-butyl-spiro[izobenzofuran-1(3H,4'-piperidin)] aktivan je kod modela za koje se pretpostavlja da imaju antidepresivno djelovanje i koristan je za pripremu lijeka za liječenje depresije ili bolesti povezanih sa simptomima depresije.