



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312813

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/4015, A 61 P 25/28

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19921724	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1992.04.30	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1992.04.30	(30) Prioritet	1991.05.02, JP, 229818/91
(41) Alm. tilgj.	1992.11.03		1991.05.02, JP, 229819/91
(45) Meddelt dato	2002.07.08		

(71) Patenthaver	Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8234, JP
(72) Oppfinner	Eiichi Otomo, Tokyo, JP Yoshiyuki Takasu, Tokyo, JP Tadashi Shiotani, Tokyo, JP Kazuo Hasegawa, Tokyo, JP Akira Honma, Tokyo, JP
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo

(54) Benevnelse Anvendelse av N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid

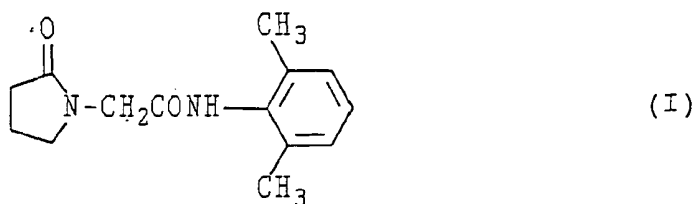
(56) Anførte publikasjoner CHEM.ABS.VOL. 115 (1991) NR. 198224K
CHEM.ABS.VOL. 115 (1991) NR. 198231K
CHEM.ABS.VOL. 115 (1991) NR. 198232M

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen tilveiebringer en medisinsk aktiv substans som er meget effektiv ved å forbedre nedsettelsen av mentale funksjoner som desorientering som er de vesentlige symptomer ved demens som f.eks. demens av Alzheimer-type eller cerebrovaskulær demens, såvel som generelle sidesymptomer som nedsatt spontanitet, kontaktforstyrrelser, motivasjon, emosjonelle forstyrrelser, abnorm adferd og forstyrrelser i aktivitet ved daglig liv.

Middelet for å forbedre demens i samsvar med den foreliggende oppfinnelse omfatter N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid eller salt derav som en aktiv bestanddel.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidiny)acetamid (i det følgende benevnt forbindelse A) representert ved den følgende formel (I):



eller et salt derav.

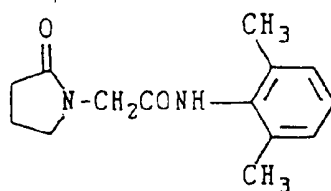
I utviklede land som Japan, USA og de europeiske land, har
15 antallet av pasienter med demens økt hurtig med den plutselike økning i den aldrende befolkning. Ettersom der ikke er noen effektive terapeutiske midler for denne sykdom er det et alvorlig sosialt problem å behandle og pleie disse pasienter. Under disse forhold er et antall medisiner blitt undersøkt
20 for å utvikle et effektivt middel mot demens men hittil er ikke noen medisin funnet som er klinisk brukbar for dette.

På den annen side er det kjent at forbindelsen A er effektiv ved å forlenge overlevelsestiden etter en nedsettelse av
25 blodoksygennivået og til å avhjelpe hukommelsessvikt som skyldes cerebropati, som beskrevet i JP-B-62-5404 (betegnelsen "JP-B" som anvendt heri betyr en gransket japansk patent-publikasjon) (tilsvarende US patentskrift 4.341.790). Ytterligere dyreundersøkelser vedrørende forbindelse A er
30 rapportert i Kojima et al., Advances in Behavioral Biology, vol 38B: 367-370 og 371-374 (1990). Det er imidlertid aldri rapportert at forbindelsen A er klinisk brukbar for å forbedre demenssymptomene.

35 Det er i den foreliggende oppfinnelses sammenheng funnet at tilførsel av forbindelsen A til pasienter med demens som f.eks. demens av Alzheimer-type eller cerebrovaskulær demens medfører utmerkede virkninger med forbedring av symptomene av disse typer av sykdommer, noe som aldri var ventet ut fra de

konvensjonelle terapeutiske midler og dette er grunnlaget for den foreliggende oppfinnelse.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således anvendelse av
5 N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid representert ved formelen (I):



(I)

15 eller et salt derav for fremstilling av et farmasøytisk preparat for administrering til pasienter med Alzheimer type demens eller med cerebrovaskulær demens, som forbedrer symptomene på demens inkluderende en nedsettelse av mentale funksjoner.

20

Demens som vedrører den foreliggende oppfinnelse klassifiseres som demens av Alzheimer-typen og cerebrovaskulær demens. Demens av Alzheimer-typen kan klassifiseres i senil demens og sykdom av Alzheimer-typen. Det ventes at forbindelsen A utøver utmerkede virkninger på disse sykdommer.

Forbindelsen A kan tilføres enten oralt eller parenteralt (f.eks. intravenøst) i en dose på fra 60 til 900 mg/døgn pr. voksent individ (i tilfellet av oral tilførsel). Eksempler på
30 preparater inneholdende forbindelsen A inkluderer tabletter, kapsler, piller, emulsjoner, suspensjoner, fine pulvere og injeksjonspreparater. Disse preparater kan sammensettes ved hjelp av kjente farmasøytiske metoder med bruk av vanlige tilsetningsmidler (f.eks. fyllstoffer, bindemidler (hydroksypropylcellulose, etc.)), og hjelpestoffer (laktose, maisstivelse, etc.).

35

Forbindelsen A har en høy sikkerhet. Ved oral tilførsel til hanmus og hunmus viste den akutte giftigheter (LD₅₀) på hen-

holdsvís 2.005 mg/kg og 1.940 mg/kg. Det er således klinisk bekreftet at forbindelsen A er meget sikker.

Forbindelsen A er meget effektiv ved å forbedre en nedsettelse av de mentale funksjoner som desorientering (sted og tid) som er de vesentlige symptomer for demens, såvel som generelle bi-symptomer som nedsatt spontanitet, emosjonelle forstyrrelser, kontaktforstyrrelse, unormal adferd, forstyrrelser i aktivitet ved daglig liv og motivasjon. Følgelig er forbindelsen A et meget utmerket middel for forbedring av demens-tilstander.

Den foreliggende oppfinnelse forklares mer detaljert i det følgende ved hjelp av de etterfølgende eksempler.

15

Eksempel 1

300 mg/døgn av forbindelse A ble tilført oralt i 8 til 12 uker til 5 pasienter (med utelatelse av cerebrovaskulær demens basert på Hachinski cerebro-ischemisk bestemmelse) som viste encefalatrofi eller ventrikulær forstørrelse i CT (computertomografi) eller MRI (magnetisk resonansavbildning) og ble således diagnostisert som demens av Alzheimer-type basert på kliniske symptomer spesifisert i DSM-III-R (Handbook for the Diagnosis of Mental Diseases utgitt av U.S. Society of Psychopathy). Før tilførselen og 4 uker, 8 uker og 12 uker deretter ble demenstilstanden for disse pasienter klinisk bedømt ved hjelp av typiske metoder for bedømmelse av demens, nemlig klassifisering av utvikling (i det følgende enkelt benevnt "hurtig"), kriterier for bedømmelse av kognitive funksjoner (modifisert GBS), mini-mental tilstandsundersøkelse (i det følgende benevnt enkelt MMS), Hasegawas forenklete demensskala (i det følgende enkelt benevnt HDS) og Crichtons kriterier for å bedømme adferd. Basert på de således oppnådde data ble den endelige totale forbedringsgrad (i det følgende enkelt benevnt FGIR) og den totale sikkerhetsgrad (i det følgende enkelt benevnt OSR) i hvert tilfelle bedømt.

Tabell 1 viser resultatene av FGIR og OSR, mens tabell 2 viser antallet av forbedrede eller forverrede pasienter for hvert symptom. Tabellene 3 og 4 viser hver en pasient som viser forbedring i FGIR.

5

Tabell 1

<u>Bedømmelse</u>	<u>Antall tilfeller</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>
FGIR	5		2		2		1
OSR	5	5					

10

[FGIR] I: markert forbedret

II: forbedret

III: noe forbedret

IV: uendret

15

V: noe forverret

VI: forverret

[OSR] I: ingen sikkerhetsproblemer

II: neglisjerbare sikkerhetsproblemer forekom

20

III: sikkerhetsproblemer forekom

IV: betydelige sikkerhetsproblemer forekom

Tabell 2

25

Forbedret eller forverret tilfelle (symptom)

	<u>Ant. tilfeller</u>	<u>Forbedret</u>	<u>Forverret</u>
Nedsatt spontanitet	5	2	0
Emosjonell forstyrrelse	5	2	1
30 Kontaktforstyrrelse	5	2	0
Nedsettelse av mental funksjon	5	2	0
Unormal adferd	5	1	1
35 Forstyrrelse i aktivitet ved daglig liv	5	1	1

Tabell 3

Liste over symptomer for demens av Alzheimer-type

<u>Kjønn/alder</u>	<u>Dose/tid</u>	<u>Komplikasjon/ sykdomsperiode/CT/MRI</u>	<u>Forhånds- behandling/ Kombinert medisin</u>	<u>Hurtig/Hachinski Cerebro-ischemisk Bestemmelse/MMS/ Hasegawas Skala</u>	<u>FGIR/OSR</u>
Kvinne/80	300 mg/ 12 uker	jern-defisiensanemi/ 2 år/encefalatrofi: noe, og ventrikulær forstørrelse: moderat	ingen/ingen	5/1/(11)/13,0	forbedret/ ingen sikkerhets- problemer

Tabell 3 (fortsatt)

Bedømmelse av kognitiv funksjon

	Forbedring			Alvorlighet		
	4 uker	8 uker	12 uker	(pre 4 uker (5 4 4	8 uker 4	12 uker) 4)
HURTIG						
**						
Orientering:						
sted	III	III	III	(2	1	1)
tid	III	III	III	(4	3	3)
Hukommelse:						
privat informasjon før utbrudd	IV	IV	IV	(3	3	3)
privat informasjon etter utbrudd	IV	IV	IV	(3	3	3)
Motivasjon:						
endogen motivasjon	III	II	II	(3	2	1)
eksogen motivasjon	III	III	III	(3	2	2)
Betraktninger:						
egnethet for bedømmelse	III	III	III	(2	1	1)
utvikling av konversasjon	IV	IV	IV	(3	3	3)
Følelse:						
variasjon av emosjonell uttrykking	IV	IV	IV	(1	1	1)
selvundertrykkelse av emosjonell uttrykking	III	III	III	(2	1	1)
Kommunikasjon:						
talepresisjon	III	III	III	(3	2	2)
talerasjonalitet	IV	IV	IV	(1	1	1)

MMS Pre 4 uker 8 uker 12 uker
11 → 14 → 15 → 16
HDS 13,0 → 14,5 → 15,5 → 17,5

** : Desorienteringsgrad III: Noe forbedret IV: Uendret

Tabell 3 (fortsatt)

Chrichtons Kriterier
for adferd (modifisert)

Nr. *	Endring		Bi-virkning/ Abnorme kliniske Data	Kommentar
	Pre	12 uker		
1.	1	→ 1	ingen	Kunne settes i stand til å håndtere vannvarmer.
2.	3	→ 2		
3.	2	→ 2		Gjøre innkjøp med en huskeseddel som tidligere, men kjøpte aldri noen unødvendige varer.
4.	3	→ 2		
5.	2	→ 1		Åpen angivelse av hennes mening. → noen ganger boikotting av testen (avslo å skrive setninger i MM, "Jeg skriver dårlig".
6.	2	→ 2		
7.	2	→ 1		Medisinen i samsvar med oppfinnelsen ble tilført fra den første undersøkelse, etter bekreftelse fra ektemannen at hun hadde vært i den samme tilstand for de siste 2 til 4 uker. Selv om ingen endring ble vist i HDS og MMS-
8.	1	→ 1		bestemmelsen antydde åpenbar IADL forbedring.
9.	1	→ 1		Forbedring på disse punkter kan neppe bedømmes ved de her anvendte metoder.
10.	2	→ 1		
11.	1	→ 1		

*: 1: gange. 2: orientering. 3: konversasjon. 4: kontakt mellom pers. 5: uro
6: bytte klær 7: spise 8: inkontinens 9: søvn
10: objektivt humør 11: subjektivt humør

Tabell 4

Liste av symptomer for demens av Alzheimer-type

<u>Kjønn/Alder</u>	<u>Dose/tid</u>	<u>Komplikasjon/ Sykdomsperiode/ CT/MRI</u>	<u>Forbehandling/ kombinert medisin</u>	<u>HURTIG/Hachinski Cerebro-ischemisk bestemmelse/MMS/ Hasegawas skala</u>	<u>FGIR/OSR</u>
Kvinne/73	300 mg/9 uker	Hepatisk funksjons- forstyrrelse/3 år/ encefalatrofi: noe, og ventrikulær forstørrelse: noe	Elen (handelsnavn, Indeloxazin- hydroklorid) (3T)/ingen	5/4/18/15,5	forbedret/ ingen sikkerhets- problem

Tabell 4 (fortsatt)
Bedømmelse av kognitiv funksjon

	Forbedring			Alvorlighet		
	4 uker	8 uker	12 uker	(pre 4 uker (5	8 uker 5	12 uker))
HURTIG						
**						
Orientering:						
sted	IV	IV		(2	2	)
tid	IV	IV		(4	4	)
Hukommelse:						
privat informasjon før utbrudd	IV	IV		(3	3	)
privat informasjon etter utbrudd	IV	IV		(3	3	)
Motivasjon:						
endogen motivasjon	III	III		(3	2	)
eksogen motivasjon	II	II		(3	1	)
Betraktninger:						
egnethet for bedømmelse	IV	IV		(1	1	)
utvikling av konversasjon	II	II		(3	1	)
Følelse:						
variasjon av emosjonell uttrykking	III	III		(3	2	)
selvundertrykkelse av emosjonell uttrykking	IV	IV		(2	2	)
Kommunikasjon:						
talepresisjon	IV	IV		(2	2	)
talerasjonalitet	IV	IV		(1	1	)

MMS Pre 8 uker
 18 → 21
HDS 15,5 → 18,5

** : Desorienteringsgrad II: Forbedret III: Noe forbedret IV: Uendret

312813

Tabell 4 (fortsatt)

Chrichtons Kriterier
for adferd (modifisert)

Nr. *	Endring		Bi-virkning/ Abnorme kliniske Data	Kommentar
	Pre	12 uker		
1.	1 →	1	ingen/ingen	Begynte å gi leksjoner i skrivekunst til barnebarn spontant (følte trettet før tilførsel).
2.	3 →	3		
3.	2 →	2		HDS og MMS viser liten endring
4.	2 →	1		Moderat forbedring ble iaktatt selv i medisn-fraværperiode mellom 4 og 8 uker.
5.	1 →	1		
6.	1 →	1		I dette tilfellet ble spontanitet og positivitet markert forbedret.
7.	1 →	1		Ingen undersøkelse ble foretatt etter 9. uke. Uten noen kontakt med hennes familie synes det som om adferdsforstyrrelsene aldri ble verre.
8.	1 →	1		
9.	1 →	1		
10.	2 →	1		
11.	2 →	1		

*: 1: gange. 2: orientering. 3: konversasjon. 4: kontakt mellom pers. 5: uro
6: bytte klær 7: spise 8: inkontinens 9: søvn
10: objektivt humør 11: subjektivt humør

Som det fremgår klart av de foregående tabeller er forbindelsen A effektiv ved forbedring av mentale symptomer (f.eks. nedsatt spontanitet, emosjonelle forstyrrelser, kontaktforstyrrelser, nedsettelse i mentale funksjoner, abnorm adferd) i 5 pasienter med demens av Alzheimer-typen. Ved å bedømme den forbedrende virkning på disse symptomer er den totale forbedringsgrad av forbindelsen A 40% (2 (forbedringstilfelle) pr. 5 av samtlige undersøkte tilfeller). Som det også fremgår av tabell 1 var de mentale symptomer av 2 tilfeller pr. 5 tilfeller ikke forverret. Noen bi-virkning ble heller ikke iakt- 10 tatt for samtlige undersøkte pasienter.

Generelt er et hovedkarakteristisk punkt i pasienter med demens av Alzheimer-typen nettopp at symptomene av denne 15 sykdom stadig blir verre og verre og noen medisin har aldri vist kliniske virkninger ved denne sykdom.

Disse kliniske virkninger av forbindelsen A overfor demens av Alzheimer-typen, dvs. den forbedrende virkning på symptomene, 20 den undertrykkende virkning på den pågående forverring i forbindelse med symptomene og virkningen i forbindelse med sikkerheten har derfor aldri vært forventet fra den kliniske virkning av konvensjonelle medisiner for denne sykdom.

25 Eksempel 2

150 til 450 mg/døgn av forbindelsen A ble oralt tilført i 8 uker til 145 pasienter med cerebrovaskulær demens som viste infarkt-skader eller blødningsskader ved CT (computertomografi) 30 og oppnådde mindre enn 22 punkter ved Hasegawas forenklete demensskala (HDS) som ofte anvendes ved den forenklete diagnose for demens. De kliniske tilstander for hver pasient ble bedømt med HDS, som ofte anvendes for å bedømme virkningene av nootrope midler, før initieringen av tilførsel og 4 og 8 uker 35 deretter. Basert på disse data ble den endelige totale forbedringsgrad (FGIR) og den totale sikkerhetsgrad (OSR) bestemt.

Tabell 1 viser resultatene av FGIR og OSR, mens tabell 2 viser forbedringsgraden (%) for hvert symptom.

		<u>Tabell 1</u>							
<u>Antall tilfeller</u>		<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>DP</u>		
5	FGIR	145	7	37	57	33	5	6	72.7 [forbedrings- grad (%) *]
10	OSR	145	134	8	3	0	-	0	[sikkerhets- grad (%) **]

*: forbedringsgrad = $(I + II + III) / 139 \times 100$

** : sikkerhetsgrad = $(I + II) / 145 \times 100$

15

[FGIR] I: merkbart forbedret II: moderat forbedret
 III: noe forbedret IV: uendret
 V: forverret DP: falt fra.

20 [OSR] I: ingen sikkerhetsproblemer
 II: neglisjerbare sikkerhetsproblemer forekom
 III: tvilsom sikkerhet
 IV: sikkerhetsproblemer forekom.

25

		<u>Tabell 2</u>		
<u>Symptom</u>	<u>Ant.tilfeller</u>	<u>Forbedret</u> (%)	<u>Forverret</u> (%)	
Nedsatt spontanitet	138	59,4	0,0	
Emosjonell forstyrrelse	135	54,1	1,5	
30 Kontaktforstyrrelse	122	38,5	0,8	
Nedsatt mental funksjon	139	46,0	2,2	
Abnorm adferd	49	49,0	10,2	

Som de foregående tabeller klart viser er forbindelsen A
 35 effektiv ved å forbedre de mentale symptomer (f.eks. nedsatt
 spontanitet, emosjonelle forstyrrelser, kontaktforstyrrelser,
 nedsatte mentale funksjoner, abnorm adferd) i pasienter med
 cerebrovaskulær demens. Den totale forbedringsgrad bestemt ved
 generell bedømmelse av disse resultater er 72,7% som viser
 40 utmerkede virkninger.

Generelt ansees det at virkningen av medisinske behandlinger på cerebrovaskulær demens er mindre enn dem som følger av etterspillet av cerebrovaskulær forstyrrelse, nemlig det foregående trinn for den førstnevnte. Forbindelsen A oppnår imidlertid en høy total forbedringsgrad (72,7%) for cerebrovaskulær demens som er sammenlignbar med eller endog overstiger den totale forbedringsgrad (omtrent 70%) av konvensjonelt nootropisk middel for etterspillet av cerebrovaskulære forstyrrelser.

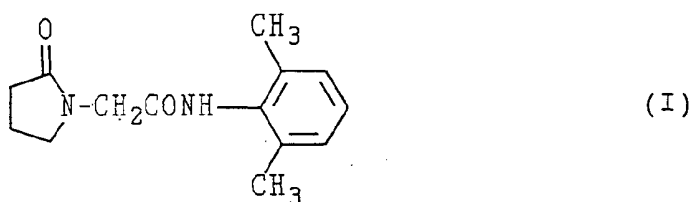
Det er videre tvilsomt om medisinske behandlinger er effektive ved nedsettelse av de mentale funksjoner, nemlig hovedsymptomet ved demens. Den totale forbedringsgrad av forbindelsen A på dette symptom er 46% som er høyere enn for placebo (25%) og andre nootrope midler (omtrent 35%).

På den annen side er det bekreftet at forbindelsen A er meget sikker (OSR = 97,9%) og bare flyktige bivirkninger ble iaktatt i 4 tilfeller (3%).

Disse resultater indikerer at forbindelsen A er meget overlegen med hensyn til virkningen til å forbedre cerebrovaskulær demens overfor konvensjonelt anvendte medisiner for dette formål.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid representert ved formelen (I):



eller et salt derav for fremstilling av et farmasøytisk preparat for administrering til pasienter med Alzheimer type

demens eller med cerebrovaskulær demens, som forbedrer symptomene på demens inkluderende en nedsettelse av mentale funksjoner.

5 2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvor nedsettelsen i mentale funksjoner er en desorientering.

3. Anvendelse som angitt i krav 1 eller 2, hvor symptomene er valgt fra gruppen nedsatt spontanitet, emosjonelle forstyrrelser, kontaktforstyrrelser, abnormal oppførsel og forstyrrelser i aktivitet i dagliglivet og motivasjon.

10