

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO EP 2 608 670 B1

Richiedente: ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED – CONNAUGHT
ROAD – 1 BURLINGTON ROAD – DUBLIN 4 - IE

Titolo: “METODI PER IL TRATTAMENTO DELL’AUMENTO DI PESO
5 INDOTTO DA ANTIPSICOTICI”

DESCRIZIONE

CAMPO DI APPLICAZIONE

[0001] La presente invenzione si riferisce a medicinali utilizzati per il controllo
del peso. Più in particolare la presente invenzione si riferisce all’utilizzo di un
10 nuovo modulatore dei recettori oppioidi per ridurre al minimo l’aumento di peso
associato a farmaci antipsicotici.

STATO DELLA TECNICA

[0002] I medicinali antipsicotici sono tra gli strumenti terapeutici più importanti
per trattare vari disturbi psicotici. Vi sono due categorie di farmaci antipsicotici,
15 tipici e atipici. Gli antipsicotici atipici, ad esempio haloperidol e chlorpromazine,
sono stati sviluppati per la prima volta negli anni 50 e sono stati utilizzati per
trattare psicosi, in particolare la schizofrenia. Effetti collaterali comuni di
antipsicotici tipici comprendono: bocca asciutta, tremori, aumento di peso,
tremori muscolari e rigidità. In aggiunta, antipsicotici tipici comprendono effetti
20 collaterali extrapiramidali. Questi effetti collaterali comprendono: disturbi
motori, effetti parkinsoniani, acatisia, distonia, acinesia, discinesia tardiva e
sindrome maligna neurolettica. Alcuni di questi effetti collaterali sono stati
descritti come peggiori rispetto ai reali sintomi della schizofrenia. Antipsicotici
atipici sono considerati la prima linea di trattamento della schizofrenia a causa
25 del profilo di effetti collaterali extrapiramidali migliorato rispetto agli antipsicotici

tipici. Gli antipsicotici atipici sono anche associati a maggiore tollerabilità, aderenza e prevenzione di ricadute e hanno determinato un trattamento migliorato per pazienti con grave malattia mentale. Tuttavia, sono anche associati ad un significativo aumento di peso. Numerosi resoconti basati su studi clinici estesi hanno riportato che il 40-80% dei pazienti in trattamento con antipsicotici atipici cronici sperimentano un sostanziale aumento di peso che in ultima analisi supera il loro peso corporeo ideale del 20% (Umbricht *et al.*, *J Clin. Psychiatry* 55 (Suppl. B):157-160; Baptista, *Acta Psychiatr. Scand.* 100:3-16, 1999). Si è riscontrato che l'aumento di peso è massimo con clozapine, olanzapine, risperidone e quetiapine e minore con aripiprazole e ziprasidone. (Taylor *et al.*, *Acta Psychiatr Scand.* febbraio 2001; 103(2):158). L'aumento di peso associato ad antipsicotici atipici aumenta il rischio di obesità in pazienti che subiscono il trattamento. L'obesità è una causa principale di mortalità in quanto determina frequentemente condizioni come diabete e disturbi cardiovascolari. In aggiunta, gli antipsicotici atipici vengono prescritti in misura crescente a bambini e adolescenti con disturbi psichiatrici. Uno studio recente ha riportato che i bambini che assumono antipsicotici corrono rischi legati alla salute a lungo termine associati a rapido aumento di peso, ad esempio cambiamenti metabolici che potrebbero determinare diabete, ipertensione e altre malattie (Varley *et al.*, *JAMA.* 2009;302(16):1811-1812).

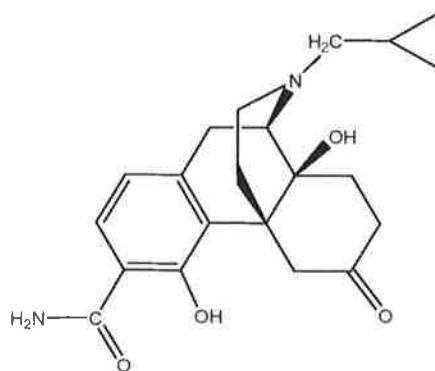
[0003] L'articolo di Elmam *et al.* "Food intake and Reward Mechanism in Patients with Schizophrenia Implications for Treatment with Second-Generation Antipsychotic Agents", *NEUROPSYCHOPARMACOLOGY*, (20060315), riguarda implicazioni per disturbi metabolici ed il trattamento con

agenti antipsicotici di seconda generazione.

[0004] L'eccessivo aumento di peso associato all'utilizzo di antipsicotici atipici è una questione significativa dato il suo impatto sulla salute generale e sulle questioni psicologiche. L'aumento di peso indesiderato è anche una delle
5 ragioni più comuni per la mancata condiscendenza di un paziente ad un programma di somministrazione di antipsicotici atipici, che determina in ultima analisi il fallimento del trattamento. Pertanto, vi è la continua necessità di indentificare e sviluppare trattamenti farmacologici più efficaci per prevenire o ridurre questo effetto collaterale di trattamento atipico.

10 SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0005] La presente invenzione è definita dalle rivendicazioni allegate. Pertanto, secondo la presente invenzione, è fornito un composto avente la seguente struttura:

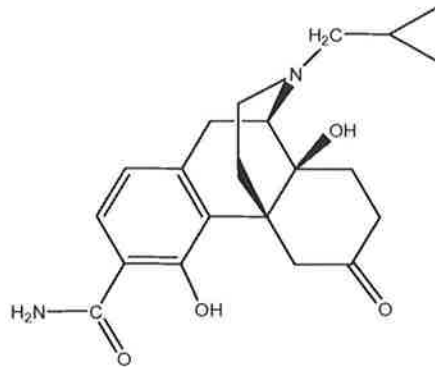


o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di riduzione dell'aumento di peso indotto da antipsicotici.

[0006] È anche fornita una composizione comprendente un antipsicotico atipico e un composto avente la struttura:

25

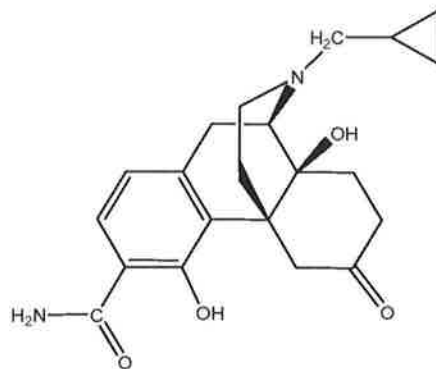
5



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0007] È anche fornito un composto avente la struttura:

10



15

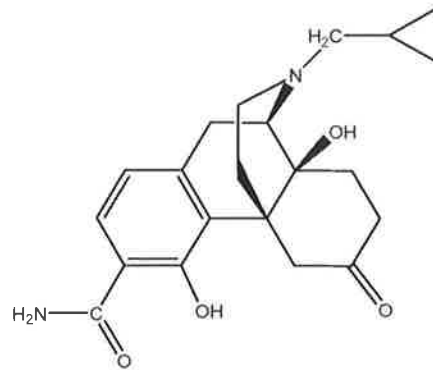
o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di repressione dell'assunzione di cibo o un metodo di abbassamento di livelli di grelina in cui l'aumentato appetito o gli aumentati livelli di grelina sono indotti dalla somministrazione di un antipsicotico atipico.

20

[0008] È anche fornito un composto avente la struttura:

25

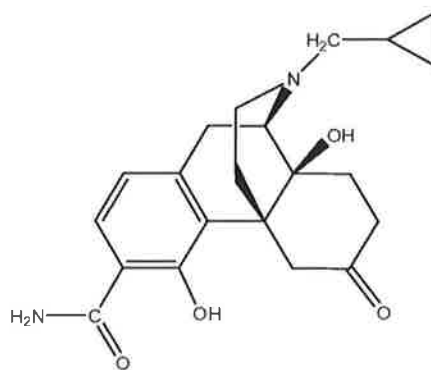
5



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di abbassamento di livelli di grelina nel tratto gastrointestinale.

10 **[0009]** I richiedenti hanno sorprendentemente scoperto che il Composto 1 è efficace per ridurre l'aumento di peso indotto in modo farmacologico associato all'utilizzo di antipsicotici atipici.

15



Composto 1

20 **[0010]** Pertanto la presente descrizione prevede metodi per ridurre l'aumento di peso indotto da antipsicotici indotto da medicinali antipsicotici atipici in un paziente. Il metodo comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di Composto 1 al paziente che ne necessita.

25 **[0011]** In un aspetto, l'invenzione si riferisce all'abbassamento di livelli di grelina in circolazione e/o dei livelli di grelina in tratti gastrointestinali. Pertanto

la presente invenzione è inoltre diretta a metodi per reprimere l'assunzione di cibo comprendenti somministrare al paziente che necessita del trattamento una quantità efficace del Composto 1, in cui l'appetito aumentato è indotto dalla somministrazione di un antipsicotico atipico.

5 **[0012]** In una forma di realizzazione, l'aumento di peso indotto è associato alla somministrazione di olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone e loro sali farmaceuticamente accettabili. In una forma di realizzazione, il paziente che subisce il trattamento soffre di schizofrenia, disturbo bipolare, mania acuta, depressione maggiore o
10 agitazione psicotica o cura palliativa o necessita di sedazione terminale.

[0013] In un'altra forma di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato per via orale al paziente che necessita di trattamento ad una dose giornaliera da circa 3 a 30 mg/giorno, più preferibilmente da circa 3 a 15 mg/giorno, anche più preferibilmente 5 mg/giorno. In un'altra forma di realizzazione il Composto
15 1 viene somministrato prima della somministrazione di un antipsicotico atipico o dopo la somministrazione di un antipsicotico atipico o insieme alla somministrazione di un antipsicotico atipico oppure prima dell'innesco dell'aumento di peso indotto da trattamento con antipsicotici oppure all'inizio del trattamento del paziente con antipsicotici atipici. In una forma di
20 realizzazione, il Composto 1 viene somministrato quotidianamente. In alcune forme di realizzazione, il paziente che riceve giornalmente la somministrazione di un Composto 1 riceve anche una somministrazione giornaliera di un antipsicotico atipico.

[0014] In ancora un'altra forma di realizzazione, il paziente entro la settimana,
25 il mese o l'anno trascorsi di trattamento con antipsicotici atipici ha acquisito

circa il 5, 10, 15 o 20% di peso corporeo.

[0015] In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione si riferisce ad una composizione comprendente il Composto 1 e un antipsicotico scelto preferibilmente da olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole e ziprasidone.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

[0016] Figura 1: è mostrata la valutazione di Composto 1 su aumento di peso legato ad olanzapine in ratti femmina. L'aumento di peso cumulativo medio di tratti femmina su olanzapine da sola, naltrexone + olanzapine e Composto 1 + olanzapine come funzione dei giorni.

Figura 2: è mostrata la valutazione di Composto 1 e naltrexone sui livelli di grelina in circolazione (pg/ml) come funzione del tempo (ore).

Figura 3: valutazione di aumento di peso indotto da olanzapine e composizione del corpo in scimmie cinomolgo femmine trattate con e senza Composto 1.

Figura 4: variazione nella distribuzione del grasso per scimmie cinomolgo femmine a cui si somministrata olanzapine con e senza Composto 1.

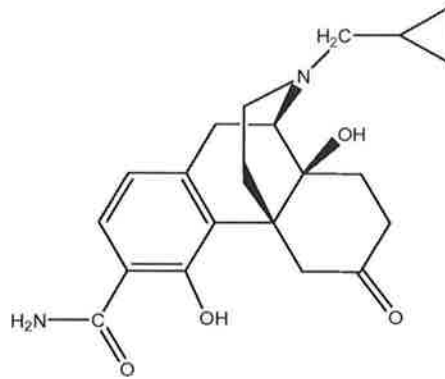
Figura 5: (a) valutazione della scansione CT di aumento di peso indotto da olanzapine sulla distribuzione di grasso addominale in scimmie cinomolgo femmine trattate con olanzapine; (b) valutazione della scansione CT di aumento di peso indotto da olanzapine sulla distribuzione di grasso addominale in scimmie cinomolgo femmine trattate con olanzapine e Composto 1.

Figura 6: valutazione dell'analisi chimica su siero del sangue su scimmie cinomolgo femmine trattate con e senza Composto 1.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0017] La presente invenzione si riferisce al Composto 1 avente struttura:

5



10 [0018] La terapia con farmaci antipsicotici è uno strumento fondamentale nel trattamento di schizofrenia, disturbo bipolare, demenza, mania acuta, depressione maggiore, agitazione psicotica e numerose condizioni mentali e neurologiche non psicotiche. L'eccessivo aumento di peso corporeo è stato

15 farmaci antipsicotici tipici, ma si è riscontrato che la portata dell'aumento di peso corporeo è più elevata con i farmaci antipsicotici atipici che sono stati introdotti dopo il 1990. Farmaci antipsicotici atipici come aripiprazole, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, amusulpride, zotepine e seritindole portano meno effetti collaterali negativi dal punto di vista

20 neurologico rispetto agli agenti tipici, tuttavia l'aumento di peso corporeo sfavorevole associato a trattamento con farmaci atipici ha un impatto negativo su altri componenti del profilo metabolico come livelli di glucosio nel siero, livelli di trigliceridi e di colesterolo ad alta densità. I meccanismi con cui i farmaci antipsicotici atipici provocano l'aumento di peso non sono chiari. I farmaci

25 antipsicotici atipici possono aumentare la stimolazione dell'appetito

modificando la funzione del sistema legato all'appetito, vale a dire indici di sazietà oppure bersagliando la fisiologia neurochimica e la funzione metabolica, vale a dire la modulazione di target ormonali noti coinvolti nella regolazione dell'appetito come leptina e grelina.

5 **[0019]** I richiedenti hanno sorprendentemente scoperto che il Composto 1 è efficace nel ridurre l'aumento di peso indotto in modo farmacologico associato all'utilizzo di antipsicotici atipici. Come utilizzato nella presente, il termine "modulatori oppioidi" si riferisce a composti che possono agire come agonista, antagonista o agonista parziale su recettori oppioidi in tutto il corpo. Il
10 Composto 1 può agire su un antagonista del recettore oppioidi μ e sull'agonista/antagonista parziale sui recettori kappa e delta.

[0020] Come qui utilizzato, il termine "ridurre" si riferisce a qualsiasi indizio di successo nella prevenzione o riduzione di aumento di peso in un paziente indotto da un medicinale antipsicotico atipico. La prevenzione o la riduzione di
15 aumento di peso indotto da farmaci atipici può essere misurato in base a parametri obiettivi come i risultati di un esame fisico. Ad esempio, pazienti che subiscono trattamento con antipsicotici atipici sono stati in grado di mantenere un intervallo di peso sano quando veniva loro somministrato il Composto 1. Come utilizzato nella presente, un "intervallo di peso sano" si riferisce ad un
20 indice di massa corporea (BMI) tra 19 e 25 come definito dalle prime linee guida federali sull'identificazione, la valutazione e il trattamento del sovrappeso e dell'obesità sviluppate dal National Heart, Lung, and Blood Institute, in collaborazione con il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and
25 Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Evidence Report, 1998).

[0021] L'aumento di peso come risultato di un trattamento con farmaci atipici prolungato può essere determinato in base al confronto di cambiamenti nel peso corporeo di un paziente durante il corso del trattamento. Il peso acquisito può anche essere riflesso in una percentuale aumentata di grasso corporeo.

5 Per valutare di aver acquisito peso come risultato di trattamento con farmaci atipici, l'aumento di peso può essere misurato con un aumento percentuale del peso durante il trattamento con farmaci atipici, ad esempio un aumento di peso corporeo di almeno il 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40% per un periodo ad esempio di dieci settimane di trattamento con farmaci atipici.

10 Un aumento della percentuale di grasso corporeo può anche essere utilizzato per misurare l'aumento di peso, ad esempio un aumento della percentuale di grasso corporeo di almeno il 2%, 5%, 10% o 15% ad esempio per un periodo di trattamento con farmaci atipici di dieci settimane. L'aumento di peso come risultato del trattamento atipico può verificarsi appena il paziente comincia il regime di trattamento atipico, vale a dire entro giorni o settimane oppure il periodo può essere più prolungato, vale a dire mesi o entro un anno.

15 **[0022]** Come qui utilizzato, il termine "atipico" si riferisce alla classe più recente di agenti antipsicotici che hanno effetti collaterali extrapiramidali ridotti al confronto con medicinali antipsicotici tradizionali come chlorpromazine, 20 loxapine, haloperidol, fluphenazine eccetera. Esempi di tali antipsicotici atipici comprendono, ma non sono limitati a questi, amisulpride, aripiprazole, asenapine, blonanserin, bifeprunox, clotiapine, clozapine, iloperidone, lurasidone, mosapramine, melperone, olanzapine, paliperidone, perospirone, pimavanserin, quepin, quetiapine, remoxipride, risperidone, sertindole, 25 sulpiride, vabicaserin, ziprasidone e zotepine.

[0023] Il Composto 1 è particolarmente utile per il trattamento di aumento di peso associato ad antipsicotici atipici che comprendono, ma non sono limitati a questi, amisulpride, aripiprazole, asenapine, blonanserin, bifeprunox, clotiapine, clozapine, iloperidone, lurasidone, mosapramine, melperone, olanzapine, paliperidone, perospirone, pimavanserin, quepin, quetiapine, remoxipride, risperidone, sertindole, sulpiride, vabicaserin, ziprasidone e zotepine. Si comprende che la presente invenzione include tutti i sali, gli idrati, i solvati e i polimorfi farmaceuticamente accettabili dei farmaci di cui sopra in combinazione con il Composto 1 e relativi sali, idrati, solvati e polimorfi.

10 **[0024]** Antipsicotici atipici preferiti della presente invenzione comprendono: Olanzapine, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina e la sua forma cristallina preferita II è un composto noto ed è descritto nei brevetti U.S. 5.229.382 e 5.736.541 come utile nel trattamento di schizofrenia, disturbo di forma schizofrenica, mania acuta, stati
15 di ansia moderata e psicosi.

[0025] Clozapine, 8-cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, è descritta nel brevetto U.S. 3.539.573. L'efficacia clinica nel trattamento della schizofrenia è descritta in (Hanes, *et al*, *Psychopharmacol. Bull.*, 24, 62 (1988)).

20 **[0026]** Risperidone, 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isossazol-3-il)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabiccio[4.4.0]deca-1,3-dien-5-one ed il suo utilizzo nel trattamento di malattie psicotiche sono descritti nel brevetto U.S. 4,804,663.

[0027] Quetiapine, 2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etossi)etanolo, e la sua attività in test che dimostrano l'utilità nel
25 trattamento della schizofrenia sono descritti nel brevetto U.S. 4,879,288.

Quetiapine viene tipicamente somministrata come suo sale (E)-2-butenedioato (2:1).

[0028] Aripiprazole, 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butossi]-3,4-diidro-1H-chinolin-2-one e la sua utilità nel trattamento della schizofrenia sono descritti nel brevetto U.S. 5,006,528.

[0029] Ziprasidone, 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-one, viene tipicamente somministrato come cloridrato monoidrato. Il composto è descritto nei brevetti U.S. 4,831,031 e 5,312,925. La sua attività in saggi che dimostrano l'utilità nel trattamento della schizofrenia è descritta nel brevetto U.S. 4,831,031.

[0030] Il paziente, come qui utilizzato è preferibilmente un mammifero, pazienti umani essendo specialmente preferiti, sta soffrendo di una malattia mentale trattabile con un medicinale antipsicotico atipico. Stati patologici tipici trattabili con medicinale antipsicotico comprendono, ma non sono limitati a questi, disturbo di forma schizofrenica, disturbo schizoaffettivo, grave disturbo schizoaffettivo con caratteristiche psicotiche, disturbi bipolari I con un singolo episodio maniacale, gravi disturbi bipolari I con caratteristiche psicotiche, disturbi bipolari I che manifestano un episodio più recente misto, gravi disturbi bipolari I con caratteristiche psicotiche, brevi disturbi psicotici, disturbi psicotici NOS, disturbi della personalità paranoidi, disturbi della personalità schizoidi, schizofrenia, disturbi di personalità schizotipici con manifestazioni sedative, ipnotiche o ansiolitiche, disturbi depressivi maggiori con caratteristiche psicotiche, demenza, mania acuta, agitazione psicotica, disturbo unipolare e disturbi psicotici dovuti a condizioni mediche generali specifiche.

[0031] I metodi della presente descrizione riducono l'aumento di peso indotto

da antipsicotici atipici. La quantità del Composto 1, adeguata a compiere questa funzione, è definita come “dose terapeuticamente efficace”. Il programma di dosaggio e le quantità efficaci per questo utilizzo, vale a dire il “regime di dosaggio” dipenderanno da una varietà di fattori, compresi il tipo di
5 medicinale antipsicotico atipico che il paziente sta utilizzando, la quantità di aumento di peso indotto da farmaci atipici che si è già verificato, lo stato fisico, l'età del paziente e simili. Per calcolare il regime di dosaggio per un paziente si prende in considerazione anche la modalità di somministrazione.

[0032] Dosaggi orari giornalieri adatti del Composto 1 qui descritti sono
10 nell'ordine da circa 1,0 mg a circa 50 mg. Desiderabilmente, ogni dosaggio orale contiene da 1,0 a 50 mg, in particolare 1.0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 e 50 milligrammi del Composto 1 vengono somministrati per il trattamento di aumento di peso indotto da farmaci atipici. In una forma di realizzazione preferita, il Composto 1 viene somministrato in un intervallo di dosaggio da
15 circa 3,0 mg a circa 30 mg al giorno, più preferibilmente da circa 3,0 mg a circa 15 mg al giorno, anche più preferibilmente circa 5 mg al giorno. La domanda US 12/727,784, depositata il 19 marzo 2010, descrive l'intervallo di dosaggio terapeutico di morfina sostituite con carbossammide. Il regime di dosaggio può essere regolato per dare la risposta terapeutica ottimale. Il livello di dose
20 specifico per qualsiasi particolare paziente varierà in funzione di una varietà di fattori che comprendono, ma non sono limitati a questi, l'attività del composto specifico impiegato; l'età, il peso corporeo, la salute generale, il sesso e la dieta del paziente; il momento della somministrazione; la velocità di secrezione; la combinazione di farmaci; la gravità della particolare patologia
25 che viene trattata; e la somma forma di somministrazione. Tipicamente i

risultati dell'effetto di dosaggio in vitro forniscono una guida utile sulle dosi appropriate per la somministrazione al paziente. Studi in modelli animali sono anche utili. Queste considerazioni per determinare il livello di dose appropriato sono ben note nella tecnica.

5 **[0033]** Il Composto 1 può essere somministrato in forme orali come compresse, capsule (ciascuna delle quali comprende formulazioni a rilascio sostenuto o a rilascio graduale), pillole, polveri, granuli, elisir, tinture, sospensioni, sciroppi ed emulsioni. La presente invenzione comprende l'utilizzo di formulazioni farmaceutiche orali sia a rilascio rapido, sia a rilascio
10 graduale (si vedano ad esempio i brevetti U.S.: 6,495,166; 5,650,173; 5,654,008 che descrivono formulazioni a rilascio controllato).

[0034] In un'altra forma di realizzazione l'invenzione si riferisce ad una composizione comprendente il Composto 1 e un farmaco antipsicotico scelto preferibilmente da olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole
15 e ziprasidone. In una forma maggiormente preferita l'invenzione si riferisce ad una composizione comprendente il Composto 1 e ad un antipsicotico scelto da olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole e ziprasidone.

[0035] Il Composto 1 può essere somministrato in una miscela con diluenti, eccipienti o vettori farmaceutici (indicati collettivamente nella presente come
20 materiali "vettore") scelti in modo adeguato per la forma di somministrazione intesa, vale a dire compresse orali, capsule, elisir, sciroppi e simili e coerenti con pratiche farmaceutiche convenzionali.

[0036] Ad esempio per la somministrazione orale sotto forma di compresse o capsula, il Composto 1 può essere combinato con un vettore inerte non
25 tossico, farmaceuticamente accettabile come lattosio, amido, saccarosio,

glucosio, zuccheri modificati, amidi modificati, metilcellulosa e suoi derivati, fosfato di calcio, solfato di calcio, mannitolo, sorbitolo e altri zuccheri riducenti e non riducenti, stearato di magnesio, acido stearico, sodio stearil fumarato, gliceril behenato, stearato di calcio e simili. Per la somministrazione
5 orale in forma liquida, i componenti farmacologici possono essere combinati con vettore inerte non tossico, farmaceuticamente accettabile come etanolo, glicerolo, acqua e simili. Inoltre, quando lo si desidera o è necessario, si possono anche incorporare nella miscela leganti, lubrificanti, agenti disintegranti, agenti coloranti e aromatizzanti adatti. Si possono anche
10 aggiungere agenti stabilizzanti come antiossidanti (BHA, BHT, propil gallato, sodio ascorbato, acido citrico) per stabilizzare le forme di dosaggio. Altri componenti adatti comprendono gelatina, dolcificanti, gomme naturali e sintetiche come acacia, gomma adragante o alginati, carbossimetilcellulosa, polietilenglicole, cere e simili. Per una discussione su forme di dosaggio,
15 vettori, additivi, agenti farmaco dinamici eccetera si veda Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, quarta edizione, 1996, 18:480-590.

Definizioni

[0037] I termini "gruppo alifatico" o "alifatico" si riferiscono ad una parte non aromatica che può essere satura (ad esempio legame singolo) o contenere
20 una o più unità di insaturazione, ad esempio legami doppi e/o tripli. Un gruppo alifatico può essere a catena lineare, ramificato o ciclico, contenere carbonio, idrogeno o opzionalmente uno o più eteroatomi e può essere sostituito o non sostituito. In aggiunta a gruppi di idrocarburo alifatico, i gruppi alifatici comprendono ad esempio polialcossilchili, come ad esempio polialchilene
25 glicoli, poliammine e poliimmine. Tali gruppi alifatici possono essere inoltre

sostituiti. Si comprende che i gruppi alifatici possono comprendere alchile, alchile sostituito, alchenile, alchenile sostituito, alchinile, alchinile sostituito e gruppi cicloalchile sostituiti o non sostituiti come qui descritto.

[0038] Il termine "alchile" è inteso per comprendere radicali/gruppi di idrocarburo alifatici a catena ramificata e lineare, sostituiti o non sostituiti, saturi aventi il numero specificato di atomi di carbonio. Gruppi alchile preferiti comprendono da circa 1 a circa 24 atomi di carbonio ("C₁-C₂₄") preferibilmente da circa 7 a circa 24 atomi di carbonio ("C₇-C₂₄"), preferibilmente da circa 8 a circa 24 atomi di carbonio ("C₈-C₂₄"), preferibilmente da circa 9 a circa 24 atomi di carbonio ("C₉-C₂₄"). Altri gruppi alchile preferiti comprendono da circa 1 a circa 8 atomi di carbonio ("C₁-C₈") come da circa 1 a circa 6 atomi di carbonio ("C₁-C₆") o come da circa 1 a circa 3 atomi di carbonio ("C₁-C₃"). Esempi di radicali C₁-C₆ alchile comprendono, ma non sono limitati a questi, radicali metile, etile, propile, isopropile, *n*-butile, *terz*-butile, *n*-pentile, neopentile e *n*-esile.

[0039] Il termine "alchenile" si riferisce a radicali lineari o ramificati aventi almeno un doppio legame carbonio-carbonio. I radicali contengono preferibilmente da circa due a circa ventiquattro atomi di carbonio ("C₂-C₂₄") preferibilmente da circa 7 a circa 24 atomi di carbonio ("C₇-C₂₄"), preferibilmente da circa 8 a circa 24 atomi di carbonio ("C₈-C₂₄") e preferibilmente da circa 9 a circa 24 atomi di carbonio ("C₉-C₂₄"). Altri radicali alchenile preferiti sono radicali "alchenile inferiore" aventi da due a circa dieci atomi di carbonio ("C₂-C₁₀") come etenile, allile, propenile, butenile e 4-metilbutenile. Radicali alchenile inferiori preferiti comprendono da 2 a circa 6 atomi di carbonio ("C₂-C₆"). I termini "alchenile" e "alchenile inferiore",

comprendono radicali aventi orientamenti "cis" e "trans" o in alternativa orientamenti "E" e "Z".

[0040] Il termine "alcossile" si riferisce a radicali contenenti ossi lineari o ramificati aventi ciascuno porzioni alchile da uno a circa ventiquattro atomi di carbonio o preferibilmente da uno a circa dodici atomi di carbonio. Radicali alcossile più preferiti sono radicali "alcossile inferiore" aventi da uno a circa dieci atomi di carbonio e more più preferibilmente aventi da uno a circa otto atomi di carbonio. Esempi di tali radicali comprendono metossi, etossi, propossi, butossi e terz-butossi.

[0041] I termini "eterociclile", "eterociclo" "eterociclico" o "eterociclo" si riferiscono a radicali a forma di anello, contenenti eteroatomi, saturi, parzialmente insaturi e insaturi che possono essere chiamati anche in modo corrispondente "eterociclile", "eterocicloalchenile" e "eteroarile", dove gli eteroatomi possono essere scelti da azoto, zolfo e ossigeno. Esempi di radicali eterociclile saturi comprendono un gruppo eteromonociclico saturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 4 atomi di azoto (ad esempio pirrolidinile, imidazolidinile, piperidino, piperazinile, eccetera); un gruppo eteromonociclico saturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 2 atomi di ossigeno e da 1 a 3 atomi di azoto (ad esempio morfolinile, eccetera); un gruppo eteromonociclico saturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 2 atomi di zolfo e da 1 a 3 atomi di azoto (ad esempio, tiazolidinile, eccetera). Esempi di radicali eterociclile parzialmente insaturi comprendono diidrotiofene, diidropirano, diidrofurano e diidrotiazolo. Radicali eterociclile possono comprendere un azoto pentavalente come in radicali tetrazolio e piridinio. Il termine "eterocicle" comprende anche radicali dove i radicali eterociclile sono fusi con radicali arile o cicloalchile. Esempi di

tali radicali biciclici fusi comprendono benzofurano, benzotiofene e simili.

[0042] Il termine "eteroarile" si riferisce a radicali eterocicliche aromatici insaturi.

Esempi di radicali eteroarile comprendono un gruppo eteromonociclico insaturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 4 atomi di azoto, ad esempio,

5 pirrolile, pirrolinile, imidazolile, pirazolile, piridile, pirimidile, pirazinile, piridazinile, triazolile (ad esempio, 4H-1,2,4-triazolile, 1H-1,2,3-triazolile, 2H-1,2,3-triazolile, eccetera) tetrazolile (ad esempio 1H-tetrazolile, 2H-tetrazolile, eccetera), eccetera; un gruppo eterocicliche condensato insaturo contenente da

1 a 5 atomi di azoto, ad esempio, indolile, isoindolile, indolizinile,

10 benzimidazolile, chinolile, isochinolile, indazolile, benzotriazolile, tetrazolopiridazinile (ad esempio, tetrazolo[1,5-b]piridazinile, eccetera), eccetera; un gruppo eteromonociclico insaturo a 3-6 elementi contenente un

atomo di ossigeno, ad esempio piranile, furile, eccetera; un gruppo

eteromonociclico insaturo a 3-6 elementi contenente un atomo di zolfo, ad

15 esempio, tienile, eccetera; un gruppo eteromonociclico insaturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 2 atomi di ossigeno e da 1 a 3 atomi di azoto, ad esempio,

ossazolile, isossazolile, ossadiazolile (ad esempio, 1,2,4-ossadiazolile, 1,3,4-ossadiazolile, 1,2,5-ossadiazolile, eccetera) eccetera; un gruppo eterocicliche

condensato insaturo contenente da 1 a 2 atomi di ossigeno e da 1 a 3 atomi

20 di azoto (ad esempio benzossazolile, benzossadiazolile, eccetera); un gruppo eteromonociclico insaturo a 3-6 elementi contenente da 1 a 2 atomi di zolfo e

da 1 a 3 atomi di azoto, ad esempio, tiazolile, tiadiazolile (ad esempio, 1,2,4-

tiadiazolile, 1,3,4-tiadiazolile, 1,2,5-tiadiazolile, eccetera) eccetera; un gruppo eterocicliche condensato insaturo contenente da 1 a 2 atomi di zolfo e da 1 a 3

25 atomi di azoto (ad esempio, benzotiazolile, benzotiadiazolile, eccetera) e

simili.

[0043] Il termine "arile", da solo o in combinazione, indica un sistema aromatico carbociclico contenente uno, due o tre anelli in cui tali anelli possono essere attaccati insieme in modo pendente o possono essere fusi. Il termine "arile" comprende radicali aromatici come fenile, naftile, tetraidronaftile, indano e bifenile.

[0044] Il termine "idrossialchile" come utilizzato nella presente si riferisce ad un sostituente alchile come definito nella presente in cui uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti con un gruppo -OH.

[0045] Per semplicità, parti chimiche che sono definite e indicate in tutto il testo possono essere parti chimiche univalenti (ad esempio, alchile, arile, eccetera) o parti multivalenti nelle circostanze strutturali appropriate chiare agli esperti nella tecnica. Ad esempio, una parte "alchile" può essere riferita ad un radicale monovalente (ad esempio $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) o in altri casi una parte di collegamento bivalente può essere "alchile", nel qual caso gli esperti nella tecnica comprenderanno che l'alchile è un radicale bivalente (ad esempio, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), che è equivalente al termine "alchilene". In modo simile, in circostanze in cui sono richieste parti bivalenti e si afferma che siano "alcossile", "alchilammino", "arilossi", "alchiltio", "arile", "eteroarile", "eterociclico", "alchile" "alchenile", "alchinile", "alifatico" o "cicloalchile", gli esperti nella tecnica comprenderanno che i termini "alcossile", "alchilammino", "arilossi", "alchiltio", "arile", "eteroarile", "eterociclico", "alchile" "alchenile", "alchinile", "alifatico" o "cicloalchile" fanno riferimento ad una corrispondente parte bivalente.

L'invenzione è ulteriormente illustrata dai seguenti esempi non imitativi.

ESEMPIO 1: Valutazione di Composto 1 sull'aumento di peso legato a

Olanzapine in ratti femmina

[0046] Per determinare se il Composto 1 potrebbe ridurre l'aumento di peso associato ad antipsicotici, si sono utilizzati quattro gruppi di ratti femmine (n = 8/gruppo) per questo studio: 1) soltanto olanzapine; 2) olanzapine e naltrexone; 3) olanzapine e Composto 1; e 4) controllo con veicolo. I ratti sono stati assegnati ai gruppi di trattamento utilizzando un design a blocchi random basato sul peso corporeo iniziale. Al gruppo di olanzapine si è somministrato PO due volte al giorno (6 ore tra le dosi) ad una dose di 1 mg/kg (in 1% di metilcellulosa, per 10 giorni consecutivi). Naltrexone e Composto 1 sono stati somministrati entrambi a dosi di 2 mg/kg (SC) in concomitanza con la somministrazione pomeridiana di olanzapine. Vi è stato un effetto di trattamento ($F_{(3,28)} = 9,7$, $p < 0,001$), giorno ($F_{(3,9)} = 359,8$, $p < 0,001$) e un'interazione di trattamento x giorno ($F_{(27, 252)} = 10,2$, $p < 0,001$) sul peso corporeo. Mentre tutti i ratti hanno acquisito peso durante lo studio, la somministrazione di sola olanzapine ha provocato gli incrementi più elevati di aumento di peso e l'aumento incrementato è stato evidente a partire dal giorno 5. La contemporanea somministrazione di naltrexone con olanzapine non ha influenzato l'aumento di peso indotto dalla olanzapine. Al contrario, l'aumento di peso in ratti che hanno ricevuto Composto 1 era simile a quello in ratti di controllo con veicolo, il che dimostra la capacità di Composto 1 di bloccare l'aumento di peso indotto da olanzapine (**Figura 1**).

ESEMPIO 2: Valutazione del Composto 1 e Naltrexone sui livelli di grelina in circolazione

[0047] La ricerca recente ha riportato che l'ormone intestinale grelina svolge un ruolo nella regolazione dell'appetito bersagliando il cervello per favorire



l'assunzione di cibo e la adiposità (Chaudhri O, et al., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 luglio 2006; 361(1471):1187-209; Abizaid A, et al., *J. of Clin. Invest.* 116:3229-3239). È anche noto in letteratura che la olanzapine aumento dei livelli di grelina in circolazione. Per determinare se Composto 1 e naltrexone abbiano qualche effetto sui livelli di grelina in circolazione, a ratti consci, senza restrizioni (modello a basso stress) si sono somministrati Composto 1 e naltrexone (10 mg/kg, PO). Campioni di sangue sono stati raccolti e analizzati mediante bioanalitica in merito ai livelli di grelina in circolazione a 0, 15, 30, 60 e 120 minuti dopo la somministrazione. I risultati hanno indicato che naltrexone aveva livelli di grelina in circolazione significativamente più elevati rispetto al Composto 1 due ore dopo la somministrazione (**Figura 2**).

ESEMPIO 3: Valutazioni di variazioni legate a Olanzapine in primati non umani
[0048] L'obiettivo dello studio era di valutare se variazioni nel peso corporeo possano essere valutate in scimmie cinomolgo femmine dopo trattamento orale due volte al giorno (sonda gastrica) con olanzapine e, se si sono osservati cambiamenti, una co-somministrazione intramuscolare una volta al giorno di Composto 1 può mitigare o attenuare qualsiasi di questi cambiamenti. Osservazioni cliniche e aumento di peso sono stati valutati su un periodo di trattamento di 28 giorni.

[0049] Tre gruppi di scimmie cinomolgo femmine tardo-adolescenti (n = 5/gruppo; 4,04 in scimmie cinomolgo femmine dopo 120 minuti solo admolanzapine; e 3) olanzapine con Composto 1. Cominciando due settimane prima dello studio, alle scimmie è stato dato accesso *ad libitum* ad una dieta altamente appetitosa, altamente calorica. Il giorno prima dell'inizio del

trattamento le scimmie sono state pensate e assegnate a gruppi utilizzando un design a blocchi randomizzato basato sul peso corporeo (BW); il BW medio di tre gruppi era $3,1 \pm 0,08$ kg il giorno della randomizzazione. Inoltre si sono effettuate scansioni CT di base di tutto il corpo il giorno prima dell'inizio dei
5 trattamenti. Le scimmie che hanno ricevuto olanzapine sono state dosate due volte al giorno (6 ore tra le dosi) per 28 giorni. La dose iniziale di olanzapine era di 1 mg/kg (PO, in 1% metilcellulosa) ed è aumentata ogni 3 giorni ad una dose giornaliera di 6 mg/kg a partire dal giorno 10. Per il gruppo 3, Composto 1 (0,4 mg/kg, IM) è stato somministrato al mattino immediatamente dopo la
10 somministrazione di olanzapine. I pesi sono stati registrati ogni 3 giorni e il giorno 28 si sono raccolti campioni di sangue per l'analisi della chimica del siero. Si è condotta una seconda scansione CT il giorno 29.

[0050] I risultati hanno indicato che i BW erano relativamente costanti per due mesi prima dell'inizio di alimentazione *ad libitum*. Le scimmie trattate con
15 veicolo hanno acquisito una media di 0,28 kg (9% del giorno 0 BW) nel corso dello studio di 28 giorni. Questo aumento è stato attribuito all'alimentazione *ad libitum* della dieta altamente appetitosa. Per lo stesso periodo di 28 giorni, le scimmie trattate con olanzapine hanno acquisito una media di 0,46 kg (15% dal giorno 0 BW). Questo marcato incremento di aumento di peso medio è
20 stato condotto da 3 delle 5 scimmie che hanno acquisito tra il 19,8 e il 37,8% del loro peso corporeo iniziale. Si è osservato un accrescimento di tessuto adiposo in tutte le scimmie rispetto ai valori di controllo di base. Tuttavia, scimmie nel gruppo di olanzapine hanno acquisito relativamente più tessuto adiposo rispetto al gruppo con veicolo. Inoltre vi era una differenza nella
25 collocazione della deposizione del tessuto adiposo con il gruppo di olanzapine

che mostrava più accrescimento di grasso addominale (**Figura 5**). Le concentrazioni di trigliceridi (TG) e LDL erano più elevate in animali trattati con olanzapine (rispettivamente 86,6 e 105,8 mg/dl) rispetto al gruppo con veicolo (rispettivamente 62 e 87,8 mg/dl) (**Figura 6**). Nelle scimmie trattate con olanzapine e Composto 1, l'aumento medio di BW nel corso dei 28 giorni era soltanto di 0,08 kg (2,6% dal giorno 0 BW). Mentre questi animali hanno acquisito tessuto adiposo, il grado e la distribuzione di grasso erano simili a quelli osservati nel gruppo con veicolo e inferiori a quelli del gruppo con olanzapine soltanto. Infine, la co-somministrazione di Composto 1 preveniva elevazioni indotte da olanzapine nelle concentrazioni di TG e LDL.

[0051] Sulla base di questi dati, il trattamento di primati non umani con olanzapine per 28 giorni ha prodotto come risultato variazioni di peso qualitative, aumento del tessuto adiposo, TG e LDL simili a quelli riportati nei pazienti. Inoltre, variazioni indotte da OLZ sono state mitigate dalla co-somministrazione di Composto 1 (**Figure 3 e 4**).

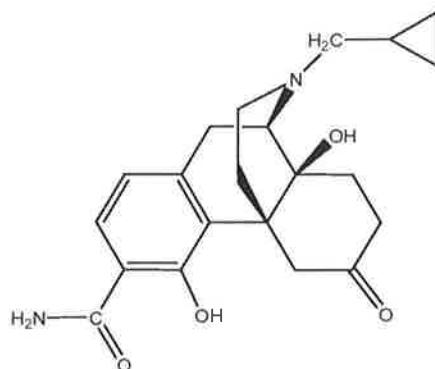
[0052] A meno che definito altrimenti, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati nella presente sono accordati al significato comunemente noto ad un esperto ordinario nella tecnica.

[0053] Mentre la presente invenzione è stata mostrata in particolare e descritta con riferimento a sue forme di realizzazione preferite, gli esperti nella tecnica comprenderanno che si possono effettuare varie variazioni nella forma e nei dettagli al suo interno senza allontanarsi dalla portata dell'invenzione compresa dalle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto avente la struttura:

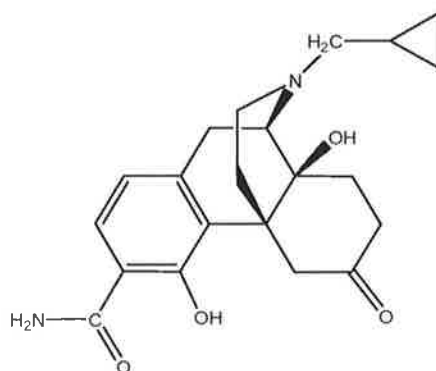
5



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso in un metodo di
10 riduzione dell'aumento di peso indotto da antipsicotici.

2. Una composizione comprendente un antipsicotico atipico e un
composto avente la struttura:

15



20 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

3. La composizione della rivendicazione 2, in cui l'antipsicotico atipico è
selezionato da olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole,
ziprasidone, e loro sali farmaceuticamente accettabili.

4. La composizione delle rivendicazioni 2 o 3, in cui la composizione è
25 nella forma di una compressa orale.

5. Il composto per l'uso della rivendicazione 1, in cui l'aumento di peso è indotto da somministrazione di un antipsicotico atipico.
6. Il composto per l'uso della rivendicazione 5, in cui l'antipsicotico atipico è selezionato dal gruppo consistente di: olanzapine, clozapine, risperidone, 5
quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, e loro sali farmaceuticamente accettabili.
7. Il composto per l'uso della rivendicazione 6, in cui l'antipsicotico atipico viene utilizzato nel trattamento di schizofrenia, disturbo bipolare, demenza, mania acuta, depressione maggiore e agitazione psicotica.
8. Il composto per l'uso di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 5 a 7, 10
in cui detto composto viene somministrato in una dose giornaliera da circa 3 a circa 30 mg/giorno.
9. Il composto per l'uso della rivendicazione 8, in cui detto composto viene somministrato in una dose giornaliera da circa 3 a circa 15 mg/giorno.
10. Il composto per l'uso della rivendicazione 9, in cui la dose giornaliera è 15
di circa 5 mg/giorno.
11. Il composto per l'uso della rivendicazione 9 o 10, in cui detta dose giornaliera viene somministrata per via orale.
12. Il composto per l'uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 11, in cui il paziente ha acquisito circa il 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% o 20% di peso 20
corporeo in un periodo di una settimana dall'inizio di detto trattamento con antipsicotici atipici, entro un periodo di una settimana mentre subiva detto trattamento con antipsicotici atipici, entro un periodo di tempo di un mese dall'inizio di detto trattamento con antipsicotici atipici o entro un periodo di un mese mentre subiva detto trattamento con antipsicotici atipici.
- 25 13. Il composto per l'uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 11, in

cui il paziente ha acquisito circa il 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% o 20% di peso corporeo entro un periodo di una settimana immediatamente prima dell'inizio della somministrazione di detto composto o entro un periodo di un mese immediatamente prima dell'inizio della somministrazione di detto composto.

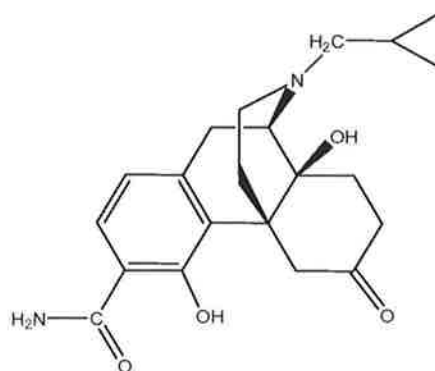
5 14. Il composto per l'uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 11, in cui il paziente entro un anno di trattamento con antipsicotici atipici ha acquisito circa il 5%, 10%, 15% o 20% di peso corporeo.

15. Il composto per l'uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 11, in cui detto composto viene somministrato prima del dosaggio giornaliero dell'antipsicotico atipico o in cui detto composto viene somministrato dopo il
10 dosaggio giornaliero di antipsicotico atipico.

16. Il composto per l'uso della rivendicazione 1, in cui detto composto viene somministrato al paziente prima dell'insorgere dell'aumento di peso indotto da antipsicotici o in cui viene somministrato all'inizio del trattamento del paziente
15 con antipsicotici atipici.

17. Un composto avente la struttura:

20



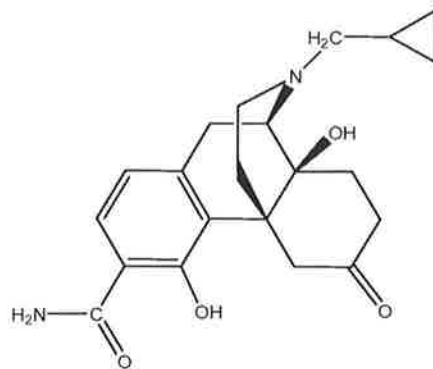
25

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di repressione dell'assunzione di cibo o un metodo di abbassamento di livelli di grelina in cui l'aumentato appetito o gli aumentati livelli di grelina sono indotti

dalla somministrazione di un antipsicotico atipico.

18. Un composto avente la struttura:

5



10

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di abbassamento di livelli di grelina nel tratto gastrointestinale.

19. Un composto per l'uso delle rivendicazioni 17 o 18, in cui detto composto viene somministrato in una dose giornaliera da circa 3 a circa 30 mg/giorno, preferibilmente in un dose giornaliera da circa 3 a circa 15/mg al giorno.

15

20. Il composto per l'uso della rivendicazione 19, in cui la dose giornaliera è di circa 5 mg/giorno.

Si certifica la conformità della traduzione al testo originale.

20 Il Mandatario.

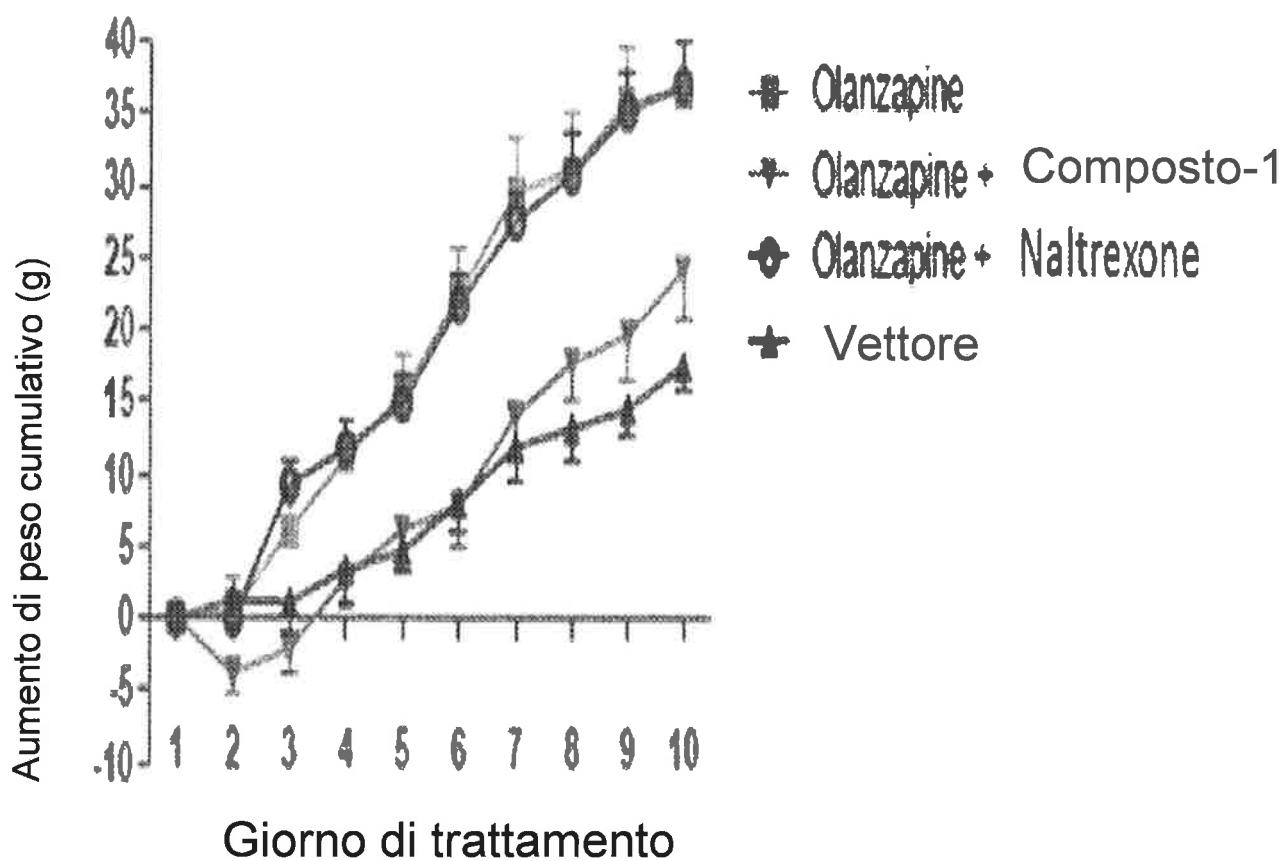



Figura 1


 Ing. Antonio Maroscia - CPI048-BM

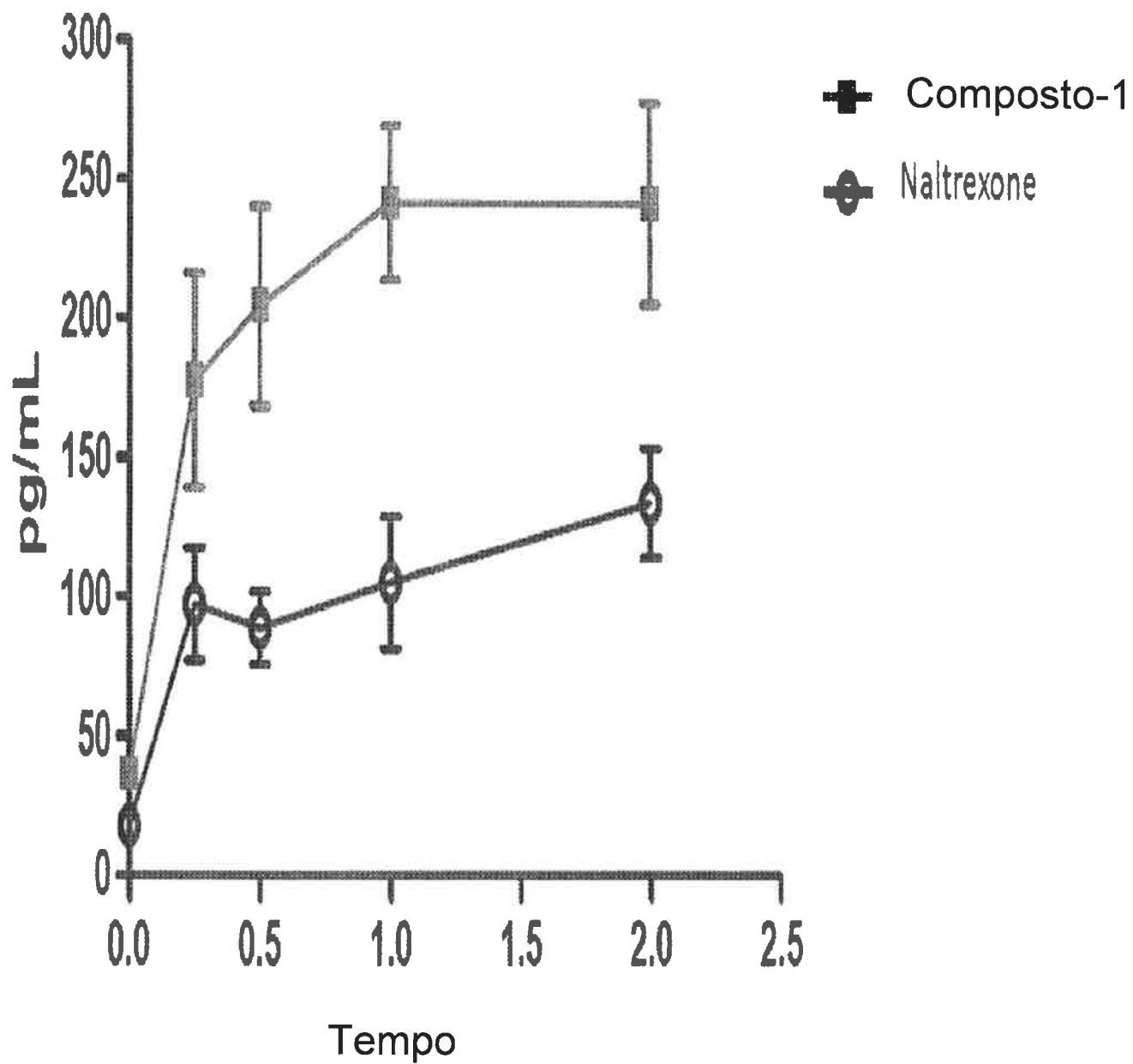
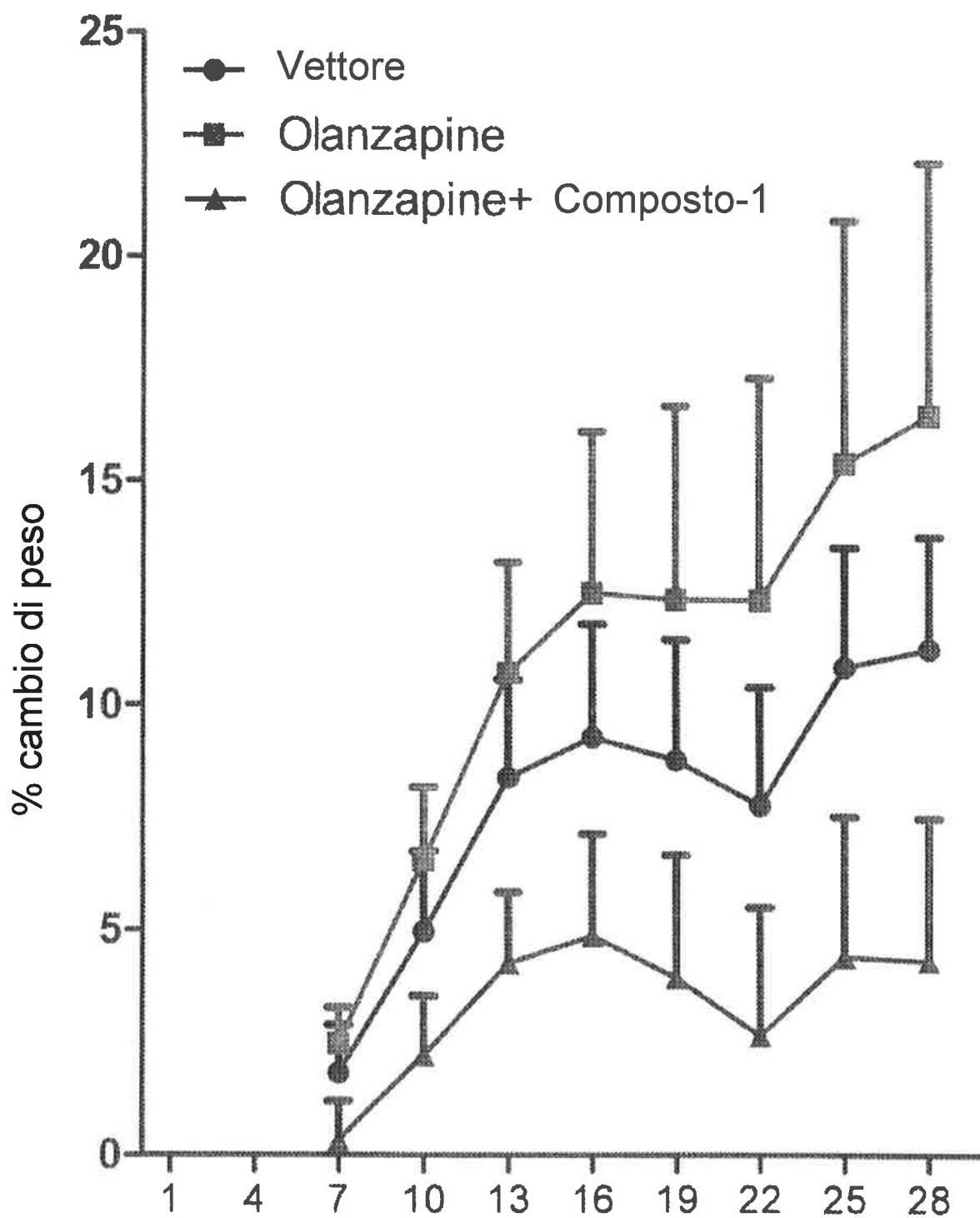


Figura 2



Giorno

Figura 3

Ing. Antonio Maroscia -CPI048-BM

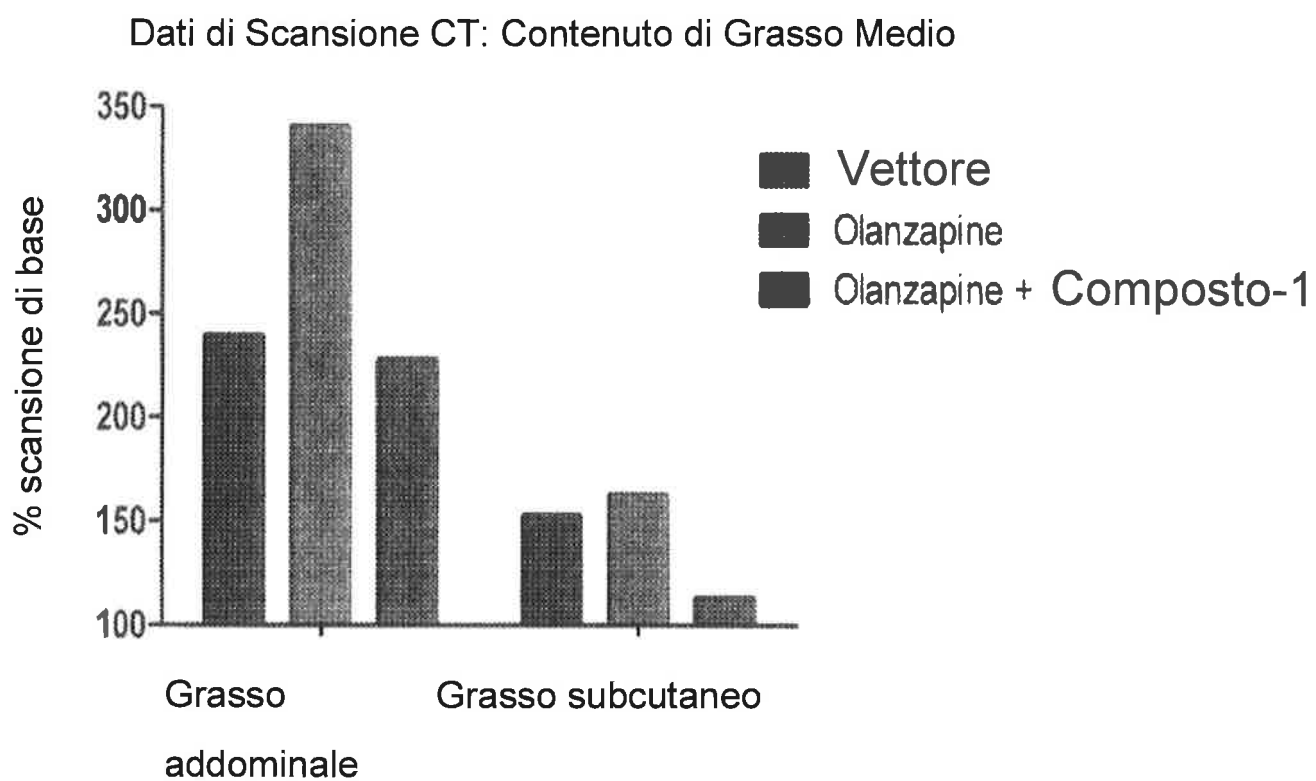


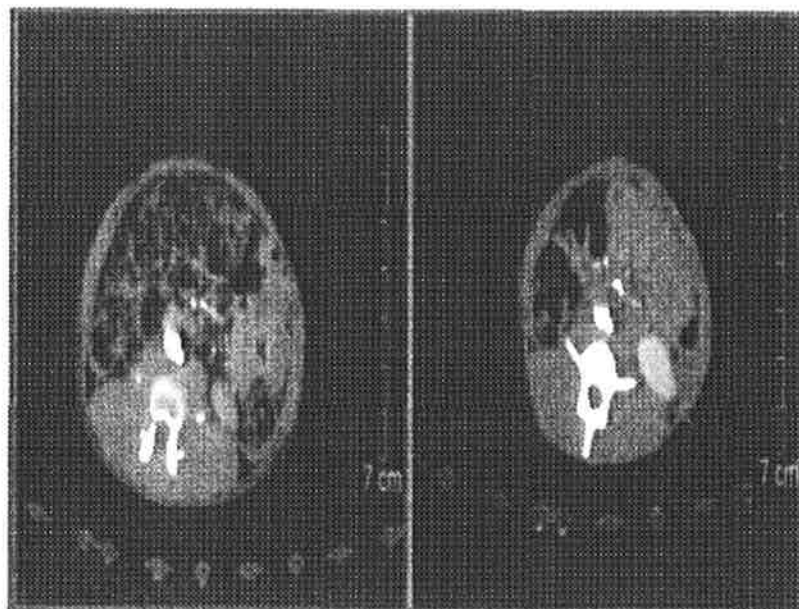
Figura 4

Ing. Antonio Maroscia -CPI048-BM

(a) Olanzapine

Giorno 28

Base



(b) Olanzapine + Composto 1

Giorno 28

Base

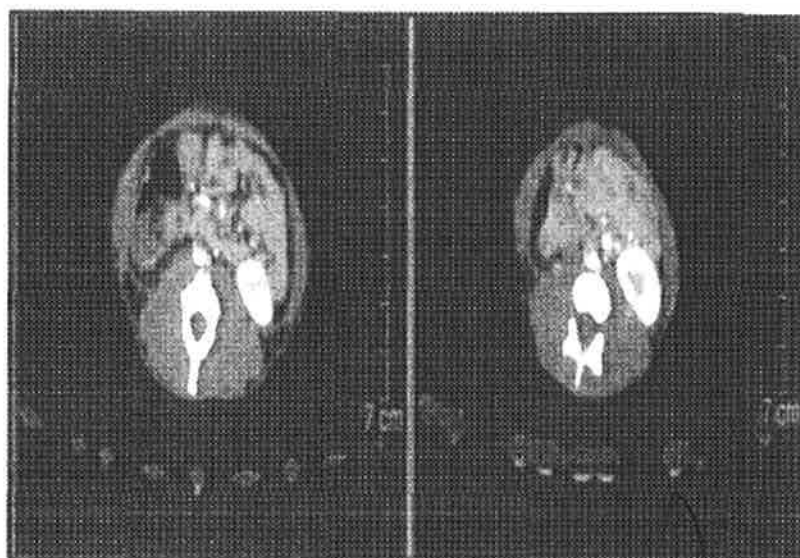
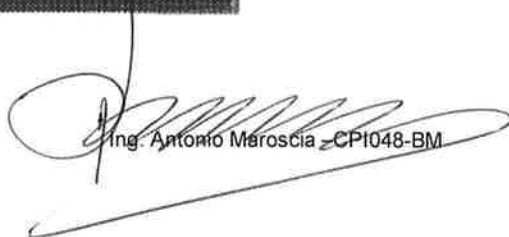


Figura 5


Ing. Antonio Meroscia - CPI048-BM

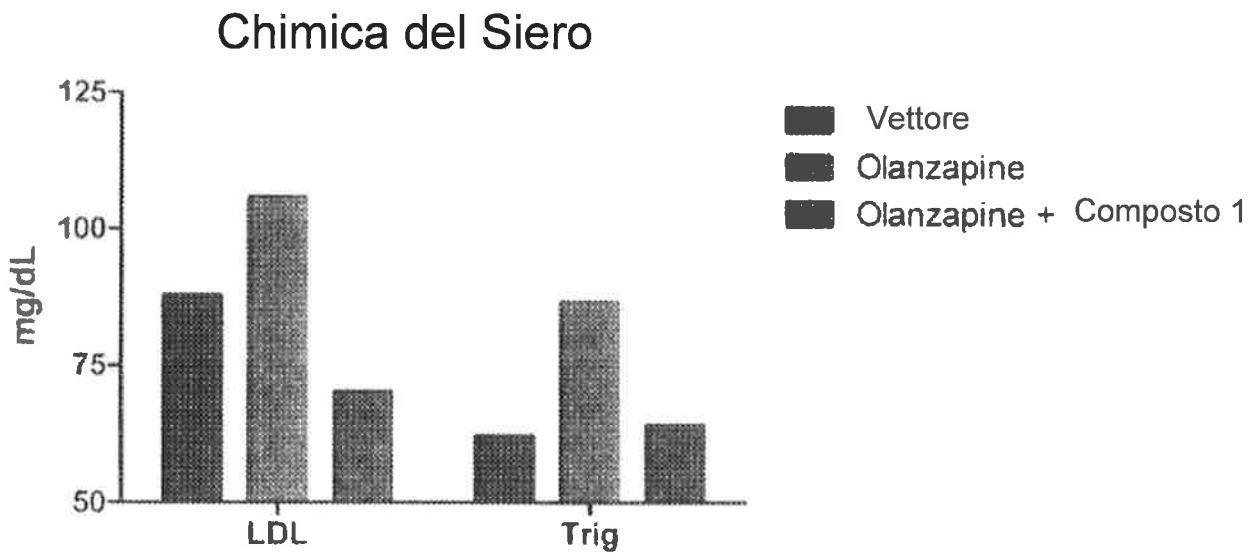


Figura 6

Ing. Antonio Maroscia - CPI048-BM