



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8900582**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Farmaceutische preparaten en nieuwe toepassingen van bepaalde piperazinecarbonzuurderivaten.**

⑤1 Int.Cl⁴.: A61K31/675, C07F9/65.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8900582.

②2 Ingediend 10 maart 1989.

③2 Voorrang vanaf 11 maart 1988, 12 augustus 1988, 26 augustus 1988.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8805875 , 8819192 , 8820344 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 2 oktober 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

- Farmaceutische preparaten en nieuwe toepassingen van bepaalde piperazinecarbonzuurderivaten -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe farmaceutische toepassingen van [R-(E)]-4-(3-fosfono-2-propenyl)-2-piperazinecarbonzuur met formule I, en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

5 De verbinding met formule I en een werkwijze voor de bereiding van deze verbinding is beschreven in de Britse octrooi-aanvraag 2201676. De verbinding met formule I kan kationogene en zuuradditiezouten vormen. Onder kationogene zouten vallen ammonium-, natrium-, kalium-, calcium-, piperidinium-, morfolinium- en pyrro-
10 lidiniumzouten. Onder zuuradditiezouten vallen die gevormd met waterstofchloride, waterstofbromide, zwavelzuur, methaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, p-tolueensulfonzuur en trifluorazijnzuur. Dergelijke zouten kunnen volgens standaardmethoden worden bereid. De verbinding met formule I waaronder de zouten ervan kunnen
15 eveneens hydraten vormen. Volgens een aanbevolen uitvoeringsvorm bevindt de verbinding met formule I zich in de vorm van het monohydraat.

Volgens de onderhavige uitvinding werd nu verrassenderwijze gevonden dat de verbinding met formule I sociale contacten en
20 op toenadering gerichte activiteiten bij muizen volgens de indringerproef [A.K. Dixon, Triangle 21, 95-105 (1982); A.K. Dixon, H.P. Kaesermann: "Ethopharmacology of flight behaviour" in : Ethopharmacology of Agonistic Behaviour in Animals and Humans, ed. Olivier B. Mos J. Brain PF (1987) Martinus Nijhoff Publishers,
25 Dordrecht 46-79] bevordert. Groepen van 8 mannetjesmuizen (OF-1, Sandoz Basel) per dosis werden toegepast. Alle waarnemingen werden onder rood licht uitgevoerd. Bij deze proef veroorzaakt de verbinding met formule I in een dosis van 0,3-3 mg/kg p.o. een toename van de frequenties en duur van sociaal onderzoek (SI),
30 daarbij sociaal terugtrekken veroorzaakt door de situatie tegengaande.

Met het oog op de vergrotende effecten op sociale contacten, is de verbinding met formule I bruikbaar voor het behandelen van aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isoleren dat voornamelijk bij ouderen voorkomt.

35 Voor deze indicatie zal de geschikte dosis natuurlijk

8900582.

varieren, afhankelijk van bijvoorbeeld de gastheer, de wijze van toediening en de aard en ernst van de te behandelen aandoening. In het algemeen worden echter bevredigende resultaten bij dieren verkregen met een dagelijkse dosis van ongeveer 0,3 tot ongeveer 3 mg/kg lichaamsgewicht van het dier. Bij grotere zoogdieren, bijvoorbeeld mensen, is een geïndiceerde dagelijkse dosis die binnen het traject van ongeveer 5 tot ongeveer 800 mg verbinding met formule I, geschikt toegediend, bijvoorbeeld in gescheiden doses tot 4 malen daags.

De onderhavige uitvinding verschaft dus de verbinding met formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij het behandelen van aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement.

De onderhavige uitvinding verschaft dus een methode voor het behandelen van aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement bij een patient die een dergelijke behandeling behoeft, welke omvat het toedienen van een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van de verbinding met formule I en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, aan een dergelijke patient. Dergelijke zouten vertonen een overeenkomstige mate van werking als de verbinding met formule I. De uitvinding verschaft eveneens farmaceutische preparaten die de verbinding met formule I, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing ter behandeling van aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement, bevatten. Dergelijke preparaten kunnen op een gebruikelijke wijze worden geformuleerd, bijvoorbeeld tot een tablet of oplossing.

Volgens de onderhavige uitvinding werd bovendien verrassenderwijze gevonden dat de verbinding met formule I een slaapverbeterende, bijvoorbeeld een slaap inducerende en een slaap bevorderende, werking heeft. Dit kan worden aangetoond met het slaap-EEG bij ratten onder toepassing van bijvoorbeeld de kabelregistreermethode beschreven door H. Kleinlogel en med., Waking and Sleeping 4, 77-85 (1980):

Het onderzoek werd uitgevoerd onder toepassing van 4 mannetjes (Wistar) ratten. De dieren (3 tot 4 maanden oud) werden geanesthetiseerd met pentobarbital-natrium (Nembutal, Abbot, 50 mg/ml), 50 mg/kg i.p. in 1 ml 0,9% NaCl. Na ophouden van de

pinna reflex werd de kop geschoren en gefixeerd in een stereotactisch instrument. Na blootstellen van de schedel werden de elektroden geïmplanteerd: 2 EEG registrerende elektroden werden aangebracht over de frontale cortex (de coördinaten zijn lateraal 2 mm en anterior 2 mm van de bregma) , 2 elektrodes over de occipitale cortex (lateraal 2 mm en anterior 2 mm van de lambda), een indifferente elektrode over het cerebellum (lateraal 0,5 mm en posterior 2 mm van de lambda) en een elektrode in de nekspieren, ter verkrijging van een elektromyogram (EMG). In alle gevallen waren de elektroden verzilverde messing schroeven met een windingslengte van 2,5 mm , een windingsmiddellijn van 0,65 mm en een kopmiddellijn van 1,5 mm. De implantingsdiepte bedroeg slechts 1 mm. De verschillende elektroden werden daarna met zilverdraden verbonden met de pennen van een ministecker. Hierna werden de schedel, elektroden en ministecker bedekt met methylmethacrylaat (Paladur, Kulzer, Bad Homburg, West Duitsland) . Na hechting van de wond werd aan de rat een subcutane injectie van 0,1 mm streptomycine-sulfaat (690 eenheden /mg, Sigma AG) toegediend.

Het registreren werd 7-8 maanden na het implanteren van de elektroden uitgevoerd. Tijdens dit registreren waren de ratten in dezelfde kooien als tussen de registratieperioden ondergebracht. Bovendien wordt nog gebruik gemaakt van een extra buitenkooi teneinde te beschermen tegen elektrische en acoustische interferentie van buiten. De dieren werden op een 24 uren licht-donker-cyclus (licht van 8.00 tot 20.00) gehouden bij een omgevings-temperatuur van $22^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en een vochtigheid van 40-70%. Water en voedsel waren vrij beschikbaar. De EEG registraties werden gelijktijdig opgenomen van vier ratten onder toepassing van een Minograph EEG (Siemens-Elema) met 16 kanalen. Van elke rat werden monopolaire afleidingen van de rechter frontale en occipitale cortices evenals het EMG van de posteriore spieren verkregen. Een extra occipitale afleiding werd gefilterd boven 10 Hz. De transformatie van het EMG werd uitgevoerd met ^{een} frequentie-voltage-omzetinrichting. Vier dagen voor het toedienen van het geneesmiddel werd aan de ratten via een maagsonde oraal 5 ml/kg leidingswater gegeven. Dezelfde ratten ontvingen daarna intragastricaal de verbinding met formule I in gedestilleerd water , éénmaal elke 3-4 dagen,

in toenemende hoeveelheden. De oplossingen waren helder en werden ongeveer 15 min voor het registreren toegediend. Het registreren geschiedde gedurende 6 uren (van 9.00 tot 15.00) . Bovendien werden met behulp van een computer (IBM Personal Computer , XT
5 Model 286) de energiespectra van EEG en EMG gedurende achtereenvolgende tijdsperiodes van 8 sec. berekend onder toepassing van Fast Fourier Transformation. De beginresolutie is 0,25 Hz. Onmiddellijk na het onderzoek werden de EEG waarden herleid tot frequentiebanden omvattende een frequentietraject van 1 - 32 Hz. Met het
10 streven naar de herleide energiespectra werden de volgende stadia van waken en slaap gedifferentieerd.

- 1) wakend met actieve EMG (WS I)
- 2) wakend zonder actieve EMG (WS II)
- 3) klassieke slaap I (KLS I)
- 15 4) klassieke slaap II (KLS II)
- 5) Paradoxe slaap (PS)

Elk dier diende als zijn eigen controle. De verbinding met formule I werd onderzocht in doses van 3,2; 10 en 32 mg/kg p.o.
20

Gedurende de eerste drie uren registreren deed 3,2 mg/kg p.o. van de verbinding significant de paradoxe slaap toenemen. Er treedt verder een verschuiving van klassieke slaap II naar klassieke slaap I op. Toediening van 10 mg/kg verandert alle stadia op significante wijze: WS I en KLS II worden verminderd en WS
25 II, KLS I en PS nemen toe. Na 6 uren registreren met 3,2 mg/kg waren alle stadia behalve WS II significant veranderd: WS I en KLS II waren verminderd en KLS I en PS waren toegenomen. Na toediening van 10 respectievelijk 32 mg/kg waren deze effecten kwantitatief duidelijker.
30

De verbinding met formule I kan derhalve worden toegepast voor de behandeling van slaapstoornissen.

Voor deze indicatie zal de geschikte dosis natuurlijk variëren, afhankelijk van bijvoorbeeld de gastheer, de wijze van toediening en de aard en ernst van de te behandelen aandoening.
35 In het algemeen worden echter bevredigende resultaten bij dieren verkregen met een dagelijkse dosis van ongeveer 3 tot ongeveer 10 mg/kg lichaamsgewicht van het dier. Bij grotere zoogdieren,

bijvoorbeeld mensen, ligt een geïndiceerde dagelijkse dosis in het traject van ongeveer 5 tot ongeveer 800 mg van de verbinding met formule I, geschikt kort voor het slapen toegediend.

5 De onderhavige uitvinding verschaft derhalve de verbinding met formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij het behandelen van slaapstoornissen.

De onderhavige uitvinding verschaft verder een methode voor het behandelen van slaapstoornissen bij een patient die een
10 dergelijke behandeling behoeft, welke omvat het toedienen van een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van een verbinding met formule I, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, aan een dergelijke patient.

Dergelijke zouten vertonen een overeenkomstige mate
15 van werking als de verbinding met formule I. De uitvinding verschaft eveneens farmaceutische preparaten die de verbinding met formule I, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van slaapstoornissen bevat. Dergelijke preparaten kunnen op een gebruikelijke wijze worden geformuleerd, zoals
20 bijvoorbeeld tot een tablet of oplossing.

Verder vertoont de verbinding met formule I een remmende werking op de zich uitbreidende depressie in de frontale cortex van ratten [R. Marrannes en med., Brain Research 457 (1988) 266]. Volgens dit onderzoek verhoogt de verbinding de drempel van de
25 zich uitbreidende depressie, verlengt de propagatietijd en bekort de duur van de zich uitbreidende depressie in een dosis van 3 tot 30 mg/kg i.p.

De verbinding met formule I is daarom bruikbaar ter behandeling van migraine, bijvoorbeeld klassieke migraine.

30 Voor deze indicatie zal de geschikte dosis natuurlijk variëren, afhankelijk van bijvoorbeeld de gastheer, de wijze van toediening en de aard en ernst van de te behandelen aandoening. In het algemeen worden echter bevredigende resultaten bij dieren verkregen in een dagelijkse dosis van ongeveer 3 tot ongeveer
35 30 mg/kg lichaamsgewicht van het dier. Bij grotere zoogdieren, bijvoorbeeld mensen, ligt een geïndiceerde, dagelijkse dosis in het traject van ongeveer 5 tot ongeveer 800 mg van de verbinding met formule I, geschikt bijvoorbeeld toegediend in gescheiden doses tot 4 malen daags.

De onderhavige uitvinding verschaft dus de verbinding met formule I , en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van migraine.

5 De onderhavige uitvinding verschaft dus een methode voor het behandelen van migraine bij een patient die een dergelijke behandeling behoeft, welke methode omvat het toedienen van een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van de verbinding met formule I , en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan , aan een dergelijke patient. Deze zouten vertonen een overeenkomstige
10 mate van werking als de verbinding met formule I . De uitvinding verschaft eveneens farmaceutische preparaten die de verbinding met formule I, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van migraine bevatten. Dergelijke preparaten kunnen op een gebruikelijke wijze worden geformuleerd,
15 zoals bijvoorbeeld tot een tablet of een oplossing.

De verbinding met formule I kan volgens elke gebruikelijke weg worden toegediend, bijvoorbeeld enteraal, bij voorkeur oraal, bijvoorbeeld in de vorm van tabletten of capsules, of parenteraal, bijvoorbeeld in de vorm van injecteerbare oplossingen of suspensies.

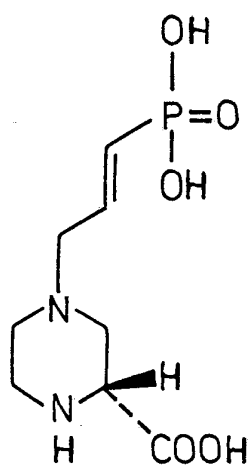
20 Een eenheidsdosis zal ongeveer 0,25 tot ongeveer 400 mg van een verbinding met formule I , en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan , bevatten.

De farmaceutische preparaten kunnen volgens gebruikelijke methoden worden bereid of vervaardigd.

25 De onderhavige uitvinding omvat verder het gebruik van de verbinding met formule I , en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, ter bereiding of vervaardiging van een farmaceutisch preparaat ter behandeling van aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verminderd initiatief en/of sociaal isolement, slaapstoornissen of migraine.
30

- C O N C L U S I E S -

1. Toepassing van de verbinding met formule I , en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, ter behandeling van aandoeningen die **gekenmerkt** zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement , slaapstoornissen of migraine.
5
2. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een farmaceutisch preparaat ter behandeling van aandoeningen die gekarakteriseerd zijn door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement, slaapstoornissen of migraine, **met het kenmerk**,
10 dat men de verbinding met formule I, en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan , in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm brengt.
3. Werkwijze voor het behandelen van aandoeningen die **gekenmerkt** zijn door een verminderd initiatief of ondernemingslust
15 en/of sociaal isolement, slaapstoornissen of migraine , bij een patient die een dergelijke behandelingbehoeft, **met het kenmerk**, dat men aan een dergelijke patient een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van de verbinding met formule I , en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, toedient.
20
4. Een farmaceutisch preparaat dat de verbinding met formule I , en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van aandoeningen **gekenmerkt** door een verminderde ondernemingslust en/of sociaal isolement bevat.
25
5. Farmaceutisch preparaat dat de verbinding met formule I , en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van slaapstoornissen , bevat.
30
6. Een farmaceutisch preparaat dat de verbinding met formule I, en/of een hydraat en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, voor toepassing bij de behandeling van migraine bevat.
7. Farmaceutische preparaten en werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.



I

SANDOZ A.G. Basel, Zwtserland

8900582.