

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N. 3135286 DAL TITOLO:  
"METODI DI UTILIZZO DI DERIVATI DI AMMIDE CICLICA PER  
TRATTARE SCHIZOFRENIA E RELATIVI SINTOMI"

\*\*\* \*\*

DESCRIZIONE

**STATO DELL'ARTE**

Il disturbo mentale schizofrenia influenza drammaticamente la salute e il benessere degli individui che ne soffrono. Gli individui con schizofrenia possono soffrire di una miriade di sintomi e possono necessitare di cura assistenziale significativa e terapia farmacologica e/o comportamentale continua, portando a costi sociali ed economici sostanziali, anche in assenza di ospedalizzazione o istituzionalizzazione.

I sintomi della schizofrenia sono divisi in due classi generali: sintomi positivi e sintomi negativi.

I sintomi positivi implicano generalmente l'esperienza di qualcosa nella coscienza che normalmente non dovrebbe essere presente. Per esempio, le allucinazioni e le illusioni rappresentano percezioni o convinzioni che normalmente non dovrebbero essere sperimentate. Oltre alle allucinazioni e alle illusioni, pazienti con schizofrenia spesso hanno disturbi marcati nel processo logico dei loro pensieri. Nello specifico, i processi di riflessione psicotici sono caratteristicamente allentati, disorganizzati, illogici o bizzarri. Questi disturbi nel processo di riflessione producono spesso modelli di comportamento osservabili che sono anche disorganizzati e bizzarri. I

gravi disturbi del contenuto e del processo di pensiero che comprendono i sintomi positivi sono spesso le caratteristiche più riconoscibili e sorprendenti della schizofrenia.

Oltre ai sintomi positivi, è stato notato che i pazienti con schizofrenia mostrano deficit importanti nella motivazione e nella spontaneità. Questi sintomi sono indicati come sintomi negativi.

Sebbene i sintomi positivi rappresentino la presenza di qualcosa di non normalmente sperimentato, i sintomi negativi riflettono l'assenza di pensieri e comportamenti che altrimenti ci si aspetterebbe e quindi riflettono una diminuzione o perdita della funzione normale o la perdita o assenza di comportamenti normali. I sintomi negativi della schizofrenia includono, ad esempio, appiattimento o attenuazione affettiva, pensieri concreti, anedonia (l'incapacità di provare piacere), scarsa motivazione, spontaneità e iniziativa. L'inflessibilità o la rigidità del pensiero rappresenta una compromissione della capacità di pensare astrattamente. L'ottundimento dell'affetto si riferisce a una riduzione generale della capacità di esprimere emozioni. Il fallimento motivazionale e l'incapacità di avviare attività rappresentano una fonte importante di disabilità a lungo termine nella schizofrenia. L'anedonia riflette un deficit nella capacità di provare piacere e di reagire in modo appropriato a situazioni piacevoli.

I sintomi positivi come le allucinazioni sono responsabili di gran parte del disagio acuto associato alla schizofrenia. I sintomi negativi sembrano essere responsabili di gran parte della disabilità cronica e a

lungo termine associata al disturbo. I trattamenti attuali per la schizofrenia hanno mostrato un beneficio limitato nel trattamento dei sintomi negativi.

I sintomi negativi della schizofrenia possono essere ulteriormente suddivisi in sintomi negativi primari e secondari. I sintomi negativi primari non includono sintomi che sono meglio spiegati da effetti collaterali dei farmaci, depressione post-psicotica o demoralizzazione. Piuttosto, esempi di sintomi negativi primari includono: appiattimento affettivo (per esempio immobilità emotiva, mancanza di reattività, scarso contatto visivo e movimento corporeo limitato); alogia (è qui che il paziente mostra povertà di linguaggio e di solito si manifesta con il paziente che risponde brevemente durante la conversazione); avolizione (l'incapacità di avviare e persistere in attività mirate); anedonia (perdita di interesse o di piacere); disforia (depressione, ansia e rabbia); disturbi del ritmo del sonno (sonno durante il giorno, irrequietezza/attività notturna); attività psicomotoria anormale (eccitazione, dondolio, immobilità apatica); e mancanza di discernimento.

Sintomi secondari negativi, alcuni dei quali si verificano in associazione a sintomi positivi e/o effetti collaterali dei medicinali, includono per esempio, disturbi del movimento quali sintomi extrapiramidali, acatisia e tardive discinesia e demoralizzazione.

Rimane la necessità di identificare medicinali e metodi per uso nel trattamento di sintomi negativi della schizofrenia, e inoltre,

composizioni e metodi di trattamento che migliorano l'efficacia delle terapie esistenti.

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

I siti leganti/del recettore sigma del cervello sono bersagli importanti per lo sviluppo di farmaci antipsicotici che sono privi degli effetti collaterali dei tradizionali farmaci antipsicotici, oppure hanno effetti collaterali ridotti di farmaci antipsicotici tradizionali aventi attività antagonista sul recettore D2 della dopamina (si veda, ad esempio, J. M. Walker et al., *Pharmacological Reviews*, 42:355-402, 1990).

Il sito legante di sigma 1 è stato caratterizzato per avere elevata affinità per aloperidolo, di-o-tolilguanidina (DTG) e (+)-benzomorfanici come (+)-pentazocina. Il sito legante di sigma 2 è stato caratterizzato per avere elevata affinità per aloperidolo e DTG, ma ha bassa affinità per (+)-benzomorfanici.

I ligandi di sigma 1 possono agire sul tratto gastrointestinale. Il sito di sigma 1 può mediare la soppressione della risposta del recettore dell'acetilcolina muscarino-simile/fosfoinositide mediante i ligandi di sigma. Il sito legante di sigma 1 è presente non solo nel cervello, ma sulle cellule spleniche (Y. Lin et al., *J. Neuroimmunol.*, 58: 143-154, 1995), e tali ligandi di sigma possono sopprimere il sistema immunitario (H. H. Garza et al., *J. Immunol.*, 151:4672-4680, 1993).

Il sito legante di sigma 2 è abbondante nel fegato (A. E. Bruce et al., *Neurosci. Abstr.*, 16:370, 1990), nei reni (W. D. Bowen et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18:456), e nel cuore (M. Dumont e S. Lemaire, *Eur. J.*

Pharmacol., 209:245, 248, 1991). Il sito legante di sigma 2 nel cervello si trova nell'ipotalamo, nel cervelletto, nei pons medulla e nel medulla oblongata. Nell'ippocampo, nel lobo frontale e nel lobo occipitale nel cervello di ratto, è più abbondante rispetto al sito legante di sigma 1. Nei sinaptosomi dell'ippocampo di porcellino d'India, vi è un sito legante di sigma 2 che è marcato selettivamente con [<sup>3</sup>H] BIMU (D. W. Bonhaus et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 267:961-970, 1993). La relazione tra il sito legante di sigma 2 e la corteccia nonché il sistema limbico supporta l'utilità dei composti usati per il trattamento di malattie mentali (D. C. Mash e C. P. Zabetian, Synapse, 12:195-205, 1992). Si è ritenuto che il sito legante di sigma 2 sia coinvolto nelle funzioni di motilità, in particolare distonia, tuttavia, nessuna evidenza che dimostri tale azione è stata trovata nei modelli di primate di disturbi funzionali del tratto di extrapiramidale (L. T. Meltzer et al., Neuropharmacology, 31:961-967, 1992).

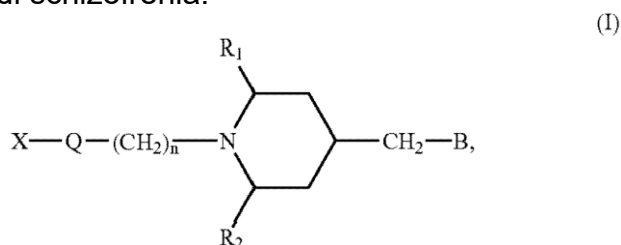
L'aloiperidolo, un agente antipsicotico dopaminergico clinicamente efficace, mostra elevata affinità per entrambi i sottotipi di sigma 1 e 2. Tuttavia, un metabolita ridotto di aloiperidolo che agisce sul sistema nervoso centrale ha affinità e selettività più elevate per il recettore sigma 2 rispetto alla dopamina D2, rispetto all'aloiperidolo (J. C. Jaen et al., J. Med. Chem., 36:3929-3936, 1993).

Il brevetto U.S. 7,166,617 divulga derivati di ammido ciclica aventi elevata affinità per il sito legante di sigma 2. Alcuni composti divulgati in questo brevetto hanno anche elevata affinità per il sito legante

il ligando di sigma e bassa costante di inibizione  $K_i$  per sigma 1 e/o sigma 2, nonché profili di legame selettivi completamente differenti da quelli di composti noti convenzionali. Tali composti possono essere utili per il trattamento di malattie che possono essere trattate terapeutamente e/o preventivamente mediante la funzione di controllo nervoso dei ligandi di sigma. Tuttavia, le proprietà e caratteristiche di derivati specifici non sono state divulgate nel brevetto U.S. 7,166,617. L'equivalente europeo di questo brevetto è EP 1260512.

P. F. Buckley et al. (*Acta Psych. Scand.*, vol. 115, n. 2, 93-100, 2007) è una revisione che riporta l'uso di antipsicotici di seconda generazione per il trattamento di sintomi negativi di schizofrenia. Stephen R. Marder et al. (*Schizophrenia research*, vol. 61, no. 2-3, 123-136, 2003) divulga l'uso di aripiprazolo nel trattamento di schizofrenia.

Nella presente divulgazione, è stato mostrato che i composti di formula I hanno proprietà utili per trattare schizofrenia e/o uno o più sintomi di schizofrenia. In un aspetto, è stato mostrato che i composti di formula sono utili per trattare uno o più sintomi negativi di schizofrenia. La divulgazione fornisce pertanto composizioni per il trattamento di vari aspetti di schizofrenia.



Qualsiasi riferimento nella descrizione ai metodi di trattamento, si riferisce ai composti, composizioni farmaceutiche e medicinali della

presente invenzione per uso in un metodo per il trattamento dell'organismo umano (o animale) mediante terapia (o per la diagnosi).

Come usato qui, il termine "schizofrenia" copre lo spettro completo dei disturbi schizofrenici noti al tecnico del ramo. Questi includono, senza esservi limitati, i seguenti: schizofrenia catatonica, disorganizzata, paranoide, residua e indifferenziata; disturbo schizofreniforme e disturbo schizoaffettivo.

Il termine "recettore", come usato qui, indica un recettore del tipo che si lega alla membrana, nonché altri siti di legame. Per esempio, è nota l'esistenza di almeno due sottotipi di recettori sigma, cioè, sigma 1 e sigma 2, ed è stata proposta la classificazione dei siti leganti di sigma (R. Quirion et al., TIPS, 13:85-86, 1992).

Il termine "soggetto" si riferisce a qualsiasi animale, inclusi mammiferi, come, ma non limitati a, esseri umani, topi, ratti, altri roditori, conigli, cani, gatti, maiali, bovini, pecore, cavalli o primati.

Il termine "trattamento" (e i termini corrispondenti "trattare" e "trattamento") include trattamento palliativo, riparativo e preventivo ("profilattico") di un soggetto. L'espressione "trattamento palliativo" si riferisce al trattamento che allevia o riduce l'effetto o l'intensità di una condizione in un soggetto senza curare la condizione. L'espressione "trattamento preventivo" (e l'espressione corrispondente "trattamento profilattico") si riferisce al trattamento che previene la comparsa di una condizione in un soggetto. L'espressione "trattamento riparativo" ("curativo") si riferisce al trattamento che arresta la progressione di,

riduce le manifestazioni patologiche di, o elimina interamente una condizione in un soggetto. Il trattamento può essere effettuato con una quantità terapeuticamente efficace di composto, sale o composizione che induce la risposta biologica o medica di un tessuto, sistema o soggetto che viene ricercato da un individuo come un ricercatore, medico, veterinario o clinico.

"PANSS" si riferisce alla scala della sindrome positiva e negativa.

"BACS" si riferisce alla breve valutazione della cognizione nel test per la schizofrenia.

"HAMD" si riferisce alla scala di valutazione della depressione di Hamilton.

"HAMA" si riferisce alla scala dell'ansia di Hamilton.

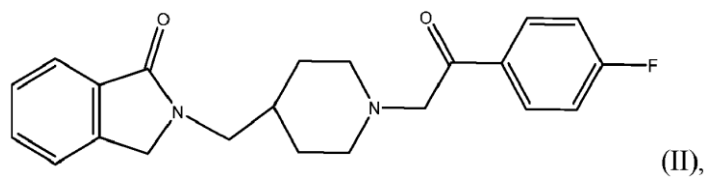
"ADAS COG" si riferisce alla scala di valutazione per la malattia di Alzheimer - sottoscala cognitiva e test.

"MADRS" si riferisce alla scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg.

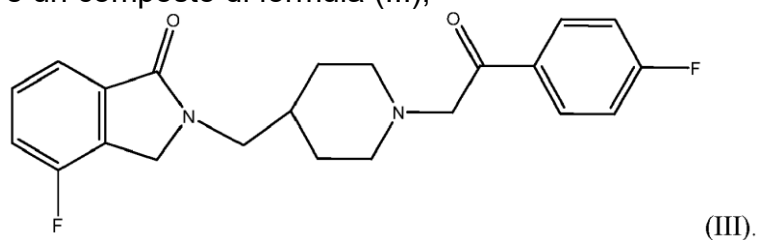
"PSQI" si riferisce all'indice di qualità del sonno di Pittsburgh.

Nella presente invenzione viene fornito un composto, o un relativo sale, idrato o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto schizofrenico che ne necessita mediante un metodo che comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace del composto, sale, idrato o solvato al soggetto, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (II),

13



e un composto di formula (III),

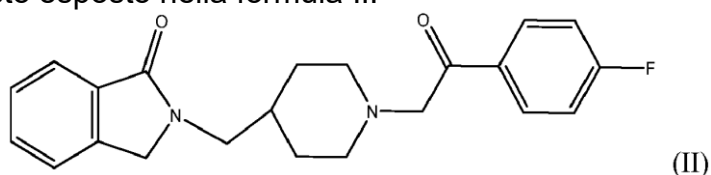


In un aspetto della divulgazione, i composti di formula I sono utili per aumentare il trattamento di schizofrenia in un soggetto che riceve attualmente uno o più composti per il trattamento di schizofrenia. In ancora un altro aspetto, i composti di formula I sono utili per il trattamento di schizofrenia in combinazione con uno o più composti antipsicotici aggiuntivi. In ancora un altro aspetto, i composti di formula I sono utili per il trattamento di schizofrenia in combinazione con uno o più ulteriori composti antipsicotici, diminuendo il dosaggio terapeuticamente efficace dell'uno o più composti antipsicotici. In un aspetto, i composti di formula I sono utili per il trattamento di schizofrenia in combinazione con uno o più ulteriori composti antipsicotici, diminuendo il dosaggio terapeuticamente efficace dell'uno o più composti antipsicotici, in cui anche il dosaggio del composto di formula I è diminuito.

In un aspetto, i composti di formula I sono utili per aumentare il trattamento di schizofrenia in un soggetto che riceve attualmente uno o più composti per il trattamento di schizofrenia mediante trattamento di uno o più sintomi negativi di schizofrenia. In una forma di realizzazione, i

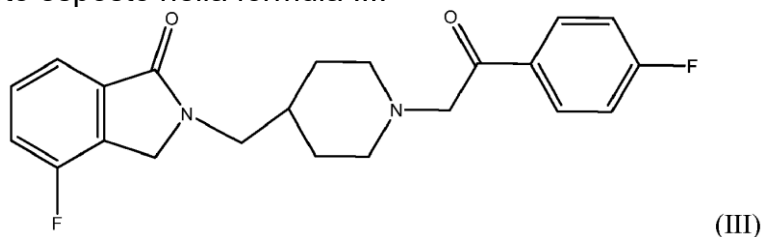
composti di formula I sono utili per il trattamento di schizofrenia in combinazione con uno o più ulteriori composti antipsicotici, diminuendo il dosaggio terapeuticamente efficace dell'uno o più composti antipsicotici.

In una forma di realizzazione, un composto di formula I include il composto esposto nella formula II:



2-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-ossoetil]piperidin-4-il]metil]isoindolin-1-one.

In un'altra forma di realizzazione, un composto di formula I è il composto esposto nella formula III:



In una forma di realizzazione dell'invenzione, il composto di formula III ha proprietà e/o attività simili a un composto di formula II.

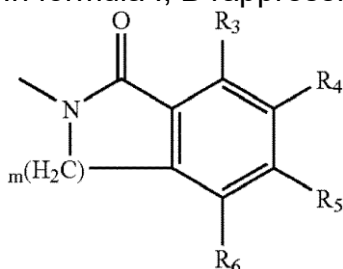
In un aspetto, i composti di formula I divulgati qui hanno un profilo di legame al recettore che dimostra un legame preferenziale per i recettori sigma 2, i recettori 5-HT<sub>2A</sub> e i recettori  $\alpha_1$  adrenergici. In un altro aspetto, i composti di formula I hanno un profilo di legame al recettore comprendente affinità preferenziale per i recettori sigma 2, dimostrando al contempo poca o nessuna affinità per i recettori sigma 1. In ancora un altro aspetto, i composti di formula I hanno un profilo di legame al

recettore comprendente affinità preferenziale per recettori sigma 2 rispetto ai recettori sigma 1. Tuttavia, si comprenderà che alcuni composti di formula I possono non avere un legame preferenziale per lo stesso gruppo di recettori, e in alcuni casi, possono dimostrare legame preferenziale per uno o più recettori differenti, inclusi meno di tutti i recettori sigma 2, 5-HT<sub>2A</sub> e  $\alpha_1$  adrenergici. In un altro aspetto, i composti divulgati qui possono avere poca o nessuna affinità per recettori dopaminergici, muscarinici, colinergici o istaminergici, e possono avere affinità variabili per qualsiasi combinazione di questi recettori. In una forma di realizzazione, un composto di formula II ha poca affinità o nessuna affinità per recettori dopaminergici, muscarinici, colinergici o istaminergici.

In un aspetto della divulgazione, un composto di formula I può avere un profilo di legame al recettore con un valore di  $K_i$  inferiore a 5 nmol/L, inferiore a 10 nmol/L, inferiore a 15 nmol/L, inferiore a 20 nmol/L, inferiore a 25 nmol/L, o inferiore a 50 nmol/L per 5-HT<sub>2</sub>; un valore di  $K_i$  inferiore a 10 nmol/L, inferiore a 15 nmol/L, inferiore a 20 nmol/L, inferiore a 25 nmol/L, o inferiore a 30 nmol/L per i recettori  $\alpha_1$  adrenergici; e un valore di  $K_i$  inferiore a 5 nmol/L, inferiore a 10 nmol/L, inferiore a 15 nmol/L, inferiore a 20 nmol/L, e inferiore a 25 nmol/L per il recettore sigma 2 o qualsiasi relativa combinazione. Come verrà compreso dal tecnico del ramo, può esserci variazione nelle affinità di legame per un composto di formula I quando saggiato contro lo stesso recettore da un diverso organismo o specie.

In un aspetto, un uso in un metodo viene fornito per il trattamento di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un relativo sale, idrato o solvato farmaceuticamente accettabile, in cui X rappresenta un gruppo alchile cicloalchil-sostituito, un gruppo alchile aril-sostituito, un gruppo alchenile aril-sostituito, un gruppo alchinile aril-sostituito, un gruppo cicloalchile monociclico o policiclico che può essere sostituito con un gruppo alchile, un gruppo arile, un gruppo eterociclico, o un gruppo ammino sostituito o non sostituito; Q rappresenta un gruppo rappresentato da --CO--, --O--, --S--, --CH(OR<sub>7</sub>)--, --C(=CH<sub>2</sub>)-- o --C(=NR<sub>8</sub>)-- in cui R<sub>7</sub> rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchile, un gruppo idrossialchile o un gruppo acile e R<sub>8</sub> rappresenta un gruppo idrossile, un gruppo alcossile, un gruppo aralchilossi, un gruppo acilossi, un gruppo acilammino o un gruppo alcossicarbonilammino; n rappresenta un numero intero da 0 a 5; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> ciascuno indipendentemente, rappresentano un atomo di idrogeno o un gruppo alchile.

In formula I, B rappresenta i seguenti gruppi:



in cui R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub>, ciascuno indipendentemente, rappresentano un sostituito selezionato dal gruppo costituito da un

atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo nitro, un gruppo alchile, un gruppo alchile alogenato, un gruppo idrossile, un gruppo alcossile, un gruppo alcossile alogenato e un gruppo ciano; e m rappresenta 1 o 2.

In un aspetto, un composto di formula I non mostra attività inibitoria e/o modulatoria di citocromo P450 2D6 ("2D6"). In un altro aspetto, un composto di formula I mostra attività inibitoria e/o modulatoria di 2D6 minima, in modo tale che il composto sia ancora utile in quanto non diminuisce significativamente l'efficacia del trattamento previsto.

#### **Sintomi negativi, positivi, generali e associati di schizofrenia**

In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra. In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito in cui il composto è il composto esposto nella formula II. In un'altra forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito in cui il composto è il composto esposto nella formula III.

In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della

formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l' almeno un sintomo negativo viene trattato. In una forma di realizzazione, almeno un sintomo negativo primario viene trattato. In un'altra forma di realizzazione, almeno un sintomo negativo secondario viene trattato. In una forma di realizzazione, almeno un disturbo del sonno viene trattato. In un'altra forma di realizzazione, almeno un aspetto o parametro del sonno è migliorato in un paziente. In una forma di realizzazione, il sonno è migliorato in un paziente schizofrenico.

In un aspetto, l'interruzione di almeno un disturbo o parametro del sonno è associata a schizofrenia. In una forma di realizzazione, l'interruzione dell' almeno un disturbo o parametro del sonno è un sintomo negativo di schizofrenia. In un'altra forma di realizzazione, l'interruzione dell' almeno un disturbo o parametro del sonno non è né un sintomo positivo né negativo di schizofrenia, ma, piuttosto, è semplicemente associato alla schizofrenia. La presente divulgazione fornisce il trattamento di almeno un disturbo o parametro del sonno indipendentemente da come si presenta il disturbo o il parametro del sonno interessato.

In un aspetto il sonno è migliorato in un paziente che non ha schizofrenia. In un aspetto, almeno un disturbo o parametro del sonno viene trattato e/o migliorato. In un aspetto, è fornito un metodo per migliorare almeno un aspetto del sonno, che comprende somministrare a un soggetto che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile,

come esposto sopra. Vari aspetti del sonno possono essere trattati, inclusi, ma non limitati a, latenza di esordio del sonno, latenza al sonno persistente e distribuzione del sonno a onde lente attraverso il periodo del sonno, o uno o più segmenti del periodo del sonno. In un aspetto, il tempo totale di sonno è diminuito. In un aspetto, l'indice di efficienza del sonno (SEI) è diminuito del 2,4%. In un aspetto, la durata del tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO) è diminuita. In un aspetto, il sonno a onde lente (SWS) è aumentato nel primo terzo di periodo del sonno (SPT1). In un aspetto, SWS è diminuito nell'ultimo terzo di SPT (SPT3).

In un aspetto, un uso in un metodo viene fornito per il trattamento o il miglioramento di apprendimento, comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto qui. Come sarà compreso in base alla divulgazione qui, la modificazione dei parametri del sonno può migliorare la cognizione. A titolo di esempio non limitativo, il miglioramento e/o un aumento di SWS migliora la cognizione. In un aspetto, la cognizione in generale è migliorata. In un altro aspetto, uno o più aspetti della cognizione sono migliorati, inclusi, tra gli altri, consolidamento della memoria, funzioni esecutive, memoria verbale, e fluenza verbale.

In un aspetto, un uso in un metodo è fornito per il trattamento o il miglioramento di almeno un aspetto o parametro del sonno, comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di

una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui il soggetto è affetto da schizofrenia. In un aspetto, viene trattato un disturbo del sonno.

I sintomi negativi di schizofrenia includono, ma non sono limitati a, appiattimento affettivo (ad esempio, diminuita responsività emotiva come caratterizzata da una riduzione nell'espressione facciale, modulazione dei sentimenti e gesti comunicativi), ritiro emozionale (ad esempio, mancanza di interesse, coinvolgimento e impegno affettivo degli eventi della vita), rapporti scarsi (ad esempio, mancanza di empatia interpersonale, mancanza di apertura nella conversazione, mancanza di senso di vicinanza o interesse, distanziamento interpersonale e ridotta comunicazione verbale e non verbale), ritiro sociale passivo/apatico (ad esempio, interesse e iniziativa ridotti nelle interazioni sociali dovuti a passività, apatia, anergia o avolizione; ridotto coinvolgimento interpersonale e abbandono delle attività della vita quotidiana), difficoltà nel pensiero astratto (ad esempio, compromissione dell'uso del modo di pensare simbolico-astratto, come evidenziato dalla difficoltà di classificazione, formare generalizzazioni e andare oltre il pensiero concreto o egocentrico nei compiti di risoluzione dei problemi), mancanza di spontaneità e flusso di conversazione (ad esempio, riduzione del normale flusso di comunicazione associato a apatia, avolizione, difensività o deficit cognitivo, fluidità e produttività diminuite del processo verbale-interazionale), pensiero stereotipato (ad esempio, diminuzione di

fluidità, spontaneità e flessibilità del pensiero, come evidenziato in un contenuto di pensiero rigido, ripetitivo o sterile).

Altri sintomi negativi e relativi esempi si possono trovare, per esempio, nella scala PANSS, uno strumento usato clinicamente per valutare il carico di malattia nella schizofrenia. La scala PANSS completa si può trovare su [www.tepou.co.nz/file/informationprogramme/panss.pdf](http://www.tepou.co.nz/file/informationprogramme/panss.pdf) (consultato il 14 giugno 2010).

In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l'almeno un sintomo negativo viene trattato, inoltre in cui almeno un sintomo positivo di schizofrenia non viene trattato. In un'altra forma di realizzazione, è fornito un metodo per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l'almeno un sintomo negativo viene trattato, inoltre in cui anche almeno un sintomo positivo di schizofrenia viene trattato.

Sintomi positivi di schizofrenia includono, ma non sono limitati a, illusioni (credenze infondate, irrealistiche, idiosincratiche),

disorganizzazione concettuale (ad esempio, Processo di pensiero disorganizzato caratterizzato dall'interruzione della sequenza diretta agli obiettivi, ad esempio, circostanzialità, tangenzialità, associazioni libere, non conseguente, grossolana illogicità o blocco del pensiero), allucinazioni (ad esempio, segnalazione o comportamento verbale che indica percezioni che non sono generate da stimoli esterni e che possono verificarsi nei reami uditivo visivo, olfattivo o somatico), iperattività e eccitazione (ad esempio, comportamento motorio accelerato, responsività aumentata agli stimoli, ipervigilanza o eccessiva labilità dell'umore), grandiosità (ad esempio, esagerata opinione di sé e irrealistiche convinzioni di superiorità, inclusi illusioni di capacità straordinarie, ricchezza, conoscenza, fama, potere e giustizia morale), sospetto/persecuzione (ad esempio, idee di persecuzione irrealistiche o esagerate, che si riflettono nella prudenza, in un atteggiamento diffidente, in un'ipervigilanza sospetta o in una franca illusione che gli altri vogliano fare del male), e ostilità (ad esempio, espressioni verbali e non verbali di rabbia e risentimento, inclusi sarcasmo, comportamento passivo-aggressivo, abuso verbale e aggressività). Altri sintomi positivi e relativi esempi si possono trovare, per esempio, nella scala PANSS, come indicato sopra.

In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della

formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l' almeno un sintomo negativo viene trattato, inoltre in cui un sintomo generale di schizofrenia non viene trattato. In una forma di realizzazione, un uso in un metodo è fornito per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l' almeno un sintomo negativo viene trattato, inoltre in cui almeno un sintomo generale di schizofrenia viene trattato.

Sintomi generali di schizofrenia includono, ma non sono limitati a, problema somatico (ad esempio, disturbi fisici o convinzioni relative a malattie o malfunzionamenti corporei), ansia (ad esempio, esperienza soggettiva di nervosismo, preoccupazione, apprensione o irrequietezza, che va dall'eccessiva preoccupazione per il presente o il futuro a sentimenti di panico), senso di colpa (ad esempio, senso di rimorso o auto-colpa per misfatti reali o immaginari commessi in passato), tensione (ad esempio, manifestazioni fisiche evidenti di paura, ansia e agitazione, come rigidità, tremore, sudorazione abbondante e irrequietezza), manierismi e atteggiamenti (ad esempio, movimenti o posture innaturali caratterizzati da un aspetto goffo, stilizzato, disorganizzato o bizzarro), depressione (ad esempio, sentimenti di tristezza, scoraggiamento, impotenza e pessimismo), ritardo motorio (ad esempio, riduzione dell'attività motoria come riflesso nel rallentamento o nella riduzione dei

movimenti e del linguaggio, sensibilità ridotta agli stimoli e tono corporeo ridotto), non cooperatività (ad esempio, rifiuto attivo di conformarsi alla volontà degli altri, inclusi l'intervistatore, il personale ospedaliero, o la famiglia, che possono essere associati alla sfiducia, alla difesa, alla testardaggine, al negativismo, al rifiuto di autorità, ostilità o belligeranza), contenuto di pensiero insolito (ad esempio, pensieri caratterizzati da idee strane, fantastiche o bizzarre, che variano da quelli che sono remoti o atipici a quelli che sono distorti, illogici e palesemente assurdi), disorientamento (ad esempio, mancanza di consapevolezza della propria relazione con l'ambiente, incluse persone, luogo e tempo, che può essere dovuta a confusione o ritrazione), scarsa attenzione (ad esempio, mancanza di vigilanza mirata dovuta a scarsa concentrazione, distrazione da stimoli interni ed esterni, e difficoltà a sfruttare, sostenere o spostare l'attenzione su nuovi stimoli), mancanza di giudizio e di comprensione (ad esempio, consapevolezza o comprensione compromessa della propria condizione psichiatrica e situazione di vita), disturbo della volontà (ad esempio, disturbo dell'iniziazione intenzionale, sostentamento e controllo dei propri pensieri, comportamento, movimenti e linguaggio), scarso controllo degli impulsi (ad esempio, regolazione disordinata e controllo di azione su impulsi interni che determinano uno scarico improvviso, non modulato, arbitrario o errato di tensione ed emozioni senza preoccuparsi delle conseguenze), preoccupazione (ad esempio, assorbimento con pensieri e sentimenti generati internamente e con esperienze autistiche a scapito dell'orientamento alla realtà e del

comportamento adattivo), ed evitamento sociale attivo (ad esempio, diminuito coinvolgimento sociale associato a paura ingiustificata, ostilità o diffidenza). Altri sintomi generali e relativi esempi si possono trovare, per esempio, nella scala PANSS, come indicato sopra. Come sarà compreso dal tecnico del ramo, la scala PANSS può essere usata per identificare e/o misurare sintomi generali, positivi e negativi di schizofrenia.

### **Forme di dosaggio e quantità**

Per la somministrazione terapeutica secondo la presente divulgazione, un composto di formula I può essere impiegato sottoforma della sua base libera, ma viene preferibilmente usato nella forma di un sale farmaceuticamente accettabile, tipicamente il sale cloridrato.

Sali alternativi un composto di formula I con acidi farmaceuticamente accettabili possono anche essere utilizzati nella somministrazione terapeutica, per esempio sali derivati dalla base libera funzionale e acidi inclusi, ma non limitati a, acido palmitico, acido bromidrico, acido fosforico, acido acetico, acido fumarico, acido maleico, acido salicilico, acido citrico, acido ossalico, acido lattico, acido malico, acido metansolfonico e acido p-toluen solfonico.

Tutti i solvati e tutte le forme fisiche alternative di un composto di formula I o suoi derivati farmaceuticamente accettabili come descritto qui, incluse, ma non limitate a forme cristalline alternative, forme amorfe e polimorfi, rientrano nella portata di questa divulgazione, e tutti i riferimenti

a un composto di formula I qui includono tutti i sali farmaceuticamente accettabili, e tutti i solvati e relative forme fisiche alternative.

Per la somministrazione terapeutica, un composto di formula I o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per esempio, il composto di formula II, può essere somministrato in forma pura, ma sarà preferibilmente formulato in qualsiasi composizione farmaceuticamente accettabile ed efficace adatta che fornisce livelli efficaci del principio attivo nel corpo.

Forme preferite includono, ma non sono limitate a, formulazioni depot (ad esempio, cristalline, emulsione), formulazioni depot adatte per iniezione intra-muscolare o sub-dermica, forme a rilascio controllato, incluse compresse a rilascio controllato, sistemi transdermici (ad esempio, cerotto), forme buccali (ad esempio, pellicola, compressa), compresse effervescenti e pastiglia sub-dermica. In una forma di realizzazione, una formulazione depot comprende un sale palmitato di un composto di formula I.

In un aspetto, un metodo di somministrazione di un composto di formula I può includere la titolazione del composto fino a un livello predeterminato. In una forma di realizzazione, un composto viene usato a un livello specificato (ad esempio, 2 mg b.i.d., 4 mg b.i.d., 8 mg b.i.d., 16 mg b.i.d.). In una forma di realizzazione, il composto è titolato fino a un dosaggio predeterminato (ad esempio, titolazione fino a 16 mg b.i.d., 32 mg b.i.d., 64 mg b.i.d., ecc...).

La somministrazione di un composto per qualsiasi scopo come descritto qui, in qualsiasi forma o combinazione descritta qui, può includere la somministrazione del composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile a una dose di 10 ng - 1 g, 100 ng - 750 mg, 500 ng - 500 mg, 10 µg - 200 mg, 15 µg - 190 mg, 25 µg - 180 mg, 50 µg - 170 mg, 75 µg - 160 mg, 100 µg - 150 mg, 250 µg - 140 mg, 400 µg - 130 mg, tra 500 µg - 128 mg, 600 µg - 100 mg, 750 µg - 75 mg, 900 µg - 50 mg, o a una dose di 1 mg - 64 mg. il trattamento di schizofrenia può includere la somministrazione del composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile a una dose <1 g, <500 mg, <200 mg, <150 mg, <100 mg, <50 mg, <40 mg, <30 mg, <20 mg, <10 mg, <9 mg, <8 mg, <7 mg, <6 mg, <5 mg, <4 mg, <3 mg, <2 mg, <1 mg, <0,5 mg, <0,25 mg, <0,1 mg, <0,05 mg, o <0,01 mg, <0,005 mg o <0,001 mg. La dose può essere somministrata come dose settimanale, una dose a giorni alterni, una singola dose giornaliera, due volte al giorno, tre volte al giorno, quattro volte al giorno, cinque volte al giorno o più frequentemente. In una forma di realizzazione, il composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato a una dose di 8 mg - 32 mg due volte al giorno.

In una forma di realizzazione, un composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato indipendentemente da qualsiasi altro medicinale.

In una forma di realizzazione, un composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato a un

soggetto che è un metabolizzatore 2D6 efficiente. Come sarà compreso da un tecnico del ramo, un metabolizzatore 2D6 efficiente è un soggetto avente attività metabolica di 2D6 media o superiore alla media.

### **Co-somministrazione di composti**

In un'altra forma di realizzazione, un composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile è somministrato in associazione con uno o più altri medicinali. Tali altri medicinali possono essere somministrati o co-somministrati in forme e dosaggi come noto nell'arte, o in alternativa, come è stato descritto sopra per la somministrazione di composti di formula I.

Un composto di formula I, per esempio, il composto esposto nella formula II, o un sale farmaceuticamente accettabile di entrambi, può essere vantaggiosamente somministrato in combinazione con almeno un agente neurolettico (ad esempio, un agente antipsicotico tipico o atipico) per fornire un trattamento migliorato di qualsiasi combinazione di sintomi negativi di schizofrenia, sintomi positivi di schizofrenia, sintomi generali di schizofrenia, o il trattamento di schizofrenia stessa. Le combinazioni, gli usi e i metodi di trattamento della divulgazione possono anche fornire vantaggi nel trattamento di pazienti che non rispondono adeguatamente o che sono resistenti ad altri trattamenti noti.

In una forma di realizzazione, un composto di formula I può essere somministrato a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico (ad esempio, un agente antipsicotico tipico o atipico), per fornire un trattamento migliorato di qualsiasi

combinazione di sintomi negativi di schizofrenia, sintomi positivi di schizofrenia, sintomi generali di schizofrenia, o il trattamento di schizofrenia stessa.

Antipsicotici atipici includono, ma non sono limitati a, olanzapina, clozapina, risperidone, paliperidone, aripiprazolo, quetiapina, iloperidone, ziprasidone, asenapina, lurasidone, sertindole, amisulpride, clotiapine, mosapramina perospirone, sulpiride e zotepine. Antipsicotici tipici includono, ma non sono limitati a, aloperidolo, benperidol, loxapina, molindone, pimozide, tioridazine, mesoridazina, tiotixene, clorprotixene, flufenazina, trifluoperazina, clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, droperidolo e zuclopentixolo.

In un aspetto, un composto che viene co-somministrato con un composto di formula I non mostra alcuna attività inibitoria e/o modulatoria di 2D6. In un altro aspetto, un composto che viene co-somministrato con un composto di formula I mostra attività inibitoria e/o modulatoria di 2D6 minima, in modo tale che il composto sia ancora utile in quanto non diminuisce significativamente l'efficacia del trattamento previsto.

### **Incremento del trattamento dei sintomi e di schizofrenia**

In un aspetto, un composto di formula I può essere somministrato a un paziente in associazione con almeno un agente neurolettico, o a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico, per fornire un trattamento migliorato di qualsiasi combinazione di sintomi negativi di schizofrenia, sintomi positivi di schizofrenia, sintomi generali di schizofrenia, o il trattamento di schizofrenia stessa. In una forma di

realizzazione, la somministrazione di un composto di formula I abbassa la concentrazione dell'agente neurolettico necessaria per ottenere una quantità terapeuticamente efficace dell'agente neurolettico. In un aspetto, il composto di formula I fornisce un effetto sinergico all'agente neurolettico.

In un aspetto, un composto di formula I può essere somministrato a un paziente in associazione con almeno un agente neurolettico, o a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico, o a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico, in cui l'agente neurolettico non prolunga l'intervallo di QT. Tali agenti neurolettici includono, ma non sono limitati a, risperidone, quetiapina, aripiprazolo e olanzapina, e relativi sali farmaceuticamente accettabili, inclusi, ma non limitati a, sali palmitato. In un aspetto, un composto di formula I, come il composto esposto nella formula II, sarà accoppiato con uno o più composti antipsicotici aventi una bassa responsabilità di prolungamento del QT. Sarà chiaro al tecnico del ramo come selezionare, identificare e/o caratterizzare la responsabilità di prolungamento del QT di un antipsicotico, in particolare alla luce della guida esposta qui.

In un aspetto, un composto di formula I può essere somministrato a un paziente in associazione con almeno un agente neurolettico, o a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico, in cui la somministrazione del composto di formula I aumenta ulteriormente il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia.

In un'altra forma di realizzazione, un composto di formula I può essere somministrato a un paziente in associazione con almeno un agente neurolettico, o a un paziente già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico, in cui la somministrazione del composto di formula I aumenta ulteriormente il trattamento di qualsiasi combinazione di almeno un sintomo negativo di schizofrenia, almeno un sintomo positivo di schizofrenia, almeno un sintomo generale di schizofrenia, o la schizofrenia stessa.

In un aspetto, è fornito un metodo per il trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto comprendente la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile, come esposto sopra, in cui l'almeno un sintomo negativo viene trattato, in cui inoltre l'apprendimento correlato a schizofrenia è migliorato. Le abilità cognitive includono, ma non sono limitate a, velocità motoria, memoria verbale e fluenza verbale. Il miglioramento dell'apprendimento è descritto in maggiore dettaglio altrove qui.

## **ESEMPI SPERIMENTALI**

### **Esempio 1: Studio clinico di CYR-101**

È stato condotto uno studio usando il composto di formula II, per esaminare l'efficacia su schizofrenia e trattamento di sintomi di schizofrenia. Lo studio era uno studio di prova di concetto, controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco, di fase 2, ospedaliero e

ambulatoriale, multicentrico del composto di formula II in pazienti con schizofrenia DSM-IV. Lo studio ha usato 21 centri in tre diversi paesi.

Lo studio è stato progettato per testare l'efficacia terapeutica del composto di formula II su tutte le dimensioni della malattia schizofrenica (ad esempio, sintomi positivi, negativi e generali, cognizione, sonno, umore e ansia). Lo studio ha esaminato anche la sicurezza delle dosi somministrate del composto di formula II (indicato qui anche come CYR-101), inclusi ripolarizzazione cardiaca (cioè, intervallo QT), variazione di peso, eventi avversi, prolattina e sintomi extrapiramidali).

Lo studio è stato condotto per un periodo di tre mesi. Tale periodo di tempo è stato sufficiente per consentire di dimostrare il pieno potenziale terapeutico del composto, in particolare rispetto ai parametri cognitivi.

Gli obiettivi dello studio includevano quanto segue:

1.	Valutare l'efficacia rispetto al placebo di CYR-101 in base al punteggio globale della PANSS e sottopunteggi dopo un mese (28 giorni +/- 2 giorni) di trattamento
2.	Testare se la dose somministrata di CYR-101 dimostrerà un'efficacia significativamente maggiore valutata mediante il punteggio globale della PANSS e sottopunteggi dopo tre mesi (84 giorni +/-2 giorni) di trattamento
3.	Valutare l'efficacia rispetto al placebo di CYR-101 valutata mediante la CGI-S dopo uno e tre mesi di trattamento

4.	Valutare l'efficacia soggettiva in pazienti di CYR-101 versus placebo come valutato mediante il Drug Attitude Inventory-10 (DAI-10) dopo uno e tre mesi di trattamento
5.	Valutare la qualità del sonno soggettiva valutata mediante l'indice di qualità del sonno di Pittsburgh (PSQI) dopo tre mesi di trattamento
6.	Esplorare l'efficacia rispetto al placebo di CYR-101 sulla funzione cognitiva misurata mediante la scala di BACS (breve valutazione della cognizione in schizofrenia) dopo uno e tre mesi di trattamento
7.	Valutare l'efficacia rispetto al placebo di CYR-101 per sintomi depressivi misurata mediante il punteggio totale della scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg (MADRS) dopo un mese di trattamento
8.	Valutare l'efficacia rispetto al placebo di CYR-101 per l'ansia misurata mediante il punteggio totale della scala dell'ansia di Hamilton (HAMA) dopo un mese di trattamento
9.	Valutare la sicurezza cardiovascolare (in particolare ripolarizzazione ventricolare valutata mediante misurazioni di intervallo QT/QTc) di CYR-101 rispetto al placebo
10.	Valutare la sicurezza globale e la tollerabilità di CYR-101 rispetto al placebo
11.	Determinare la farmacocinetica di CYR-101 in pazienti schizofrenici

Compresa di 8 mg di CYR-101 a rilascio prolungato orale (SR), somministrazione orale di 1, 2 o 4 compresse (8, 16 o 32 mg di CYR-101) è stata somministrata due volte al giorno in condizione di alimentazione. Durante il periodo di regolazione della dose, CYR-101 è stato somministrato per via orale, due volte al giorno al mattino e alla sera, alla dose giornaliera di 16 mg per due giorni, poi titolati fino a ogni due giorni a 32 mg e 64 mg rispettivamente. Durante il periodo di dose fisso, la dose regolata ottimale è stata valutata per ciascun paziente o la dose giornaliera massima di 64 mg di CYR-101 è stata somministrata. In un aspetto dello studio, il dosaggio del composto è stato titolato fino a 32 mg b.i.d.

Durante il periodo di introduzione, la somministrazione orale di 1 compressa SR placebo è stata condotta due volte al giorno per 3 giorni. Durante la regolazione della dose e i periodi di dose fissa, la somministrazione orale di 1, 2 o 4 compresse SR placebo è stata usata due volte al giorno come eseguito per il prodotto di test.

I dati risultanti sono stati analizzati in uno dei tre modi: 1.) Set di sicurezza; 2.) Serie di analisi completa, con ciascun paziente avente almeno una valutazione PANSS dopo l'inizio del trattamento inclusa nell'analisi di efficacia. Viene usato il metodo LOCF; e 3.) Secondo il set di protocollo, dove per determinate analisi sono inclusi tutti i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento. È stata applicata ANCOVA seguita da un'analisi di contrasto in corrispondenza di ciascun punto temporale e in alcuni casi è stato usato un test Wilcoxon non parametrico.

I criteri usati per la valutazione erano i seguenti:

1. Primari: Punteggio totale PANSS e sottopunteggi dopo un mese di trattamento

2. Secondari: Punteggio totale PANSS e sottopunteggi dopo tre mesi di trattamento, punteggio CGI-S, punteggio DAI-10, punteggio PSQI, punteggi dei test BACS, punteggio totale MADRS e punteggio totale HAMA, questionario sulla disponibilità alla dimissione (RDQ).

3. Esplorativi: In un sottogruppo di pazienti, continuità di sonno polisonnografico e parametri dell'architettura del sonno.

4. Sicurezza: ECG a 12 derivazioni, registrazione di eventi avversi (AE), segni vitali, esame fisico, peso e circonferenza vita, test di laboratorio di sicurezza, valutazione dei sintomi extrapiramidali (misurati mediante scala di Simpson e Angus) e livelli di prolattina.

5. Farmacocinetica: Livelli di CYR-101, BFB-520 e BFB-999 nel plasma.

I metodi statistici usati erano i seguenti:

1. Variabile di efficacia primaria: Analisi della covarianza (ANCOVA) con trattamento e centro come effetti fissi e valore basale come covariata, dopo un mese di trattamento, sulla variazione dal basale per il punteggio totale PANSS e i sottopunteggi sulla serie di analisi completa (FAS).

2. Variabili di efficacia secondarie: Stesso metodo del PANSS totale dei sottopunteggi a tre mesi di trattamento, BACS, DAI-10, MADRS, HAMA e PSQI sulla serie di analisi completa (FAS). Procedura dell'ultima

osservazione portata avanti (LOCF) usata per l'inserimento di dati mancanti. Analisi della varianza (ANOVA) per il questionario sulla disponibilità alla dimissione (RDQ) a 14 giorni. Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per CGI-S. Statistiche descrittive e presentazione grafica sulle variazioni rispetto al basale su FAS. Analisi di efficacia (ANCOVA) eseguite inoltre sul set per protocollo. Analisi esplorativa di supporto su PANSS che usa un modello a effetto misto longitudinale, basato sulla probabilità su FAS senza l'inserimento di dati mancanti. Su un sottotest di pazienti, parametri di registrazione polisonnografica (PSG) analizzati usando statistiche descrittive e ANCOVA sulle variazioni rispetto al basale.

3. Sicurezza: Statistiche descrittive sulla sicurezza impostata per l'estensione dell'esposizione, registrazione di eventi avversi, test di laboratorio di sicurezza, parametri di ECG a 12 derivazioni, segni vitali ed esame fisico, peso e circonferenza vita, sintomi extrapiramidali, livelli di prolattina.

### **Riepilogo dei risultati**

I risultati non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i gruppi con CYR-101 e gruppi con placebo rispetto alla comparsa o al peggioramento di sintomi extrapiramidali. Vi sono stati tre eventi avversi statisticamente significativi (SAE), due dei quali erano nel gruppo con placebo. L'unico SAE nel gruppo di trattamento attivo era improbabile che fosse correlato a CYR-101 in base alla storia del paziente.

Il miglioramento dei sintomi negativi è stato osservato immediatamente e proseguiva nel corso del trattamento. Questo effetto del composto è stato sorprendente. I sintomi positivi non miglioravano fino a dopo le prime quattro settimane di trattamento. Inoltre, il miglioramento sia dei sintomi positivi sia negativi è proseguito per più di dodici settimane. Anche questo è sorprendente, dato che altri antipsicotici mostrano tipicamente solo un miglioramento per sei settimane.

Inoltre, si noti che CYR-101 ha un effetto positivo sulla cognizione in pazienti schizofrenici. È stato mostrato che la cognizione migliora rapidamente dopo l'inizio del trattamento dei pazienti con CYR-101. Prestazioni cognitive valutate mediante la media della BACS mostrano sul FAS, nessuna differenza tra il gruppo con placebo e il gruppo con CYR-101, ad eccezione dell'attività motoria con gettoni. Sulla PPC il D84, i dati descrittivi mostrano una lieve differenza in favore del gruppo CYR-101 nel confronto con il gruppo con placebo per l'attività motoria con gettoni, per l'attività di apprendimento di elenchi e per fluency verbale, nonché per la velocità di elaborazione. Queste differenze non erano statisticamente significative. Tuttavia, nel confronto, occorre notare che la maggior parte degli altri trattamenti antipsicotici ha un effetto negativo marcato sulla cognizione.

È stato osservato un aumento nell'intervallo QT dopo che CYR-101 è stato somministrato a dosi fino a 32 mg b.i.d. Tuttavia, l'aumento

osservato è rimasto stabile nel tempo e non ha superato limiti clinicamente accettabili (ad esempio, 10-15 millisecondi o meno).

In sintesi, CYR-101 ha indotto effetti immediati e prolungati sorprendenti e inattesi su sintomi negativi e su alcune funzioni cognitive disturbate in pazienti schizofrenici. CYR-101 presenta anche alcuni effetti sui sintomi positivi, ma vi è la necessità di un periodo di trattamento più lungo per iniziare a vedere una differenziazione dal placebo. Tutti gli effetti summenzionati sono accompagnati da alcuni miglioramenti di umore, ansia e sonno, rendendo CYR-101 una base desiderabile per la terapia per trattare schizofrenia e sintomi di schizofrenia con un minimo di effetti collaterali e un effetto vantaggioso, immediato e benefico su sintomi negativi e cognizione.

### **Risultati dettagliati**

La variazione rispetto al basale nel punteggio PANSS totale dopo un mese di trattamento (a D28) è il criterio primario di efficacia. A D28, sul FAS, il punteggio PANSS totale, il sottopunteggio di psicopatologia generale PANSS e il sottopunteggio positivo PANSS, mostrano una diminuzione in entrambi i gruppi senza differenza di trattamento tra i gruppi placebo e CYR-101.

Il D28, sulla PPC, il punteggio PANSS totale, il sottopunteggio di psicopatologia generale PANSS e il sottopunteggio positivo PANSS, mostrano una diminuzione statisticamente significativa per entrambi i gruppi senza differenza di trattamento tra gruppi placebo e CYR-101.

I risultati di FAS del sottopunteggio negativo PANSS a D28 mostrano una superiorità di tendenza favorevole di CYR-101 rispetto al placebo con una diminuzione statisticamente significativa di - 1,7, ( $p < 0,05$ ) e -1,9, ( $p < 0,01$ ), per placebo e CYR-001 rispettivamente. Il pattern mostrato nell'analisi FAS è confermato dai risultati PPC. Il sottopunteggio negativo PANSS a D28 mostra una superiorità di tendenza più favorevole di CYR-101 rispetto al placebo con una diminuzione statisticamente significativa di -4,2, ( $p < 0,0010$ ) e -4,7, ( $p < 0,0010$ ), per placebo e CYR-001 rispettivamente.

Simili ai risultati dopo un mese di trattamento, a D84 sul FAS, il cambiamento rispetto al basale del punteggio PANSS totale, il sottopunteggio di psicopatologia generale PANSS e il sottopunteggio positivo PANSS non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i trattamenti tra i gruppi placebo e CYR-101. In contrasto con il risultato sul FAS, i risultati sulla PPC hanno mostrato un andamento favorevole di CYR-101 rispetto al placebo con un ovvio scambio il D56 per il punteggio PANSS totale, il D70 per il sottopunteggio di psicopatologia generale PANSS e tra D56 e D70 sul sottopunteggio positivo PANSS.

I risultati di FAS del sottopunteggio negativo PANSS a D84 mostrano una tendenza favorevole di CYR-101 rispetto al placebo con solo CYR-101 a dimostrazione di una diminuzione statisticamente significativa rispetto al placebo: una diminuzione della stima puntuale di -1,2, ( $p = 0,126$ ) e -2,3, ( $p < 0,01$ ), per placebo e CYR-101 rispettivamente.

Questa tendenza favorevole di CYR-101 rispetto al placebo è fortemente supportata dall'analisi PPC del sotto-punteggio negativo PANSS a D84. La diminuzione è statisticamente significativa per entrambi i gruppi e più evidente per CYR-101 con un miglioramento di -3,4, ( $p=0,0077$ ) e -5,8, ( $p<0,001$ ), rispettivamente per placebo e CYR-101. Inoltre, questa superiorità mostra una differenza di trattamento statisticamente significativa ( $p=0,0581$ ) in favore di CYR-101.

Il punteggio CGI-S non mostra alcuna differenza significativa tra CYR-101 e placebo sul FAS a D28 e D84. Sulla PPC, da D56 a D84, vi è uno scambio non significativo ma interessante a favore di CYR-101 sul punteggio di differenza media CGI-S.

Variazione di punteggio totale DAI-10 rispetto al basale al D28 e al D84 non mostra differenze statisticamente significative tra i due gruppi, sul FAS e PPC.

I risultati di PSQI indicate sul FAS che la qualità del sonno era migliore per entrambi i gruppi alla fine dello studio. Questo miglioramento è stato maggiore nel gruppo CYR-101 (-4 punti  $\pm$  4,9) rispetto al gruppo placebo (-1,4 punti  $\pm$  6,6). Come per i risultati di FAS, i dati di PPC indicano che la qualità del sonno era migliore per entrambi i gruppi alla fine studio. Questo miglioramento è stato maggiore nel gruppo CYR-101 (-4,6 punti  $\pm$  4,3) rispetto al gruppo placebo (-1,2 punti  $\pm$  6,2).

Prestazioni cognitive valutate mediante la media della BACS mostrano sul FAS, nessuna differenza tra il gruppo con placebo e il gruppo con CYR-101, ad eccezione dell'attività motoria con gettoni. Sulla

PPC a D84, i dati descrittivi mostrano una lieve differenza in favore del gruppo CYR-101 nel confronto con il gruppo con placebo per l'attività motoria con gettoni, per l'attività di apprendimento di elenchi e per fluenza verbale. Queste differenze non erano statisticamente significative.

Una riduzione del punteggio di variazione totale di MADRS è stata osservata su FAS e PPC a D28 e D84 in entrambi i gruppi. Queste differenze non erano statisticamente significative.

A D28 e D84 sul FAS, i risultati mostrano una lieve riduzione di punteggio totale HAMA in entrambi i gruppi con una variazione non statisticamente significativa rispetto al basale. Il decorso temporale sulla PPC è diverso rispetto al D28, nonostante nessuna differenza di trattamento statisticamente significativa tra entrambi i gruppi, i dati mostrano una significativa riduzione di -1,6, ( $p=0,1000$ ) e -1,0, ( $p=0,2920$ ), per placebo e CYR-101 rispettivamente. A D84, c'è uno scambio in favore di CYR-101. Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione numerica maggiore nel gruppo CYR-101 rispetto al gruppo placebo: -2,2, ( $p=0,1523$ ) e -2,9, ( $p=0,0642$ ).

I dati di registrazione polisonnografica (PSG) mostrano che i parametri di manutenzione del sonno non indicano alcun effetto significativo di trattamento. I contrasti hanno rivelato che, rispetto al placebo, CYR-101 diminuiva il tempo totale di sonno (TST) di 13,7 min e l'indice di efficienza del sonno (SEI) di 2,4% e aumentava la durata di

veglia dopo l'inizio del sonno (WASO) di 26,6 min. Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

L'analisi dei parametri di distribuzione degli stadi non indica alcun effetto significativo del trattamento. I contrasti lo hanno rivelato, rispetto al placebo, CYR-101 aumentava il tempo di veglia totale (TTA), il sonno a onde lente (SWS) e il sonno nonREM (NREM) mentre diminuiva il sonno di Stadio 1 (ST1), Stadio 2 (ST2 in min) e REM(REM). Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica ad eccezione di REMTST ( $p < 0,05$ ). Due effetti di trattamento significativi ( $p < 0,05$ ) appaiono sulla distribuzione del sonno a onde lente attraverso il primo e l'ultimo terzo del periodo del sonno (SPT). Contrasti significativi ( $p < 0,05$ ) hanno rivelato che, rispetto al placebo, CYR-101 aumentava SWS nel primo terzo di SPT (SWS-SPT1) del 23,6% mentre diminuiva durante l'ultimo terzo (SWS-SPT3) del 22,1%. È stato trovato che il sonno REM aumenta lievemente dell'1,4% nel primo terzo di SPT (REM\_SPT1) e diminuisce leggermente successivamente (di 3,03% in SPT2 e in SPT3). Questi risultati non erano statisticamente significativi. Entrambi i risultati dei contrasti di latenza non significativi hanno mostrato che il SWS è apparso prima e il sonno REM è apparso più tardi con CYR-101.

### **Esempio 2: Proprietà di CYR-101**

Il brevetto U.S. 7,166,617 illustra il legame preferenziale di CYR-101 al sito del recettore sigma 2. Il composto di test dell'Esempio 1 del brevetto U.S. 7,166,617 è CYR-101. Come illustrato in Tabella 3 nel brevetto U.S. 7,166,617, CYR-101 ha un'affinità di 13 nM per il recettore

sigma 2. Questi dati illustrano che CYR-101 dimostra legame del recettore selettivo per sigma 2. Inoltre, è noto che CYR-101 è un doppio antagonista di 5-HT<sub>2A</sub> /sigma 2 ed è privo delle proprietà di legame della dopamina.

### **Esempio 3: Effetto di CYR-101 sul sonno**

Uno studio sull'effetto di CYR-101 sul sonno suggerisce che CYR-101 migliora il sonno nei pazienti schizofrenici e può essere più generalmente utile per il trattamento disturbi del sonno.

Le registrazioni polisonnografiche si è svolta in un sottogruppo di pazienti. Il sonno è stato registrato dalle 11:00 pm alle 7:00 am il D-1 dopo una notte per abituarsi (condizione basale) e il D14. Le analisi riguardanti la continuità del sonno, la distribuzione degli stadi e i parametri del profilo degli stadi sono state esplorative. Le differenze di trattamento su ciascuno di questi parametri di sospensione sono state analizzate usando i valori di D14 con ANOVA e ANCOVA come effetti principali e basale come covariata.

Tra i 33 pazienti che hanno eseguito una registrazione di PSG al giorno del ricevimento 1, 19 hanno ricevuto il placebo e 14 hanno ricevuto il trattamento in studio. Tra questi, 7 pazienti hanno provato problemi tecnici e/o insonnia durante la notte col basale e/o con trattamento e sono stati quindi esclusi dall'analisi. Infine, 20 pazienti sono stati inclusi nell'insieme di analisi di ANOVA e 19 pazienti sono stati inclusi nell'insieme di analisi di ANCOVA, e secondo il SAP, solamente i risultati

di ANCOVA sono stati presi in considerazione e sono ulteriormente discussi nelle sezioni successive.

I risultati dell'ANCOVA eseguita sui parametri di inizio del sonno indicano nessun effetto di trattamento significativo. Tuttavia, si può osservare una tendenza di miglioramento sulla latenza di inizio del sonno nonché sulla latenza del sonno persistente. I risultati dell'ANCOVA eseguita sui parametri di mantenimento del sonno indicano nessun effetto di trattamento significativo. I contrasti hanno rivelato che, rispetto al placebo, CYR-101 diminuiva il tempo totale di sonno (TST) di 13,7 min e l'indice di efficienza del sonno (SEI) di 2,4% e aumentava la durata di veglia dopo l'inizio del sonno (WASO) di 26,6 min. Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

I risultati dell'ANCOVA eseguita sui parametri di distribuzione degli stadi non indicano alcun effetto di trattamento significativo. I contrasti lo hanno rivelato, rispetto al placebo, CYR-101 aumentava il tempo di veglia totale (TTA), il sonno a onde lente (SWS) e il sonno nonREM (NREM) mentre diminuiva il sonno di Stadio 1 (ST1), Stadio 2 (ST2 in min) e REM(REM). Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica ad eccezione di REM-TST ( $p < 0,05$ ).

I risultati del modello misto eseguito sui parametri del profilo di sonno indicano due effetti di trattamento significativi ( $p < 0,05$ ) sulla distribuzione del sonno a onde lente tra il primo e l'ultimo terzo del periodo del sonno (SPT). Contrasti significativi ( $p < 0,05$ ) hanno rivelato che, rispetto al placebo, CYR-101 aumentava SWS nel primo terzo di

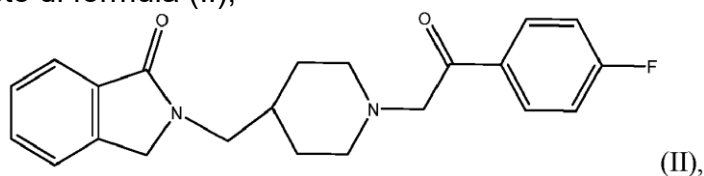
SPT (SWS-SPT1) del 23,6% mentre diminuiva durante l'ultimo terzo (SWS-SPT3) del 22,1%. È stato trovato che il sonno REM aumenta lievemente dell'1,4% nel primo terzo di SPT (REM\_SPT1) e diminuisce leggermente successivamente (di 3,03% in SPT2 e in SPT3) ma questi risultati non erano statisticamente significativi. Entrambi i risultati dei contrasti di latenza non significativi hanno mostrato che il SWS è apparso prima e il sonno REM è apparso più tardi con CYR-101.

I risultati del presente studio indicano che CYR-101 non ha avuto alcun effetto significativo sui parametri di EEG del sonno EEG per la distribuzione di sonno a onde lente. CYR-101 ha spostato la distribuzione del sonno a onde lente dalla fine all'inizio della notte: ha aumentato significativamente il sonno a onde lente nel primo terzo della notte e lo ha diminuito nell'ultimo terzo della notte. I risultati hanno anche suggerito che CYR-101 potrebbe avere effetti di promozione del sonno poiché ha migliorato (ma non significativamente) i parametri di inizio del sonno. È importante notare che questi risultati sono stati ottenuti in un progetto con gruppi in parallelo su un campione molto piccolo di pazienti (N=19) di cui solamente 7 hanno ricevuto CYR-101. Inoltre, parametri di EEG del sonno in pazienti con schizofrenia hanno un elevato grado di variabilità (a causa di eterogeneità della malattia e/o medicinali concomitanti). In questo contesto, alcune delle differenze osservate nel presente studio potrebbero aver raggiunto significatività statistica con una dimensione del campione maggiore.

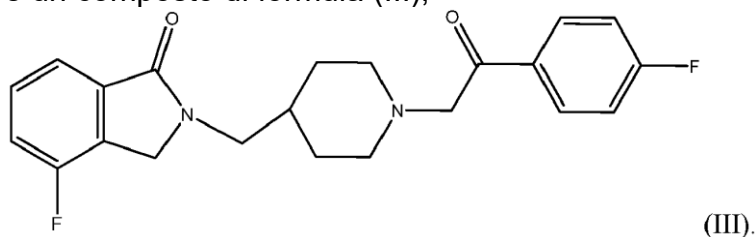
In base alla divulgazione qui, un tecnico del ramo comprenderà come trattare un disturbo del sonno o come migliorare un parametro del sonno. Inoltre, in base alla divulgazione qui, un tecnico del ramo comprenderà come misurare e/o valutare un trattamento efficace di un disturbo del sonno o il miglioramento di un parametro del sonno. In senso generale, qualsiasi potenziamento o miglioramento della qualità del sonno, o dell'effetto benefico ottenuto dal sonno, può essere considerato un trattamento o un miglioramento.

## RIVENDICAZIONI

1. Composto o relativo sale, idrato o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento di almeno un sintomo negativo di schizofrenia in un soggetto schizofrenico che ne necessita mediante un metodo che comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace del composto, sale, idrato o solvato al soggetto, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (II),



e un composto di formula (III),



2. Composto per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il sintomo negativo è selezionato dal gruppo costituito da appiattimento affettivo, ritiro emozionale, rapporti scarsi, ritiro sociale passivo/apatico, difficoltà nel pensiero astratto, mancanza di spontaneità e flusso di conversazione e pensiero stereotipato.

3. Composto per uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il sintomo negativo è selezionato dal gruppo costituito da un sintomo negativo primario e un sintomo negativo secondario.

4. Composto per uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui detto composto è somministrato a una dose tra 100 µg e 150 mg.

5. Composto per uso secondo la rivendicazione 4, in cui detto composto è somministrato a una dose tra 500 µg e 128 mg.

6. Composto per uso secondo la rivendicazione 5, in cui detto composto è somministrato a una dose tra 600 µg e 100 mg, facoltativamente tra 750 µg e 75 mg.

7. Composto per uso secondo la rivendicazione 6, in cui detto composto è somministrato a una dose tra 1 mg e 64 mg, facoltativamente tra 8 mg e 32 mg.

8. Composto per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui detto composto è somministrato come dose settimanale, una dose a giorni alterni, una singola dose giornaliera, due volte al giorno, tre volte al giorno, quattro volte al giorno o cinque volte al giorno.

9. Composto per uso secondo la rivendicazione 8, in cui detto composto è somministrato a una dose tra 8 mg e 32 mg due volte al giorno.

10. Composto per uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il composto è un composto di formula (II).

11. Composto per uso secondo la rivendicazione 10, in cui è somministrato un sale cloridrato del composto.

12. Composto per uso secondo la rivendicazione 11, in cui è somministrato un idrato.

13. Composto per uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il soggetto è già sottoposto a trattamento con almeno un agente neurolettico (ad esempio, un agente antipsicotico tipico o atipico).

14. Composto per uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui detto composto è somministrato al soggetto in combinazione con almeno un agente neurolettico (ad esempio, un agente antipsicotico tipico o atipico).

Si conferma la perfetta accuratezza della traduzione che precede.