



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325920**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 491/107 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20002188	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.11.06 PCT/DK98/00480
(22)	Inng.dag	2000.04.27	(85)	Videreføringsdag	2000.04.27
(24)	Løpedag	1998.11.06	(30)	Prioritet	1997.11.07, DK, 1267/97
(41)	Alm.tilgj	2000.06.14			
(45)	Meddelt	2008.08.18			
(73)	Innehaver	H Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 VALBY, KØBENHAVN, DK			
(72)	Oppfinner	Ole Nielsen, Nystedvej 19, 2500 VALBY, DK Niels Mørk, Virum, DK Heidi Lopez de Diego, Kokkedal, DK			
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	1'-[4-[1-(4-Fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H)-4'-piperidin]hydrohalogenider
(56)	Anførte publikasjoner	WO 92/22554
(57)	Sammendrag	

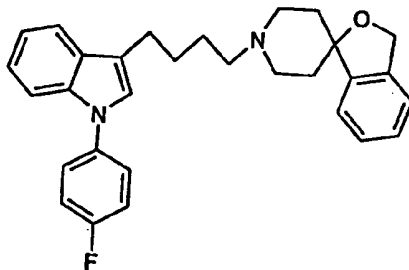
Foreliggende oppfinnelse vedrører et hydrohalogenid av 1,'[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin], farmasøytiske sammensetninger inneholdende syreaddisjonssaltene og anvendelsen derav for behandlingen av psykiske og nevrologiske forstyrrelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører hydrohalogenider av 1'-
 [4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indole-3-yl]-1-butyl]-spiro[isoben-
 zofuran-1(3*H*),4'-piperidin] med saltsyre, hydrobromsyre el-
 ler jodsyre samt hydrater og/eller solvater derav, farma-
 5 søytiske sammensetninger inneholdende syreaddisjonsaltene
 og anvendelsen derav for fremstilling av medikamenter til
 behandlingen av psykiske og neurologiske forstyrrelser.

Oppfinnelsens bakgrunn

Internasjonal patentpublikasjon Nr. WO 92/22554 beskriver
 10 en serie sigmareseptorligander hvilke er tenkt nyttige for
 behandlingen av en rekke psykiske og neurologiske forstyr-
 relser. Strukturaktivitetsforholdet til disse forbindelser
 har blitt ytterligere undersøkt av Perregaard, J et al., *J.*
Med Chem. **1995**, 38, 11, s.1998-2008.

15 En av forbindelsene her, hvilken er gjenstanden for den fo-
 religgende oppfinnelse, har den generelle formel



20 Denne forbindelsen ble vist i Perregaard, J. et al., *J.*
Med. Chem. **1995**, 38, 11, s. 1998-2008 å være en potent og
 selektiv sigmaligand. Videre ble det anxiolytiske potenssi-
 alet til forbindelsen testet i svart/hvitt utforskingstes-
 ten i rotter, som er en dyremodell prediktiv for anxioly-
 25 tisk aktivitet, og ble funnet å være aktiv over et stort
 doseområde.

Bevis har vært presentert fra studier av biologien og funk-
 sjonen til sigmareseptorer på at sigmareseptorligander kan
 være nyttige i behandlingen av en rekke psykiske og nevo-
 30 logiske forstyrrelser, inklusive psykose og bevegelsesfor-

styrrelser, slik som dystoni og tardiv dyskinesi, og motoriske forstyrrelser forbundet med Huntingtons korea eller Tourettes syndrom og i Parkinsons sykdom (Walker, J. M. et al, *Pharmalogical Reviews*, **1990**, 42, 355). Den kjente sigma-reseptorligand rimkazol viser klinisk virksamhet i be-
 5 handlingen av psykoser (Snyder, S.H., Largent, B.L. *Neuropsychiatry* **1989**, 1,7) og en gruppe med sigma-reseptorligander har blitt beskrevet å vise antihallusinogenisk aktivitet i dyremodeller(International Patent Publication No.
 10 WO 9103243).

Sigma-reseptorligander har også blitt rapportert å være involvert i modulering av NMDA-reseptormeditierte hendelser i hjerne og virke som anti-iskjemiske midler i *in vivo*-tester (Rao, T. S et al, *Molecular Pharmacology*, **1990**, 37, 978). I
 15 tillegg til iskjemi kan de også være nyttige i behandlingen av andre slike NMDA-reseptormedierte hendelser, for eksempel epilepsi og konvulsjon.

Likeledes har noen sigma-reseptorligander blitt funnet å vise antianestiske effekter i en dyremodell (Early et al.,
 20 *Brain Research* **1991**, 546, 281-286). Sigmaligander har blitt vist å influere sentrale acetylcholin nivåer i dyremodeller (Matsuno et al, *Brain Research* **1992**, 575, 315-319; Junien et al, *Eur. J. Pharm.* **1991**, 200, 343-345)og kan derfor ha potensiale i behandlingen av senil demens av Alzheimer-
 25 typen.

Endelig har noen guanidinderivater som har sigma-reseptoraktivitet blitt vist å være nyttige som anxiolytika (International Patent Publication No. WO 9014067).

Følgelig er en forbindelse som virker potent på sigma-reseptorene i sentralnervesystemet antatt å være av potensiell nytte i behandlingen av angst, psykose, epilepsi, konvulsjon, bevegelsesforstyrrelser, motoriske forstyrrelser, amnesi, cerebrovaskulære sykdommer, senil demens av
 30 Alzheimerstypen og Parkinsons sykdom.

Den frie basen av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] er en olje og som sådan ikke nyttig for fremstillingen av faste farmasøytiske preparater, slik som tabletter eller kapsler.

5 Fordi oral administrasjon av en fast entitet er den foretrukne og mest hensiktsmessige metode for administrasjonen av farmasøytikum, er en fast form av forbindelsen, passende et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som kan blandes med forskjellige adjuvantia eller fortynningsmidler og formes
10 til tabletter eller fylles i kapsler, svært ønsket.

Forbindelsen 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] ble første gang brakt for dagen i Internasjonal Patentpublikasjon Nr. WO 92/22544 (forbindelse Nr. 5a) i form av oksalsyreaddis-
15 sjonssaltet.

Et annet syreaddisjonssalt av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] nemlig fumaratet har blitt beskrevet i Perregaard, J. et al., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 11, s. 1998-2008.

20 Den vandige løselighet av både den frie base og fumaratet er svært lav, en egenskap som er kjent for mulig å kompromitere biotilgjengeligheten av medikamentet. Videre har eksperimenter i rotter og hunder indikert en begrenset biotilgjengelighet av fumaratet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-
25 indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin].

Det har nå overraskende blitt funnet at den relative biotilgjengelighet av hydrokloridet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-
30 piperidin] er tre ganger større enn den til fumaratsaltet.

Hydrokloridet av oppfinnelsen har også forbedret vannløselighet sammenlignet med fumaratet av 1'-[4-[1-(4-fluorfe-

nyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzo-furan-1(3*H*),4'-piperidin].

Oppfinnelsen

I henhold til den foreliggende oppfinnelse har nye hydroha-
 5 logenider av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] med forbedret biotilgjengelighet blitt fremskaffet.

I en spesielt foretrukket utførelse av oppfinnelsen er sy-
 readdisjonssaltet i henhold til oppfinnelsen hydrokloridet
 10 av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin].

En annen utførelse av oppfinnelsen vedrører hydrobromidet
 av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin].

15 Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger inneholdende hydrohalogenidsaltene av oppfinnelsen og anvendelsen av saltene for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger og anvendelsen derav for behandlingen av angst, psykoser, epilepsi, konvulsjon, bevegelsesforstyrrelser, motoriske forstyrrelser, amnesi, cerebrovaskulære sykdommer, senil demens av Alzheimerstype og Parkinsons sykdom.
 20

Som anvendt her betyr et hydrohalogenid av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzo-furan-
 25 1(3*H*),4'-piperidin] hydrokloridet, hydrobromidet eller hydrojodidet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] og inkluderer anhydratet, emi-, mono- og dihydratet derav samt løsemidler derav.

30 Hydrohalogenidene i henhold til oppfinnelsen kan erholdes ved behandling av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-

butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] med salt-syre, hydrobromsyre eller jodsyre i et inert løsemiddel etterfulgt av presipitasjon, isolering og valgfritt omkrystallisering ved kjente fremgangsmåter og hvis ønsket mikronisering av rekrystallinske produkt ved fuktig eller tørr maling eller en annen hensiktsmessig prosess, eller presipitasjon av partikler fra en løsemiddelemulgeringsprosess.

Presipitasjon av hydrohalogeninaddisjonssaltet utføres fortrinnsvis i et inert løsemiddel, for eksempel et inert polart løsemiddel slik som en alkohol (f.eks. etanol, propanol og n-propanol).

I henhold til oppfinnelsen kan hydrohalogenidene 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] administreres på enhver egnet måte for eksempel oralt eller parenteralt og saltet kan presenteres i enhver egnet form for slik administrasjon, for eksempel i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper eller løsninger eller dispersjoner for injeksjon. Fortrinnsvis, og i overensstemmelse med formålet for den foreliggende oppfinnelsen administreres saltet av oppfinnelsen i form av en fast farmasøytisk entitet, passende som en tablett eller en kapsel.

Fremgangsmåter for fremstillingen av faste farmasøytiske preparater er velkjent i faget. Tabletter kan således fremstilles ved å blande de aktive ingredienser med vanlige adjuvantia og/eller fortynningsmidler og etterfølgende sammenpressing av blandingen i en hensiktsmessig tablett-ringmaskin. Eksempler på adjuvantia eller fortynningsmidler omfatter: maisstivelse, laktose, talkum, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier og lignende. Alle andre adjuvantia eller additiver slik som fargestoffer, aromastoffer, konserveringsmidler etc. kan også anvendes forutsatt at de er kompatible med de aktive ingredienser.

Saltene av oppfinnelsen administreres mest hensiktsmessig oralt i enhetsdoseringsformer slik som tabletter eller kapsler, inneholdende den aktive ingrediens i en mengde fra 10 mikrogram/dag/kilo til 25 milligram /dag/kilo kropps-
 5 vekt, eller mellom 25 mikrogram/ dag/kilo til 10 milligram/dag/kilo kroppsvekt. En passende daglig dose er mellom 1,0 og 160 milligram/ dag.

Oppfinnelsen vil bli illustrert i de følgende eksempler.

Fumaratet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] kan fremstilles som beskrevet i Perregaard, J et al., *J. Med Chem.*
 10 **1995**, 38, 11, s.1998-2008 (compound 14f).

Eksempel 1

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin]
 15

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (69g) ble suspendert i vann (350ml) og etylacetat (350ml). Blandingen ble gjort alkalisk (pH 10-12) ved tilsetningen av konsentrert vandig
 20 natriumhydroksid og omrørt inntil at fast materiale var løst. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (2x100ml) og i kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og inndampet *in vacuo*.

Eksempel 2

25 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin], hydroklorid

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (10,3 g) og 2-propanol (100 ml) ble varmet til reflux. Løsningen ble tillatt og av-
 30 kjølt til 45°C. Vandig saltsyre(2.2ml, 36 %) ble tilsatt

dråpevis og et prespitat av tittelforbindelsen ble dannet. Suspensjonen ble varmet til reflux og tillatt og kjølt til omgivelsestemperatur. Suspensjonen ble avkjølt i is, filtrert fra og tørket. Utbytte: 10,1 g (90 %). Saltet er et monosalt og i henhold til våre undersøkelser et anhydrat. KF:0,51 %; HPLC 100,8 %; DSC (begynnelse/topp_{max}) 222,5 °C/223,8 °C. CHN (beregnet/målt): C: 73,38/73,13; H:6,57/6,56; N:5,70/5,80.

Eksempel 3

10 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] hydrobromid

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (1,05g, olje) og 2-propanol (10ml) ble omrørt og varmet inntil oljen var løst. Vandig hydrobromsyre (2,5ml, 47 % HBr) ble tilsatt dråpevis og et prespitat av tittelforbindelsen ble dannet. Mer 2-propanol (5ml) og hydrobromsyre (2,5ml, 47 % HBr) ble tilsatt til suspensjonen. Suspensjonen ble avkjølt på is og prespitatet filtrert fra og tørket.

Eksempel 4

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] hydrojodid

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (1,0g olje, og 2-propanol (15ml) ble omrørt og varmet inntil oljen var løst. Vandig hydrojodidsyre (1ml, 57 % HI) ble tilsatt dråpevis og krystaller av tittelforbindelsen ble dannet. Mer 2-propanol (10 ml) og hydrobromsyre (4ml, 57 % HI) ble tilsatt til suspensjonen. Suspensjonen ble avkjølt på is og prespitatet ble filtrert fra og tørket.

Biotilgjengelighetsstudie

Etter multipl administrasjon i Beaglehunder ble biotilgjengeligheten av saltene av 1'-[4-[1-(4-fluor-fenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] undersøkt som beskrevet i den følgende studie:

- 5 To grupper, hver bestående av fire Beaglehunder (2 hanner og 2 hunner) ble anvendt i studien.

Hundene i de individuelle grupper ble gitt enkle daglige doser med 10 mg/kg/dag (beregnet som fri base) av fumaratet og hydrokloridet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] i syv da-
10 ger.

Blodprøve for serumpreparasjon ble tatt fra testdyrene ved spesifiserte nominelle tidspunkter før og etter dosering hver dag og analysert ved å anvende HPLC.

15 **Testdyr**

Fire hann og fire hunn "formåls- og berettede" Beaglehunder alle fra Interfauna, Ltd., Huntingdon, UK ble fordelt tilfeldig i par til en av de to studiegrupper.

Ved starten av behandlingen var hundene omtrent 12-38 måneder gamle og veide 9,8-13,0 kilo.
20

Dose og formulering

Enkeltdoser av de forskjellige salter tilsvarende 10.0 mg (~21997nmol) 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] per kilo
25 kroppsvekt ble nøyaktig veid inn i gelatinkapsler. De beregnede mengder av testforbindelse til hver hund var basert på kroppsvekter målt ved studiestart.

Dosering

Testdyrene ble dosert en gang daglig mellom 08:00 og 09:00 (24-timersklokke) i 7 dager.

Blodprøvetakning og serumpreparasjon

- 5 Blodprøver (omtrent 3ml) for serumpreparasjon ble tatt fra jugularvenen til testdyrene ved de følgende nominelle tidspunkter før og etter dosering på hver dag:

Dag 1: Før, 1, 2, 3, 4, 6, 8 og 12 timer etter dosering

Dag 2-6: Før og 3 timer etter dosering.

- 10 Dag 7: Før, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 og 96 timer etter dosering

- 15 Tidspunktene over korresponderer med: før, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 27, 48, 51, 72, 75, 96, 99, 120, 123, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 156, 168, 192, 216 og 240 timer etter den første dosering på dag én. De eksakte tidene for blodprøvetaking for hver hund relativ til den første dose ble notert.

- 20 Blodprøver ble tillatt å koagulere ved romtemperatur i 30-90 minutter etter prøvetagning. De koagulerte prøver ble sentrifugert ved 1.000g i 15 minutter og separert serum overført til rene testrør. Serumprøver ble lagret ved omtrent -20 °C inntil analyse.

Medikament test

- 25 Serumprøvene erholdt ble analysert for innhold av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] ved en pseudonormalfase HPLC-metode etter væske-væske ekstraksjon 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperi-

din] ble anvendt som internstandard. Serumprøver ble analysert for innhold av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperdin] ved å anvende de følgende referansesubstanser, ekstraksjonsprosedyre og høy yteevne væskechromatografi (HPLC) metode.

Referansesubstanser

1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin], fumarat,
1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[5-fluoro-isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (ISTD),
1'-[5-fenyl-1-pentyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (stabiliseringsmiddel).

Ekstraksjonsprosedyre

Etanol (50 µl), 100 µl 2N NaOH og 4,0 ml n-heptan inneholdende 1 % isobutanol ble tilsatt til serumprøver og 500 µl. Prøvene ble ristet i 15 minutter, sentrifugert i 5 minutter i omtrent 2.000g og deretter frosset i etanol/tørrebad. Den organiske fase ble overført til et rent testrør og inn-dampet under nitrogen (N₂) ved 40 °C. Residuet ble løst i 150 µl mobilfase for HPLC (se under) og 75 µl analysert med HPLC.

HPLC-metode

Kolonne:	HP Hypersil (100x4,6 mm I.D., 5 µm partikler)
Kolonnetemperatur:	35 °C
Mobilfasesammensetning:	Acetonitril: 0.25 M Ammoniumacetat (98:2 vol/vol) 1,0 ml/min
Mobilfasestrøm:	1,0 ml/min

11

Deteksjon: Fluorescence (Eksitasjon: 257 nm, Emisjon: 380 nm)

Injeksjonsvolum: 75 µl

Kjøretid: 14 min

5 Retensjonstid: 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-
spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-
piperidin]:~9,7 min,
10 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[5-
fluoroiso-benzofuran-
1(3H),4'-piperi-
din] (ISTD):~6,5 min.

Alle serumprøver ble analysert som enkeltbestemmelser.

15 Grensen for kvantifisering var 2 ng per prøve for 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] som tilsvarer 8,80 nmol/l serum ved å anvende 500 µl serum for analyse.

Kalibreringsprøve for beregning av serumkonsentrasjoner 1'-
20 [4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] ble fremstilt og analysert på hver analysedag fra kontrollhundserum tilsatt kjente mengder 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin] i området 0-500 ng
25 av hver forbindelse per prøve.

Kvalitetskontroll (QC) prøver ble fremstilt og analysert på hver analysedag fra kontrollhundserum tilsatt kjente mengder (1, 50 eller 400 ng per prøve) 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin].
30

Beregning

Serumkonsentrasjoner av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (ng/ml og nmol/l) ble beregnet fra de faktiske mengder (ng) funnet ved analyse av serumvolumene anvendt for analyse.

Arealet under serumkonsentrasjonen versus tidskurven fra tid null til 24 timer etter dosering på dag 7 ($AUC_{0-24,7}$) ble beregnet med den lineære trapesosidale regel.

Den relative orale biotilgjengelighet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] (F_{rel}) av hydroklorider sammenlignet med biotilgjengeligheten av fumaratsaltet ble estimert som forholdet mellom de gjennomsnittlige $AUC_{0-24,7}$ -verdier funnet for gruppen av hunder som hadde mottatt hydrokloridet og gjennomsnitts $AUC_{0-24,7}$ -verdien funnet for hunder som hadde mottatt fumaratet.

Resultater er presentert i tabell 1:

Syreaddi- sjonssalt	$AUC_{0-24,7}$		F_{rel} (sam- menlignet med fumarat)
	Gjennomsnitt	SD	
Fumarat	4.017	2.403	-
Hydroklorid	12.023	3.699	2,99

Tabell 1: Relativ biotilgjengelighet (F_{rel}) av et hydroklorid av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] etter oral administrasjon.

Patentkrav

1. Et hydrohalogenid av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H* indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] og hydrater og/eller solvater derav.
- 5 2. Et hydrohalogenid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det er hydrokloridet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] et hydrat og/eller et solvat derav.
3. Farmasøytisk sammensetning
- 10 karakterisert ved at den omfatter et hydrohalogenid i henhold til krav 1 sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller diluent.
4. Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 3, karakterisert v e d at hydrohalogenidet er hydrokloridet.
- 15 5. Anvendelse av et hydrohalogenid i henhold til krav 1 for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for behandlingen av angst, psykoser, epilepsi, konvulsjon, bevegelsesforstyrrelser, motoriske forstyrrelser, amnesi, cerebrovaskulære sykdommer, senil demens av Alzheimerstype
- 20 eller Parkinsons sykdom.
6. Anvendelse i henhold til krav 5 hvor sykdommen er angst.
7. Anvendelse i henhold til krav 5 til 6 hvor det anvendte hydrohalogenid er hydrokloridet.

Patentkrav

1. Et hydrohalogenid av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H* indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] og hydrater og/eller solvater derav.
- 5 2. Et hydrohalogenid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det er hydrokloridet av 1'-[4-[1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-butyl]-spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin] et hydrat og/eller et solvat derav.
3. Farmasøytisk sammensetning
- 10 karakterisert ved at den omfatter et hydrohalogenid i henhold til krav 1 sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller diluent.
4. Farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 3, karakterisert v e d at hydrohalogenidet er hydrokloridet.
- 15 5. Anvendelse av et hydrohalogenid i henhold til krav 1 for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for behandlingen av angst, psykoser, epilepsi, konvulsjon, bevegelsesforstyrrelser, motoriske forstyrrelser, amnesi, cerebrovaskulære sykdommer, senil demens av Alzheimerstype
- 20 eller Parkinsons sykdom.
6. Anvendelse i henhold til krav 5 hvor sykdommen er angst.
7. Anvendelse i henhold til krav 5 til 6 hvor det anvendte hydrohalogenid er hydrokloridet.