



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 322 T2** 2005.09.15

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 124 556 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 322.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/25040**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 970 920.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/24400**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.05.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.09.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/551**  
**A61P 25/22**

(30) Unionspriorität:

**105803 P      27.10.1998      US**

(73) Patentinhaber:

**Vela Pharmaceuticals, Inc., Ewing, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**LANDRY, W., Donald, New York, US; KLEIN, F.,  
Donald, New York, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON OPTISCH REINEM (R)-TOFIZOPAM ZUR BEHANDLUNG UND PRAVENTION  
VON ANGSTSTÖRUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****1. GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft Arzneimittel und den Gebrauch von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und Vorbeugung von Angst und Angststörungen unter der Verwendung von optisch reinem Tofisopam.

**2. HINTERGRUND DER ERFINDUNG****2.1. CHIRALITÄT IN DER PHARMAKOLOGIE**

**[0002]** Das Begriff der Chiralität ist für die organische Chemie und Biochemie grundlegend und ist zu einem bedeutsamen Faktor bei der Bestimmung der Wirkungsweise eines pharmakologischen Wirkstoffes geworden. Ein Atom, im Besonderen ein Kohlenstoffatom, wird als chiral oder stereogen bezeichnet, wenn es an vier verschiedene Atome oder Gruppen in einer tetraedrischen Anordnung gebunden ist. Alle vier Atome oder Gruppen müssen unterschiedlich sein, um das zentrale Atom zu einem chiralen Zentrum zu machen. Wichtig dabei ist, dass eine solche Anordnung nicht durch irgendeine Drehung der Bindungen oder durch irgendeine Stellung des Moleküls mit seinem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden kann. Die zwei Moleküle sind Isomere, d.h. sie haben die gleiche empirische Formel, aber sie sind nicht identisch und ohne das Aufbrechen und die Neubildung von Bindungen können sie nicht identisch gemacht werden.

**[0003]** Moleküle, die sich in der räumlichen Anordnung ihrer Atome unterscheiden, aber die gleichen Verknüpfungspunkte aufweisen, werden als Stereoisomere bezeichnet. Enantiomere sind eine Untergruppe von Stereoisomeren, die Spiegelbilder sind, die nicht zur Deckung gebracht werden können. Alle Moleküle, die stereogene oder chirale Zentren enthalten, müssen Enantiomere aufweisen. Wenn ein Molekül durch Drehung oder durch irgendeine andere Bewegung als das Ausbilden und Aufbrechen von Bindungen mit seinem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden kann, sind sie identisch und keine Enantiomere. Ein Molekül, das mehr als ein chirales Zentrum besitzt, kann verschiedene Stereoisomere erzeugen und diese werden als Diastereomere bezeichnet.

**[0004]** Enantiomere werden nach einer Konvention benannt, welche den zwei möglichen Anordnungen der um ein chirales Zentrum gelegenen Gruppen die eindeutigen Beschreibungen R oder S zuweist. Cahn R.S., Ingold C.R., Prelog V. Angew. Chem. (Int. Ausgabe), 5:385–415 (1966). Enantiomere weisen ähnliche oder identische physikalischchemische Eigenschaften auf. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Fähigkeit, in einer Lösung die Ebene von polarisiertem Licht zu drehen. Enantiomere drehen die Ebene des Lichtes in gleichem Umfang, aber in entgegengesetzten Richtungen und werden deshalb als optische Isomere bezeichnet. Die Fähigkeit, die Ebene von polarisiertem Licht zu drehen, wird oft bei der Bestimmung des Enantiomers verwendet. Wenn das Isomer die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht, ist es rechtsdrehend, angezeigt durch ein (+) vor dem Namen der Verbindung. Ein Isomer, das Licht nach links dreht, wird linksdrehend genannt, angezeigt durch ein (–)-Präfix. Die Fähigkeit eines Isomers, die Ebene des Lichtes zu drehen, liefert Informationen über die physikalischen Eigenschaften des Materials, aber sie liefert keine Informationen, die die dreidimensionale räumliche Anordnung oder die endgültige Struktur des Moleküls, wie durch die Präfixe R und S angezeigt, betreffen. Der vollständige Name eines Isomers beinhaltet (+) oder (–), um seine optischen Eigenschaften anzuzeigen, und ein R oder S, um die endgültige Molekülstruktur anzuzeigen.

**[0005]** Die Variation der in den Stereoisomeren und Enantiomeren enthaltenen endgültigen Struktur ist in der Natur von tiefgehender Bedeutung. Dies wird durch das normale Überwiegen eines Enantiomers gegenüber des anderen in natürlich vorkommenden Molekülen, z.B. L-Aminosäuren, D-Glucose, L-Peptiden und D-Ribonukleotiden gezeigt. Wenn im Gegensatz dazu synthetisch hergestellte Chemikalien aus achiralen Vorläufern hergestellt werden, sind sie im Allgemeinen Razemate oder in etwa gleiche Mischungen beider Enantiomere.

**[0006]** Dies war historisch gesehen für die meisten Arzneimittel wahr, die zur Behandlung menschlicher Krankheiten verwendet wurden und die zum größten Teil in ihrer razemischen Form hergestellt und therapeutisch angewendet wurden. Es ist berechnet worden, dass heutzutage 25% aller Arzneimittel auf dem Markt chirale Moleküle sind und dass ungefähr 80% davon als Razemate verwendet werden. Lehmann, F.P.A. (1986), Trends Pharmacol. Sci., 7:281–285.

**[0007]** Es kann sein, dass die Chiralität für einige Therapeutika nicht wichtig ist. Bis vor kurzem war jedoch wenig über die Wirkung von enantiomeren Unterschieden oder von Stereoselektivität auf die Pharmakokinetik

oder die Pharmakodynamik von Arzneimitteln bekannt. In den letzten 10–15 Jahren ist das Interesse an pharmazeutischer Stereochemie gestiegen. Es ist nun bekannt, dass Enantiomere eines bestimmten Arzneimittels deutlich unterschiedliche Eigenschaften in einem biologischen System aufweisen können. Diese unterschiedlichen Wirkungen können auf pharmakokinetischen Unterschieden, wie die Wirkung auf Proteinbindung, -speicherung, -transport, -stoffwechsel oder -abbau, beruhen. Enantiomere zeigen auch unterschiedliche pharmakodynamische Aktivitäten und Stereoselektivität in der Art und Weise, in der sie an Rezeptoren binden und diese aktivieren. Diese Selektivität sollte bei Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Rezeptoren erwartet werden, da viele natürliche Liganden, z.B. Neurotransmitter, Hormone, endogene Peptide usw., selbst chiral sind. Darüber hinaus können Stereoisomere, die als Bestandteile racemischer Gemische vorliegen, miteinander auf komplexen und wenig verstandenen Wegen interagieren.

**[0008]** Der kürzliche Anstieg des Interesses und der Aufmerksamkeit an pharmazeutischer Stereochemie hat sowohl wegen dem gestiegenen Verständnis der einzigartigen Eigenschaften von Enantiomeren, als auch wegen der vielen Entwicklungen in asymmetrischer Synthese und chiraler Auftrennungs-Technologie stattgefunden. Neue Synthese-Techniken sind entwickelt worden, die chirales Ausgangsmaterial oder chirale Reagentien verwenden oder Katalysatoren, die eine enantioselektive Synthese fördern. Chromatographische Rekristallisationstechniken im großen Maßstab und enzymatische Reaktionen haben es nun pharmazeutischen Firmen erlaubt, einzelne Enantiomere in großem Maßstab auf kostengünstige Weise herzustellen.

**[0009]** Die Auswirkung von Chiralität auf die Wirkung eines Arzneimittels ist komplex und kann jedes oder alle Systeme im Körper einbeziehen, die auf ein chirales Molekül auf eine asymmetrische oder enantioselektive Art und Weise reagieren können.

**[0010]** Von jedem aktiven Prozess kann erwartet werden, dass er enantiomere Selektivität oder Spezifität zeigt. Ein aktiver Prozess kann die Interaktion mit einem Rezeptor, die Wirkung eines Enzyms oder die Spezifität einer Bindung beinhalten. In der Praxis schließen die Prozesse, die Enantioselektivität beinhalten können, Absorption, Verteilung einschließlich Protein- und Gewebefindung, -speicherung und -transport, Stoffwechsel, die Ausscheidung durch Galle und Niere und Rezeptorbindung und -aktivierung ein. Jeder dieser aktiven Prozesse kann alleine oder in Kombination die therapeutischen Wirkungen eines Stereoisomers in vivo beeinflussen.

## 2.2. ENANTIOSELEKTIVITÄT IN DER PHARMAKOKINETIK

**[0011]** Eine enantioselektive Absorption eines Arzneimittels kann stattfinden, wenn es (a) eine aktive Absorption gibt; (b) einen spezifischen Stoffwechsel im Darm oder in der Darmwand; (c) Unterschiede in der Löslichkeit; (d) enantioselektive Exkretion der Galle gefolgt durch Reabsorption oder (e) Unterschiede der pharmakologischen Aktivität.

**[0012]** Enantioselektive aktive Absorption ist für natürlich vorkommende Isomere wie L-Aminosäuren, D-Glucose usw. gut bekannt. Die enantioselektive Aminosäure-Pumpe wird ebenfalls vorzugsweise Arzneimittel transportieren, die strukturell ähnlich sind, wie zum Beispiel L-Dopa. Wade et al., (1973), *Nature*, 242:463–65. Eine solche selektive aktive Absorption findet auch im Fall von L-Methotrexat und L-Cephalexin statt, wobei das Letztere durch das enantioselektive Dipeptid-Transportsystem befördert wird. Tamai et al. (1988), *J. Pharm. Pharmacol.*, 40:320–324.

**[0013]** Enantioselektiver Darmstoffwechsel kann mit bestimmten Arzneimitteln vorkommen. Borgstrom et al. (1989), *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27:49–56. Unterschiede in der Löslichkeit sind zwischen Enantiomeren selten, können aber zum Beispiel eine unterschiedliche Absorption verursachen; racemisches Thalidomid ist zehnmal weniger löslich als seine getrennten Isomere, was seine Absorption durch den Darm beeinflusst. Hague et al. (1988), *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 26:623f.

**[0014]** Der Grad, mit dem Arzneimittel an menschliches Serum-Albumin (HSA) oder  $\alpha$ -1-Säureglycoprotein (AAG) gebunden sind, kann ihre Pharmakokinetik stark beeinflussen. Die ungebundene Fraktion des Arzneimittels bestimmt im Wesentlichen die Aktivität und die Ausscheidung eines Arzneimittels. Wenn jedoch die Unterschiede in der Bindung groß sind, kann es Veränderungen im Volumen der Verteilung, in den maximalen und minimalen ungebundenen Mengen beim Gleichgewichtszustand, in der Zeit, den Gleichgewichtszustand zu erreichen, und in der gesamten Ausscheidung durch die Niere geben.

**[0015]** Im Allgemeinen ist die Bindung von Arzneimitteln entweder an HSA (saure Arzneimittel) oder AAG (basische Arzneimittel) nicht enantioselektiv, aber es existieren einige wichtige Ausnahmen. Die meisten Arznei-

mittel binden an HSA entweder an der Warfarin-Stelle (Stelle I) oder der Benzodiazepin- und Indol-Stelle (Stelle II). Es wurde gefunden, dass L-Tryptophan die etwa 100-fache Affinität zu der Stelle II von HSA aufweist als die des D-Enantiomers. McMenamy et al. (1958), J. Biol. Chem., 233:1436–37. D-Oxazepam weist im Vergleich zu dem L-Enantiomer eine 40-fache Affinität zur Stelle II von HSA auf. Muller WE, Wollert U (1975), Mol. Pharmacol., 11:52–60. Andere chirale Benzodiazepin-Derivate, einschließlich Tofisopam, haben ebenfalls eine ähnliche enantioselektive Bindung an die Stelle II von HSA gezeigt. Alebic-Kolbah et al. (1979), Biochem. Pharmacol., 28:2457–64. Simongi M, Fitos I (1983), Biochem. Pharmacol., 32:1917–20.

**[0016]** Es wurde gezeigt, dass die Bindung von basischen Arzneimitteln an das  $\alpha$ -1-Säureglycoprotein (AAG) für Propanolol enantioselektiv ist, Albani et al. (1984), 18:244–46; für Disopyramid, Giacomini et al. (1986), J. Pharmacol. Biopharm., 14:325–56; für Verapamil, Eichelbaum et al. (1984), Br. J. Clin. Pharmacol., 17:450–8 und für Methadon, Romach et al. (1981), Clin. Pharmacol. Ther. 29:211–17.

**[0017]** Die enantioselektive Bindung an Plasmaproteine verursacht möglicherweise eine nicht so bedeutsame Wirkung auf die pharmakologische Aktivität eines Arzneimittels wie eine stereoselektive Interaktion zwischen Enantiomeren und Rezeptoren. Eine selektive Bindung wird jedoch das Verhältnis der Konzentration von gesamtem zu freiem Arzneimittel beeinflussen und die Enantiomere können sich gegenseitig verdrängen, was zu kinetischen Interaktionen führt, wie sie bei Ibuprofen gefunden worden sind. Lee et al. (1985), Br. J. Clin. Pharmacol., 19:669–74.

**[0018]** Das Ausmaß der Bindung eines Arzneimittels an Gewebe hängt in erster Linie von der Fettlöslichkeit und der Bindung an Plasmaproteine ab, wobei die Fettlöslichkeit der wichtigste Faktor ist. Enantiomere weisen im Allgemeinen eine ähnliche Fettlöslichkeit auf, daher ist es wahrscheinlich, dass die Enantioselektivität bei der Gewebeaufnahme gering ist, wenn nicht ein spezifischer Aufnahmeprozess vorhanden ist. Das ist für die S(–)-Enantiomere von Propanolol und Timolol gezeigt worden, die spezifisch durch  $\beta$ -Rezeptoren aufgenommen werden und die stärker an Herzgewebe gebunden sind als ihre Gegenspieler. Kawashima et al. (1976), J. Pharmacol., Exp. Ther. 196:517–520, Tocco et al. (1976), Drug Metab. Dispos. 4:323–329.

**[0019]** Der bedeutendste enantioselektive Prozess bei der Verfügbarkeit von Arzneimitteln ist der enantioselektive Stoffwechsel. Es wurde geschätzt, dass 75% aller chiraler Arzneimittel zu einem gewissen Grad enantioselektiven Stoffwechsel zeigen. Cambell O.B. (1990), Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 15:109–125. Der Mechanismus kann sowohl einen anfänglichen Erkennungsbindungsschritt, als auch einen Unterschied in der nachfolgenden Geschwindigkeit der Aktivierung des gebundenen Enzyms involvieren. Testa B. (1989), Chirality, 1:7–9.

**[0020]** Es gibt Anhaltspunkte für Stereoselektivität verschiedener Arzneimittel im Leberstoffwechsel. Enantioselektiver Erster-Schritt („first-pass“)-Stoffwechsel kann zu erheblichen Unterschieden in den Plasmakonzentrationen zwischen den oralen und intravenösen Verabreichungswegen führen. Testa B, Jenner P, Concepts in Drug Metabolism New York; Marcel Dekker, 1980:55–176; Echizen et al. (1985), Am. Heart J., 109:210–217.

**[0021]** Diese Enantioselektivität in dem Erster-Schritt-Stoffwechsel hat eine große klinische Bedeutung. Nur auf der Plasmakonzentration beruhend ist razemisches Verapamil hinsichtlich der Verlängerung des PR-Intervalls nach einer intravenösen Verabreichung deutlich wirksamer als nach einer oralen Verabreichung. Bei der gleichen „gesamten“ Arzneimittel-Konzentration im Plasma verschiebt sich die Dosis-Wirkungs-Kurve als Folge einer oralen Verabreichung im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung nach rechts. Das S-Enantiomer ist zwischen 2,5- und 20-fach stärker wirksam als R-Verapamil bei der Auslösung von Gefäßerweiterung, negativer ionotroper Wirkung, der Verlangsamung atrioventrikulärer Reizleitung und chonotroper Wirkung. Eichelbaum, M., Biochem. Pharmacol. (1988) 37:93–6. Der enantioselektive Erster-Schritt-Stoffwechsel des stärker wirksamen und toxischeren Enantiomers führt zu einer 2,5-fach höheren Konzentration von S-Verapamil nach einer intravenösen, im Vergleich zu einer oralen Verabreichung, wenn die Gesamtkonzentrationen des Arzneimittels im Plasma gleich sind.

**[0022]** Eine Vielzahl von Enzymen, die an der Ausscheidung von Metaboliten beteiligt sind, haben eine enantioselektive Wirkungsweise gezeigt. Dies schließt Oxidase mit gemischter Funktion, Epoxid-Hydrolasen, Esterasen, Glutathion-Transferasen, Glucuronyl-Transferasen, Tyrosin-Hydroxylase und Dopa-Decarboxylase ein. Der Warfarin-Stoffwechsel ist in hohem Maße enantioselektiv und die Enantiomere des Arzneimittels werden durch zwei verschiedene Stoffwechselwege und durch verschiedene Stoffwechsel-Enzyme metabolisiert. Das S-Enantiomer wird in erster Linie durch Oxidation durch eine Ring-Hydroxylierung durch Cytochrom P-450IIC9 metabolisiert, wodurch 7-Hydroxy-S-Warfarin erzeugt wird. Im Gegensatz dazu wird R-Warfarin durch Oxidation durch Cytochrom P-450IIIA4 zu 6-Hydroxy-R-Warfarin und durch Reduktion der funktionellen

Ketogruppe metabolisiert, wodurch R,S-Warfarin-Alkohole erzeugt werden. Rettie et al. (1992) Chem. Res. Toxicol. 5:54–59; Lewis RJ, Trager WF (1970), J. Clin. Invest., 49:907–13.

**[0023]** Es ist diese Art des radikalen Unterschiedes in der Art, mit der mit Enantiomeren eines Arzneimittels im Körper umgegangen wird, die Forscher dazu veranlasst hat, Behauptungen aufzustellen wie „Warfarin-Enantiomere sollten wie zwei Arzneimittel behandelt werden“. Hignite et al. (1980), Clin. Pharmacol. Ther., 28:99.

**[0024]** Die Exkretion durch die Galle besitzt eine Komponente aktiven Transports, die für Säuren und Basen unterschiedlich ist und damit enantioselektiv sein sollte.

**[0025]** Die Ausscheidung eines Arzneimittels durch die Niere kombiniert sowohl aktive als auch passive Prozesse, was glomeruläre Filtration, passive Reabsorption, aktive Sekretion, aktive Reabsorption und Stoffwechsel in der Niere einschließt. Tubuläre Sekretion und aktive Reabsorption beinhalten beide durch absättigbare Träger vermittelte Prozesse, die möglicherweise enantioselektiv sind.

### 2.3. ENANTIOSELEKTIVITÄT IN DER PHARMAKODYNAMIK

**[0026]** Die endgültige Struktur eines asymmetrischen Arzneimittelmoleküls kann eine grundlegende Wirkung auf die Interaktion des Arzneimittels mit einem Rezeptor haben. Das ist bekannt, seitdem die größere Wirksamkeit von (–)-Hyoscyamin gegenüber seinem (+)-Enantiomer zu Beginn dieses Jahrhunderts gezeigt wurde. Cushing AR, Biological relations of optically isomeric substances, London. Bailliere, Tendall und Cox, 1926. Weniger als ein Jahrzehnt später wurde ein einfaches aber nützliches Modell vorgeschlagen, um die Unterschiede in der pharmakodynamischen Aktivität zwischen Enantiomeren zu erklären. Easson LH, Stedman, E. (1933) Biochem. J. 27:1257–66. Dieses Modell schlägt vor, dass das aktivere Enantiomer mit dem Rezeptor an drei Punkten interagieren kann, während das weniger aktive Enantiomer nur an zwei Stellen interagieren kann. Dieses Modell ist in der Hinsicht zu einfach, dass es daran scheitert, die Flexibilität der Konformation sowohl des Arzneimittels, als auch des Rezeptors zu berücksichtigen.

**[0027]** Das Enantiomer mit der höheren Rezeptor-Affinität oder -Aktivität wird das Eutomer genannt, während dasjenige mit der niedrigeren Aktivität das Distomer genannt wird. Das Verhältnis der Affinität oder Aktivität der zwei Enantiomere ist ein Maß für die Enantioselektivität des Systems und wird das eudismische Verhältnis genannt.

**[0028]** Der Unterschied in der Rezeptor-Affinität oder -Aktivität zwischen zwei Enantiomeren kann so grundlegend sein, dass die zwei Isomere effektiv einzelne Arzneimittel sind und mit verschiedenen therapeutischen Indikationen vermarktet werden. Zum Beispiel wird Dextropropoxyphen (Darvon™, Lilly, U.S.) als Analgetikum verwendet, während dessen Enantiomer Levopropoxyphen (Novrad™, Lilly, U.S.) als Hustenmittel verwendet wird. Hutt et al. (1996) Drugs 52, Anhang 5:1–12.

**[0029]** In einigen Fällen können Enantiomere entgegengesetzte pharmakologische Wirkungen aufweisen. Das (+)-Enantiomer von Piconadol ist ein Agonist am Opioid-Rezeptor, während das (–)-Enantiomer an dem gleichen Rezeptor als Antagonist wirkt. Powell et al. in: Wainer IW, Drager DE, Herausgeber, Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology. New York, Marcel Dekker 1988:245–70. Die Enantiomere von einigen der chiralen Dihydropyridin-Calciumkanal-Blocker besitzen ebenfalls gegensätzliche Wirkungen auf den Rezeptor. Die S-Enantiomere sind starke Aktivator an Spannungs-abhängigen Calciumkanälen vom L-Typ, wohingegen die R-Enantiomere Antagonisten sind. Triggie, D.J. Chirality, (1994) 6:58–62.

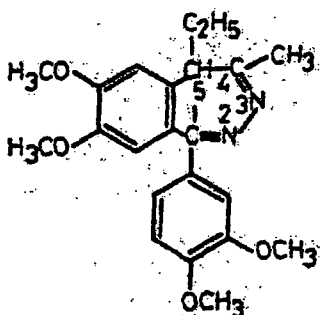
**[0030]** Es sind einige Beispiele für einzelne Isomere bekannt, deren pharmakologische Eigenschaften so unterschiedlich von denen des Razemats sind, dass die reinen Isomere einen Wert für eine neue Indikation haben. Verapamil kann das Ausströmen einiger cytotoxischer Arzneimittel aus bestimmten Tumorzelllinien, die gegen viele Arzneimittel resistent sind, hemmen und kann die Sensitivität dieser Zelllinien gegenüber cytotoxischen Wirkstoffen wie Adriamycin erhöhen. Die Verwendung von Verapamil zu diesem Zweck ist durch seine kardiovaskulären Wirkungen eingeschränkt, die unerwünscht oder sogar schädlich sein können. Da jedoch die kardiovaskulären Wirkungen hauptsächlich durch das S-Enantiomer hervorgerufen werden, könnte es möglich sein, reines R-Verapamil zu verwenden, um die Behandlung von Tumoren mit einer Resistenz gegen viele Arzneimittel bei Konzentrationen zu unterstützen, die bei der Verwendung des Razemats toxisch wären. Gottesman, M.M., Parton I, Trend Pharmacol. Sci. (1988) 9:54–8; Plumb et al., Biochem. Pharmacol. (1990), 39:787–92.

**[0031]** Der klinische Wert, eher ein reines Enantiomer als ein razemisches Arzneimittel zu verwenden, kann

von anderen Faktoren wie dem Krankheitszustand, Alter, Geschlecht und genetischen Faktoren abhängen.

#### 2.4. CHEMIE UND PHARMAKOKINETIK VON TOFISOPAM

**[0032]** Tofisopam ist 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-Benzodiazepin, welches dargestellt werden kann durch die Formel:



**[0033]** Eine Synthese von Tofisopam wird beschrieben in dem US-Patent Nr. 3,736,315 von Korosi J., et al.. Tofisopam ist ein 2,3-Benzodiazepin, das in Europa als razemisches Gemisch unter dem Namen Grandaxin® als schwaches Beruhigungsmittel vertrieben wurde. Tofisopam unterscheidet sich von den Diazepam-ähnlichen Benzodiazepinen darin, dass die Positionen der Stickstoffatome in der Ringstruktur 2,3 sind anstatt 1,4.

**[0034]** Tofisopam besitzt ein chirales Zentrum an dem Kohlenstoff C-5 und hat deshalb zwei Enantiomere. Zusätzlich kann Tofisopam basierend auf den zwei Konfigurationen, die durch den Stickstoff enthaltenden Benzodiazepin-Ring angenommen werden können, in zwei stabilen Konformationen vorliegen. Es ist berichtet worden, dass sich die stereoselektive Bindung der zwei Konformationen an Serum-Albumin unterscheiden. Simongi, M. und Fitos, I., „Stereoselective Binding of a 2,3 Benzodiazepin to Human Albumin“, *Biochemical Pharmacology* 32(12):1917–20 (1983).

**[0035]** Tofisopam (als razemisches Gemisch) ist in Europa viele Jahre lang klinisch als Angstlöser verwendet worden. Obwohl eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen Tofisopam und klassischen 1,4-Benzodiazepinen (BDZ) wie Diazepam vorhanden ist, vermittelt der Unterschied in der Position des Stickstoffs in dem Benzodiazepin-ring in Tofisopam eine pharmakologische Aktivität, die sich von den klassischen BDZs stark unterscheidet. Klassische BDZs haben spezifische hoch-affine Bindungsstellen im ZNS. Möhler, H. und Okada, T., Benzodiazepine receptors: demonstration in the central nervous system, *Science*, (1977) 198:849–851; Squires, R.F. und Braestrup, C., Benzodiazepine receptors in rat brain, *Nature* 266:732–734 (1977). Es ist nun bekannt, dass diese spezifischen Bindungsstellen vom Subtyp der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind. Tallman et al., GABAergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity, *Nature* (1978) 274:383–385; Tallman et al., Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines, *Science* (1980) 207:274–281. Separate and distinct recognition sites associated with the GABA<sub>A</sub> receptor bind to several convulsant compounds such as picrotoxin and pentylentetrazolin, Paul, S.M., GABA and Glycine in Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Hrsg. Bloom und Kupfu S. 87–94, Raven Press Ltd., New York. Eine Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren durch Agonisten führt zu einem Anstieg in der Cl-Ionen-Leitfähigkeit durch den Rezeptorgesteuerten Ionenkanal- oder -pore. Die Aktivierung der Cl-Ionen-Leitfähigkeit führt zu einer Hyperpolarisation des Neurons und erniedrigt dessen Sensitivität gegenüber erregenden Neurotransmittern. Dies ist der Wirkungsmechanismus von dem inhibitorischen Neurotransmitter GABA und klassische BDZ, wie Diazepam, üben ihre Wirkung durch diesen Mechanismus aus.

**[0036]** Tofisopam bindet im Gegensatz zu dem klinisch wirksamen 1,4-BDZ nicht den Benzodiazepin-Rezeptor. Tofisopam verdrängt nicht die Bindung von [<sup>3</sup>H]-BDZs an ihre Rezeptoren (in vitro) oder (in vivo) nach der Verabreichung über eine Magensonde und es verdrängt keine inversen Agonisten (z.B. B-Carboline) an diesem Rezeptor. Saano, V. und Urtti, A., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17:367–369, (1982); Saano V., *Pharmacol. Res. Commun.*, 14:971–981, (1982). Tofisopam erhöht jedoch die Bindung von BDZs an ihre Rezeptoren sowohl (in vivo), als auch (in vitro), sowohl nach akuter, als auch nach chronischer Behandlung. Saano, V. und Urtti, A., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17:367–369 (1982). Mennini et al., *Naunyn Schmiedebach Arch. Pharmacol.*, 321:112–115 (1982). Diese Wirkung ist das Ergebnis eines Anstieges der Affinität des Rezeptors für die BDZ und nicht eines Anstieges der Anzahl der Rezeptoren. Die Fähigkeit von Tofisopam, die Bindung von BDZs zu erhöhen, beruht nicht einfach auf pharmakokinetischen Faktoren, da die Mengen von Diazepam und von dessen Metabolit Desmethyldiazepam im Gehirn durch Tofisopam unverändert blieben. Pellow, S. und File SE, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 10:221–227, (1986).

**[0037]** Die Wirkungen von Tofisopam auf Dopamin-Systeme sind zu denen von klassischen BDZs sehr unterschiedlich. Es wurde gezeigt, dass Tofisopam in niedrigen Dosierungen eine Agonist-ähnliche Wirkung auf dopaminerge Systeme des Gehirns hat. Szentendrei, T. et al., in: *Catecholamines and Stress: Recent Advances*, herausgegeben durch E. Usdin, R. Kvetnanstig und I.J. Kopen, Amsterdam: Elsevier 1980, S. 161–166. In höheren Dosierungen jedoch hat Tofisopam eine Neuroleptikum-ähnliche, Dopamin-blockierende Wirkung. Pel-low, S. und File S., *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 10:221–227 (1986). Es ist vorgeschlagen worden, dass Tofisopam eine schnelle Hypersensitivierung von Dopamin-Rezeptoren, vergleichbar zu der, die nach chronischer Behandlung mit Haloperidol beobachtet wird, induziert und gleichzeitig die Affinität von Dopamin-Rezeptoren für Antagonisten erhöht. Chopin, P. et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 37:917–919 (1985). Diese zweiphasige Wirkung von Tofisopam auf Dopamin-Systeme ist ein bemerkenswerter Unterschied zu denen klassischer BDZs. Diese Verbindungen wirken nur als Inhibitoren der dopaminergen Systemen des Gehirns und besitzen keine Agonist-ähnlichen Wirkungen bei niedrigen Dosierungen.

## 2.5. THERAPEUTISCHE WIRKSAMKEIT VON RAZEMISCHEM TOFISOPAM

**[0038]** Eine große Anzahl klinischer Studien haben gezeigt, dass Tofisopam ein wirksamer Angstlöser bei Menschen ist. In einer großen, multizentralen Studie mit 325 Patienten wurde Tofisopam für 3 Wochen in Dosierungsbereichen von 150–1300 mg/Tag verabreicht. Es wurde gefunden, dass das Arzneimittel ein wirksamer Angstlöser ist und nicht die beruhigenden Nebenwirkungen, die mit 1,4-BDZ beobachtet wurden, aufwies. Tatsächlich war die bedeutendste negative Wirkung eine Stimulanz-ähnliche Nebenwirkung. Varady, G. et al., *Ther. Hung.* 23:153–158, (1975). In einer offenen Studie mit 30 Patienten mit gemischtem Angst-Depressions-Syndrom wurde gefunden, dass Tofisopam bei einer durchschnittlichen Dosis von 158 mg/Tag wirksam ist. Molcan, J.V., *Aggressologie* 22D:23–24, (1980). Es wurde gefunden, dass Tofisopam bei der Behandlung von nervöser Anspannung, Erregbarkeit und gestörten Schlafmustern bei Patienten mit Wechseljahr-Symptomen wirksam ist. Csillag, M.G., *Ther. Hung.* 23:164–169, (1975). In dieser Studie waren die Dosen 150–300 mg/Tag während eines Zeitraumes von 3–4 Wochen.

**[0039]** Es wurde gefunden, dass Tofisopam bei der Behandlung von 50 ambulanten Patienten, bei denen Angststörungen diagnostiziert wurden, wirksam ist. Einige nachteilige Nebenwirkungen einschließlich Schläfrigkeit und Erschöpfung wurden festgestellt. Diese Studie hat auch nahe gelegt, dass Tofisopam eine spezifische Wirkung auf den „Furcht“-Faktor von der Hamilton-Angst-Skala haben könnte, was auf eine antipho-bische Wirkung hindeuten könnte. Eine Doppelblindstudie (Dosierungen nicht berichtet), die Tofisopam mit einem Placebo vergleicht, wurde über einen vierwöchigen Zeitraum mit 57 ambulanten Patienten mit Angst und Depression durchgeführt. Goldberg, H.L. und Finnerty, R.J., *Am. J. Psychiatry* 136:196–199 (1979). Diese Studie hat gezeigt, dass Tofisopam bei der Reduzierung der Symptomatologie, die mit Hilfe der Hamilton-Angst-Skala der Sorgen-Symptom-Checkliste gemessen wurde, deutlich wirksamer als das Placebo war. Es wurde gefunden, dass Tofisopam ungewöhnlich wirksam bei Patienten war, die auffällige somatische Sorgen auf der Hamilton-Skala aufwiesen. Jedoch berichteten 21 Prozent der Patienten, die Tofisopam erhielten, von Nebenwirkungen während der Behandlung im Vergleich zu nur 10 Prozent der Placebo-Empfänger. Ein Patient, der razemisches Tofisopam erhalten hatte, zeigte eine unmittelbare und starke Reaktion, die Erregung, Verwirrtheit, Ohnmacht und Schwindel einschloss, was mehr als 7 Tage andauerte. Dieser Patient musste aus der Studie entfernt werden. Dies ist mit vorherigen Berichten in Übereinstimmung, nämlich, dass razemisches Tofisopam nachteilige stimulierende Wirkungen verursachen kann. Varody et al., *Ther. Hung.* 23:153–158, (1975). Andere Doppelblindstudien haben die Wirksamkeit von Tofisopam bei der Behandlung von Angst bestätigt. Slodka, R. et al., *Ther. Hung.* 27:3–7, (1979).

**[0040]** Es ist auch gezeigt worden, dass Tofisopam eine deutlich angstlösende Wirkung vor einer Operation hat, und es wurde gefunden, dass diese Wirkung stärker ist als die des klassischen 1,4-BDZ Nitrazepam. Pakkanen, A. et al., *Br. J. Anaesth.* 52:1009–1012, (1980). In einer anderen Studie zur Verwendung von Tofisopam als Beruhigungsmittel wurde gefunden, dass wiederholte orale Dosen von 100 mg eine angstlösende Wirkung ohne Beruhigung hervorrufen, aber mit den unerwünschten Nebenwirkungen der Stimulierung. Kanto, J. et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 20:309–313, (1982). Es wurde ebenfalls gefunden, dass Tofisopam bei der Behandlung von Angst bei Patienten mit schwerer Myasthenie wirksam ist, bei der die Muskel-relaxierenden Wirkungen von 1,4-BDZs die Wirkungen der Krankheit verschlechtern können.

**[0041]** Es wurde ebenfalls gefunden, dass Tofisopam die kognitiven Leistungen in Angst-Patienten verbessert, ohne eine psychomotorische Beeinträchtigung zu verursachen. Es wurden jedoch Schlafstörungen festgestellt, wenn Tofisopam abends verabreicht wurde, und die Wachsamkeit wurde erhöht. Maier, K., *Curr. Ther. Res.* 35:541–548 (1984).

**[0042]** Im Gegensatz zu den 1,4-Benzodiazepinen, die alle antikonvulsive Eigenschaften aufweisen, Lister, R.G., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 9:87–94 (1985), ist von Tofisopam berichtet worden, dass es keine antikonvulsiven, Muskel-relaxierenden oder beruhigenden Wirkungen aufweist. Gerevich, J., *Ther. Hungar.* 23:143–146 (1975). Petöcz, L. und Kosoczky, I. *Ther. Hungar.* 23:143–148, (1975).

**[0043]** Jedoch erhöht Tofisopam die Wirkungen von Diazepam gegen Konvulsionen, Briley, M., *Br. J. Pharmacol.* 82:300f, (1984); Mennini, T., *Naugn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 321:112–115, (1982) und erhöht auch die Wirkung von Diazepam gegen Zittern. Saano, V. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17:367–369, (1982); Saano, V. *Med. Biol.* 61:49–53, (1983). Diese Wirkung von Tofisopam ist spezifisch für Benzodiazepin-Antikonvulsiva und wurde nicht mit Phenytoin, Natriumvalproat oder Carbamazepin gefunden. Saano, V., *Med. Biol.* 64:201–206, (1986).

## 2.6. TOFISOPAM-ENANTIOMERE

**[0044]** Die molekulare Struktur und die Eigenschaften der Konformation von Tofisopam sind mit Hilfe von NMR-, CD- und kristallographischen Röntgenstrahl-Methoden bestimmt worden. Visy, J. und Simongi, M., *Chirality* 1:271–275 (1989). Der 2,3-Diazepin-Ring existiert in zwei Arten der Wannenkonformation. Im Fall der größeren Konformationen (+)R und (–)S hat die an das Asymmetrie-Zentrum C-5 gebundene Ethylgruppe eine quasi-äquatoriale Orientierung, während diese Gruppe in den Konformationen (–)R und (+)S quasi-axial positioniert ist. Als Resultat enthält razemisches Tofisopam in Lösung vier molekulare Spezies, nämlich zwei Enantiomere, die jeweils in zwei chiralen Konformationen vorkommen. Das Zeichen der optischen Drehung wird als Folge der Umkehrung des Diazepin-Rings umgedreht. In Kristallform kommt Tofisopam nur in den größeren Konformationen vor, wobei linksdrehendes Tofisopam von der endgültigen (S)-Konformation ist. Toth, G. et al., *J. Heterocyclic Chem.* 20:709–713 (1983). Fogassy, E. et al., In: *Bio-Organic Heterocycles*, Van der Plas, H.C., Ötvös, L., Simongi, M. Hrsg. Budapest Amsterdam: Akademia; Kiado-Elsevier, 1984, 229:233.

**[0045]** Fogassy et al., behaupten, dass eine Zusammenfassung von Petocz et al. von einer Tagung 1980 pharmakologische Tests in Mäusen beschreibt, welche eine unterschiedliche biologische Aktivität der Stereoisomere zeigen, einschließlich der Beobachtung, dass die Aktivität des razemischen Tofisopam nicht mit der Summe der Aktivitäten seiner Enantiomere übereinstimmt. Id. bei 230. Fogassy et al. beschreiben jedoch nicht die biologischen Tests oder die bestimmten Ergebnisse, die durch Petocz et al. erhalten wurden. Darüber hinaus ergab eine Durchsichtung des Standes der Technik keine solche Zusammenfassung von Petocz et al.. Somit gibt es gegenwärtig keinen Hinweis, dass Petocz et al. existiert oder dass es R-Tofisopam und seine unerwarteten Eigenschaften betrifft.

**[0046]** Weiterhin ist gezeigt worden, dass die Bindung von Tofisopam-Enantiomeren an menschliches Serum-Albumin stereoselektiv ist und durch die gegenseitige Umwandlung der Konformationen beeinflusst wird. Simonyi M und Fitos, I. *Biochem. Pharmacology* 32 (12):1917–1920 (1983).

## 2.7. ANGSTSTÖRUNGEN

**[0047]** Angststörungen sind Teil einer heterogenen Gruppe von psychiatrischen Störungen, die durch ihr vorherrschendes Symptom, nämlich das der Angst, gekennzeichnet werden. Das „Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders“, 4. Ausgabe (DSMIV), veröffentlicht durch die amerikanische psychiatrische Vereinigung, 1994, Washington, DC, listet zwölf (12) verschiedene Typen von Angststörungen auf. Diese sind wie folgt: Panikstörung ohne Agoraphobie; Panikstörung mit Agoraphobie; Agoraphobie ohne eine Vorgeschichte mit Panikstörung; spezifische Phobie; soziale Phobie; obsessiv-kompulsive Störung; akuter Belastungsreaktion; akutes Stresssyndrom; generalisierte Angststörung; Angststörung aufgrund eines allgemeinen Krankheitszustandes; Angststörung, ausgelöst durch einen Stoff; und Angststörung, die nicht anderweitig bestimmt ist.

**[0048]** Panikstörung ist durch die Anwesenheit von wiederkehrenden, unerwarteten Panikattacken gekennzeichnet, gefolgt durch mindestens einen Monat der andauernden Sorge, eine weitere Panikattacke zu erleiden, zusätzlich zu Sorgen über mögliche Auswirkungen oder Folgen der Panikattacken oder eine deutliche Veränderung des Verhaltens, die auf die Panikattacke zurückzuführen ist. Eine Panikattacke ist ein für sich stehender Zeitraum intensiver Furcht oder Unbehagens, in dem sich abrupt vier (4) oder mehr der folgenden Symptome entwickeln und innerhalb von zehn (10) Minuten einen Höhepunkt erreichen. Die Symptome sind Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Kurzatmigkeit, Erstickungsgefühle, Brustschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühle, Realitätsverlust, Persönlichkeitsverlust, Angst, die Kontrolle zu verlieren, Todesangst und Frösteln oder Hitze-wallungen.



**[0049]** Die Panikattacke beginnt plötzlich und baut sich schnell bis zu einem Höhepunkt auf und ist oft begleitet durch ein Gefühl unmittelbarer Gefahr oder eines drohenden Verhängnis und das Bedürfnis zu fliehen. Die Panikattacke unterscheidet sich von der generalisierten Angst darin, dass die mit der Panikattacke verbundene Angst periodisch und als Anfall auftritt und von größerer Heftigkeit ist. Panikattacken können in vielen verschiedenen Angststörungen auftreten, einschließlich der Panikstörung, der sozialen Phobie, der spezifischen Phobien, der akuten Belastungsreaktion und dem akuten Stresssyndrom.

**[0050]** Bei Panikstörungen können die Häufigkeit und die Heftigkeit der Panikattacken stark variieren. Einige Individuen haben häufige Attacken, zum Beispiel täglich oder wöchentlich, getrennt durch Zeiträume ohne Attacken. Andere Individuen können nur gelegentliche Panikattacken haben.

**[0051]** Panikstörungen werden als mit oder ohne Agoraphobie klassifiziert. Agoraphobie ist die Angst, sich in Situationen zu befinden, in denen eine Flucht schwierig oder sogar peinlich wäre, oder in denen das Individuum keine Hilfe erhalten könnte.

**[0052]** Agoraphobie kann auch ohne eine Vorgeschichte mit Panikstörung vorkommen. In dieser Störung liegt der Schwerpunkt der Angst eher auf dem Auftreten von schwerwiegenden Panik-ähnlichen Symptomen oder der Beschämung als Ergebnis dieser Symptome als auf vollständigen, formalen Panikattacken. Die Mehrheit der Individuen, die an Agoraphobie leiden, weisen auch eine aktuelle Diagnose oder Vorgeschichte der Panikstörung auf. Dennoch wird berichtet, dass Agoraphobie ohne eine Vorgeschichte mit Panikstörung ebenso häufig vorkommt wie eine Panikstörung mit Agoraphobie.

**[0053]** Spezifische Phobien sind gekennzeichnet durch andauernde und extreme Angst vor klar definierten, eingegrenzten Objekten oder Situationen. Die Aussetzung gegenüber diesen bestimmten Objekten oder Situationen ruft fast unweigerlich einen unmittelbaren Angstzustand hervor, eine Reaktion, die in der Form einer Panikattacke stattfinden kann. Bei Kindern kann sich diese Angst in Wutanfällen, Weinen oder Klammern äußern. Die diagnostischen Kriterien erfordern auch, dass die Person erkennt, dass die Angst übertrieben oder unvernünftig ist. Bei Kindern kann dieses Merkmal fehlen.

**[0054]** Das wesentliche Merkmal einer sozialen Phobie ist merkliche und andauernde Angst vor sozialen Situationen, in denen eine Peinlichkeit geschehen kann. Ein Aussetzen gegenüber dieser bestimmten sozialen Situation wird fast immer eine unmittelbare Angstreaktion hervorrufen. Dies kann in der Form einer situationsbedingt prädisponierten Panikattacke stattfinden. Wie bei der spezifischen Phobie erkennen Jugendliche und Erwachsene mit dieser Störung, dass ihre Ängste übertrieben oder unvernünftig sind, aber das ist bei Kindern nicht der Fall. Individuen mit einer sozialen Phobie machen sich große Sorgen über peinliche Situationen und befürchten oft, dass andere sie für ängstlich oder sogar für verrückt oder dumm halten. Das kann zu einer Angst, in der Öffentlichkeit zu sprechen, führen, wegen der Sorge, dass andere bemerken werden, dass sie ängstlich sind oder dass sie nicht artikuliert sprechen können. Personen mit dieser Störung vermeiden wegen der Angst vor peinlichen Situationen das Essen, Trinken oder Schreiben in der Öffentlichkeit. Individuen mit sozialer Phobie erleben in der gefürchteten sozialen Situation fast immer einige Symptome der Angst und können Panikattacken haben, wenn sie dieser Situation ausgesetzt sind.

**[0055]** Eine obsessive-kompulsive Störung ist ein Syndrom, das durch wiederkehrende Obsessionen oder Zwänge gekennzeichnet ist, die deutlichen Kummer verursachen oder mehr als eine Stunde pro Tag einnehmen oder auf deutliche Weise die normale Routine, den beruflichen oder akademischen Tagesablauf oder die üblichen sozialen Aktivitäten oder Beziehungen beeinflussen.

**[0056]** Obsessionen sind wiederkehrende oder andauernde Gedanken, Impulse oder Bilder, die an einem bestimmten Punkt als aufdringlich und unangebracht erfahren werden und die eine merkliche Angst und Kummer verursachen und nicht nur übertriebene Sorgen über Probleme des normalen Lebens sind. Die Person versucht, solche Gedanken, Impulse oder Bilder zu ignorieren oder zu unterdrücken oder sie mit einem anderen Gedanken oder einer anderen Handlung zu neutralisieren und die Person erkennt, dass der Gedanke, die Impulse oder die Bilder ein Produkt seines oder ihres eigenen Verstandes ist und nicht von außen auferlegt.

**[0057]** Zwänge sind sich wiederholende Verhaltensweisen wie Händewaschen oder Sichüberprüfen oder geistige Handlungen wie das leise Zählen oder Wiederholen von Wörtern, zu deren Durchführung sich die Person als Reaktion auf eine Obsession oder zur Befolgung von Regeln, die strikt eingehalten werden müssen, getrieben fühlt. Die Person beabsichtigt, dass diese Verhaltensweisen oder geistigen Handlungen Kummer oder irgendein gefürchtetes Ereignis oder Situation verhindern werden, wobei jedoch diese Verhaltensweisen oder geistigen Handlungen nicht auf realistische Weise damit verknüpft sind, was sie neutralisieren oder ver-

hindern sollen, oder eindeutig übertrieben sind.

**[0058]** Eine akute Belastungsreaktion (PTSD) ist ein Syndrom, das durch ein klinisch bedeutsames Leiden gekennzeichnet ist, das zu einer unbrauchbar machenden, sozialen und beruflichen Fehlfunktion für Zeiträume von mehr als einem Monat führt. Das wesentliche Merkmal von PTSD ist die Entwicklung von charakteristischen Symptomen als Folge eines Aussetzens gegenüber einer extrem traumatischen Stresssituation, die eine direkte persönliche Erfahrung eines Ereignisses einbezieht, das einen aktuellen oder drohenden Tod oder eine schwere Verletzung betrifft oder eine andere Bedrohung jemandes gesundheitlicher Integrität; oder Zeuge eines Ereignisses zu sein, das den Tod, die Verletzung oder die Bedrohung der gesundheitlichen Integrität einer anderen Person betrifft; oder das Hören von einem unerwarteten oder gewaltsamen Tod, einer ernsten Verletzung oder einer Todesdrohung oder von einer Verletzung, die von einem Familienmitglied oder einer anderen nahe stehenden Person erfahren wurde.

**[0059]** Die Reaktion des Patienten auf das Ereignis beinhaltet im Allgemeinen ein unorganisiertes und aufgeregtes Verhalten. Die charakteristischen Symptome, die von dem Aussetzen gegenüber dem extremen Trauma herrühren, schließen ein dauerhaftes Wiedererleben des traumatischen Ereignisses, ein dauerhaftes Vermeiden von mit dem Trauma verbundenen Reizen und Betäuben der allgemeinen Reaktion, ebenso wie dauerhafte Symptome erhöhter Erregung und Angst, die von dem Patienten vor dem traumatischen Vorfall nicht gezeigt wurden, ein.

**[0060]** Das traumatische Ereignis wird sehr häufig über wiederkehrende und aufdringliche Erinnerungen der Ereignisse oder wiederkehrende, Kummer bereitende Träume des Ereignisses wiedererlebt. PTSD kann sich chronisch manifestieren, definiert durch die Anwesenheit der kompletten Anzahl der Symptome für einen Zeitraum von 3 Monaten oder länger, oder es kann akut auftreten, wobei jede Episode weniger als 3 Monate dauert. Gelegentlich tritt PTSD mit verzögertem Beginn auf, wobei mindestens 6 Monate zwischen dem traumatischen Ereignis und dem Beginn der vorstehend beschriebenen Symptome vergangen sind.

**[0061]** Darüber hinaus sind Patienten, die an PTSD leiden, einem erhöhten Risiko ausgesetzt, andere schwächende, psychiatrische Störungen, einschließlich Panikstörung, Agoraphobie, obsessiv-kompulsive Störung, soziale Phobie, schwere depressive Störung und Substanzmissbrauch zu erlangen. PTSD ist auch oft verbunden mit selbstzerstörerischem, selbstverstümmelndem und impulsivem Verhalten, was zu Verletzungen des Patienten wie ein Kopft trauma oder Verbrennungen führen kann.

**[0062]** Das wesentliche Merkmal des akuten Stresssyndroms ist die Entwicklung von charakteristischer Angst, Abgrenzung und anderen Symptomen, was innerhalb von einem Monat nach dem Erleben eines extrem traumatischen Stresses geschieht. Die Arten von beteiligten Stressfaktoren sind ähnlich zu denen, die an der Entwicklung von PTSD beteiligt sind. Während des Erlebens des traumatischen Ereignisses oder nach dem Ereignis entwickelt das Individuum mindestens drei der folgenden Symptome der Abgrenzung: ein subjektives Wahrnehmen von Betäubung, Distanz oder Abwesenheit von emotionaler Beteiligung; eine Reduktion des Bewusstseins von seiner oder ihrer Umgebung; Realitätsverlust; Persönlichkeitsverlust oder abgrenzende Amnesie. Als Folge des Trauma wird das Ereignis andauernd wiedererlebt und das Individuum zeigt eine merkliche Vermeidung von Reizen, die Erinnerungen an das Trauma hervorrufen können, und zeigt merkliche Symptome von Angst oder erhöhter Erregung.

**[0063]** Das wesentliche Merkmal dieses Syndroms ist die Entwicklung von abgrenzenden Symptomen zusammen mit Symptomen, die ähnlich zu denen von PTSD als Folge eines Aussetzens gegenüber einem traumatischen Ereignis sind. Individuen mit akutem Stresssyndrom vernachlässigen grundlegende Notwendigkeiten der Gesundheit und Sicherheit und sind einem erhöhten Risiko, PTSD und eine schwere Depression zu entwickeln, ausgesetzt.

**[0064]** Das wesentliche Merkmal einer generalisierten Angststörung ist übertriebene Angst und Sorge, die für einen Zeitraum von 6 Monaten wegen einer Anzahl an Ereignissen und Aktivitäten an mehr Tagen schon vorhanden ist, als nicht. Ein Individuum mit einer generalisierten Angststörung findet es schwierig, die Sorge zu kontrollieren, und andere Symptome treten auf, die Rastlosigkeit, Irritierbarkeit, Muskelzucken und Schlafstörungen einschließen. Individuen mit dieser Störung empfinden die Sorgen nicht immer als „übertrieben“, aber sie erfahren subjektiven Kummer, haben Schwierigkeiten, die Sorgen zu kontrollieren, und erfahren ähnliche Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Bereichen ihres Lebens.

**[0065]** Diese Störung tritt sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen auf und wurde früher als überängstliche Störung der Kindheit bezeichnet. Kinder mit dieser Störung neigen dazu, sich übertrieben um ihre Fähig-

keiten oder die Qualität ihrer Leistungen zu sorgen, und sie können allzu anpassend, Perfektionisten und unsicher sein.

**[0066]** Generalisierte Angststörung tritt oft gemeinsam mit schweren depressiven Störungen oder dysthymischen Störungen auf, oder mit anderen Angststörungen oder durch Substanzen hervorgerufene Störungen. Individuen mit dieser Störung haben oft damit verbundene somatische Symptome wie Kopfschmerzen oder eine Reizdarm.

**[0067]** Das wesentliche Merkmal einer Angststörung aufgrund eines allgemeinen Krankheitszustandes ist eine klinisch bedeutsame Angst, die als direkte physiologische Wirkung eines allgemeinen Krankheitszustandes angesehen wird. Die Symptome schließen generalisierte Angstsymptome, Panikattacken oder Obsessionen und Zwänge ein. Dieses Syndrom ist nicht durch die Natur der Angstsymptome, sondern durch die Beurteilung des Arztes, dass sie die direkte Folge eines zugrunde liegenden Krankheitszustandes sind, gekennzeichnet. Viele Beispiele solcher Krankheitszustände sind Krankenhausärzten bekannt, wie Thyroid-Krankheit, Unterzucker, Lungenembolie, Herzarrhythmie, COPD, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und Enzephalitis.

**[0068]** Eine durch einen Stoff ausgelöste Angststörung ist durch auffällige Angstsymptome gekennzeichnet, die als direkte physiologische Wirkung eines Stoffes angesehen werden, wie ein Arzneimittel im Missbrauch, eine Medikation oder das Aussetzen gegenüber einem Toxin. Die Symptome können auffällige Angst, Panikattacken, Phobien oder Obsessionen und Zwänge einschließen und können während der Vergiftung oder während des Entzugs auftreten. Die Symptome sind stark genug, um klinisch bedeutsamen Kummer oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Bereichen des Lebens hervorzurufen. Dieser Zustand wird nur diagnostiziert, wenn die Angstsymptome übermäßig sind zu denen, die üblicherweise mit dem Vergiftungs- oder Entzugs-Syndrom assoziiert sind, und stark genug, um unabhängige, klinische Aufmerksamkeit zu rechtfertigen. Viele Medikationen und Arzneimittel können Angstsymptome während der Verabreichung hervorrufen, einschließlich: Koffein, Kokain, Halluzinogene, Anticholinerge, Thyroid-Präparate, antipsychotische Medikationen und eine Vielzahl an Toxinen. Angstsymptome können auch im Zusammenhang mit dem Entzug vieler Stoffklassen auftreten wie: Alkohol, Beruhigungsmittel, Angstlöser oder Kokain.

**[0069]** Eine Angststörung, die nicht anderweitig bestimmt ist, schließt Störungen mit auffälligen Angst- oder Phobie-Symptomen ein, die nicht mit den Kriterien für irgendeine bestimmte Angststörung übereinstimmen.

## 2.8 BEHANDLUNG VON ANGST UND ANGSTSTÖRUNGEN

**[0070]** Die herkömmliche Behandlung von Angst und Angststörungen hat sowohl eine psychologische Therapie wie eine Psychotherapie, als auch einen pharmakologischen Eingriff beinhaltet. Michelo, R., J. Clin. Psychiatry; 58 (Anhang 3):30–32; Kap. Angststörungen 109125 in Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Hrsg. F.E. Bloom und D.J. Kupfer. Raven Press, Ltd., New York, 1995.

**[0071]** Benzodiazepine bleiben eine der Hauptstützen der Behandlungsmöglichkeiten von Angst und Angststörungen, entweder alleine oder in Kombination mit anderen psychopharmakologischen Mitteln. Woods, J.H. et al. Pharmacol. Rev. (1992) 44:151–347, Shoder R.I. und Greenblatt D.J. N. Engl. J. Med. (1993) 328:1398–1405; Hollister et al., J. Clin. Psychopharmacol. (1993), 13 (Anhang):15–1695.

**[0072]** Benzodiazepine werden häufig in Kombination mit Antidepressiva zur Behandlung von gleichzeitigen Depressionen und Angst eingesetzt. Forschung und klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass es eine deutliche Überlappung dieser zwei einzelnen Krankheiten gibt. Depressionen und Angststörungen sind beides verbreitete Krankheiten mit Lebenszeithäufigkeiten von 8% bzw. 15%. Darüber hinaus zeigen ungefähr 60% der Patienten mit Depressionen einige Angstsymptome und 20 bis 30% dieser Patienten haben Panikattacken. Lydiard RB, J. Clin. Psychiatry (1991), 52 (6, Anhang):48–54. Hohe Häufigkeiten von gleichzeitig auftretender schwerer Depression werden bei Patienten mit Angststörungen wie Agoraphobie (65%), Panikstörungen (69%) und sozialer Phobie (94%) gefunden. Stein MB, Uhde TW, Psychiatric Clin. North AM (1988), 11(2):441–461.

**[0073]** Zusätzlich zu der Tatsache, dass viele depressive Patienten ernsthafte Angstsymptome aufweisen, die eine Behandlung benötigen, wiesen die Anwesenheit von Angstsymptomen und besonders ein kürzliches Auftreten von Panikattacken bei depressiven Patienten auf eine Selbstmordgefahr hin. Fawcett J., J. Clin. Psychiatry (1988), 49 (10, Anhang):7–8.

**[0074]** Es ist jetzt erkannt worden, dass Angstsymptome und Angststörungen mit Nachdruck behandelt wer-

den sollten, egal, ob sie alleine oder in Kombination mit anderen Störungen wie Depressionen auftreten. Keller, M.B. und Hantiss, D.L., J. Clin. Psychiatry (1995), 56 (Anhang 16):22–29.

**[0075]** Die Symptome von Angst oder Angststörungen treten oft über einen längeren Zeitraum auf und daher kann es von Vorteil sein, bei der Behandlung dieser Zustände Arzneimittel mit einer kontrollierten Abgabe einzusetzen. Alle pharmazeutischen Produkte mit einer kontrollierten Abgabe haben das gemeinsame Ziel, eine Arzneimittel-Therapie gegenüber derjenigen zu verbessern, die durch ihre Gegenstücke ohne kontrollierte Abgabe erreicht wird. Im Idealfall ist die Verwendung eines optimal konstruierten Präparates mit kontrollierter Abgabe in einer medizinischen Behandlung dadurch gekennzeichnet, dass ein Minimum der Arzneimittelsubstanz angewendet wird, um den Zustand innerhalb einer minimalen Zeitspanne zu heilen oder zu kontrollieren.

**[0076]** Wegen der Beschränkungen der vorhandenen Psychotherapie und der pharmazeutischen Eingriffsmöglichkeiten werden gegenwärtig alternative Behandlungen von Angst und Angststörungen mit einer größeren Wirksamkeit und einer geringeren Anzahl nachteiliger Nebenwirkungen gesucht.

**[0077]** HU 20953 O betrifft Versuche, Tofisopam (+) und (–)-Enantiomere aufzutrennen.

**[0078]** DE 21 22 070 A betrifft die Herstellung von razemischem Tofisopam und seine Verwendung bei der Vorbeugung von aggressivem Verhalten bei Mäusen.

**[0079]** Martindale (1993), Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, spricht von der Behandlung von Angststörungen unter der Verwendung von razemischem Tofisopam.

**[0080]** Fogassy et al., Stud. Org. Chem., Vol. 18, (1984), 229–33, betrifft die Analyse der Kristallstrukturen von (R)- und (S)-Tofisopam.

**[0081]** Simonyi et al., Biochemical Pharmacology, Vol. 32(12), (1983), 1917–20, betrifft die Existenz von vier Tofisopam-Formen und erwähnt die Bindung von (R)- und (S)-Tofisopam an menschliches Serum-Albumin.

**[0082]** Molcan et al., Aggressologie, (1981), 22D, 23–24, betrifft die Verwendung von razemischem Tofisopam bei der Behandlung des ängstlich-depressiven Syndroms nicht-psychotischen Ursprungs.

**[0083]** Fitos et al., Journal of Chromatography A, Vol. 709(2), (1995), 265–273, diskutieren die chromatographische Auftrennung der (R)- und (S)-Enantiomere von Tofisopam.

### 3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0084]** Die aktive Verbindung der hier offenbarten Zusammensetzungen und Verfahren ist das R-Enantiomer von Tofisopam. Die Herstellung von razemischem Tofisopam ist beschrieben in dem US-Patent Nr. 3,736,315 von Korosi J. et al.. Die chemische Formel von R-Tofisopam ist R-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-Benzodiazepin.

**[0085]** Die Erfindung umfasst die Verwendung von R-Tofisopam oder von einer R-Tofisopam-Zusammensetzung bei der Behandlung von Angst und Angststörungen. Daher betrifft eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Behandlung von Angst und Angststörungen durch die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, welches unerwarteter Weise eine bessere Aktivität als dessen Razemat und S-Tofisopam hat.

**[0086]** Die Erfindung umfasst auch die Verwendung von R-Tofisopam oder einer Tofisopam-Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes, um entweder alleine oder in Kombination mit Psychotherapie Angst oder Angststörungen vorzubeugen, zum Beispiel durch das Verabreichen an ein Individuum, das Gefahr läuft, diese zu entwickeln. Somit umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes, um bei einem Menschen Angst oder Angststörungen vorzubeugen, indem dem Menschen eine therapeutisch wirksame Menge von R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon verabreicht wird.

**[0087]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung von R-Tofisopam zusammen mit anderen bekannten psychiatrischen Medikationen wie trizyklischen Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, atypischen Antidepressiva, Monoamin-Oxidase-Inhibitoren; 1,4-Benzodiazepinen wie Diazepam, Lorazepam oder Alprazolam oder starken Beruhigungsmitteln wie Haloperidol oder Chlorpromazin.

**[0088]** Die vorliegende Erfindung umfasst weiterhin die Verwendung von R-Tofisopam zusammen mit traditioneller Psychotherapie zur Herstellung eines Medikamentes, um bei einem Menschen Angst oder Angststörungen zu behandeln oder vorzubeugen, indem R-Tofisopam oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon dem Menschen vor, während oder nach einem psychotherapeutischen Eingriff verabreicht wird.

**[0089]** Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes, um bei allen möglichen menschlichen Patientenpopulationen, einschließlich Männern, Frauen, Kindern und Älteren, Angst oder Angststörungen entweder alleine oder zusammen mit einer Psychotherapie zu behandeln oder vorzubeugen.

**[0090]** Die Erfindung umfasst auch ein Arzneimittel, das eine wirksame Menge R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Träger(n), Verdünnungsmittel(n) und/oder Zusätzen enthält.

**[0091]** Diese Erfindung umfasst weiterhin ein Arzneimittel mit kontrollierter Abgabe, das an die Behandlung von Angst und Angststörungen und die Verfahren seiner Verabreichung angepasst ist.

#### 4. FIGUREN

**[0092]** [Fig. 1](#) ist ein Chromatogramm, das die präparative Auftrennung von R-Tofisopam unter der Verwendung einer Chirobiotic V-Säule zeigt. Der erste Peak, Fraktion 1, enthält R(+)-Tofisopam, welches sich teilweise in R(-)-Tofisopam umwandelt und nachfolgend in einem 80/20 (R+/R-)-Gleichgewicht vorliegt. Der zweite Peak, Fraktion 2, enthält R(-)-Tofisopam, S(+/-)-Tofisopam und restliches R(+)-Tofisopam.

**[0093]** [Fig. 2](#) ist ein Chromatogramm, das eine präparative Auftrennung von S-Tofisopam unter der Verwendung einer Chirobiotic V-Säule und der „shave recycling“-Technik zeigt. Der Buchstabe „R“ zeigt die zurückgewonnenen Fraktionen an. Der Buchstabe „C“ zeigt die gesammelten Fraktionen an. Das Material, das wie unter dem Wort angezeigt eluierte. Nach dem dritten Wiederholungszyklus wurde S-Tofisopam (Peak B und B') für analytische und biologische Tests gesammelt.

**[0094]** [Fig. 3A](#) und [Fig. 3B](#) sind Chromatogramme endgültiger Präparationen von Enantiomeren von Tofisopam. [Fig. 3A](#) zeigt eine Endpräparation von R-Tofisopam, die R(+)-Tofisopam (Peak A) und R(-)-Tofisopam (Peak A') enthält. [Fig. 3B](#) zeigt eine Endpräparation von S-Tofisopam, die S(-)-Tofisopam (Peak B) und S(+)-Tofisopam (Peak B') enthält.

#### 5. GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0095]** Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Angst oder Angststörungen in einem Menschen, was beinhaltet, dass dem Menschen eine therapeutisch wirksame Menge des R-Enantiomers von Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer, verabreicht wird, wobei die Menge ausreichend ist, um die Angst oder Angststörungen zu lindern. Zusätzlich umfasst die Erfindung die Verwendung von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Angst, während die mit racemischem Tofisopam verbundenen nachteiligen Wirkungen reduziert oder vermieden werden.

**[0096]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch ein Arzneimittel zur Behandlung eines Menschen, der an Angst oder Angststörungen leidet, welche eine Menge an R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, das im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer ist, enthält, wobei die Menge ausreicht, um die Angst oder Angststörungen zu lindern. Zusätzlich umfasst die Erfindung ein Arzneimittel zur Behandlung eines Menschen, der an Angst oder Angststörungen leidet, welches optisch reines R-Tofisopam oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält, wobei diese Zusammensetzung wirksam darin ist, die Angst oder Angststörungen zu lindern, während die mit racemischem Tofisopam verbundenen nachteiligen Wirkungen reduziert oder vermieden werden.

**[0097]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung schließt die Verwendung von R-Tofisopam zur Herstellung eines Medikamentes zur Vorbeugung von Angst oder Angststörungen ein, während im Wesentlichen die begleitende Anfälligkeit für die mit der Verabreichung von racemischem Tofisopam verbundenen nachteiligen Wirkungen reduziert wird, was beinhaltet, dass einem Menschen, der Gefahr läuft, Angst oder Angststörungen, einschließlich Angst, die zusammen mit Depression vorkommt, zu entwickeln, entweder alleine oder in Kombination mit einer Psychotherapie eine Menge R-Tofisopam oder eines pharmazeutischen Salzes davon, das

im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer ist, zu verabreichen, wobei die Menge ausreichend ist, um die Angst oder Angststörungen zu lindern.

**[0098]** Darüber hinaus schließt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung zur Vorbeugung von Angst oder Angststörungen bei einem Menschen ein, die eine Menge von R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, das im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer ist, enthält, wobei die Menge ausreicht, um die Angst oder Angststörungen zu lindern. Zusätzlich umfasst die Erfindung eine Zusammensetzung zur Vorbeugung und Behandlung von Angst und Angststörungen bei einem Menschen, die optisch reines R-Tofisopam enthält, während sie die mit der Verabreichung von racemischem Tofisopam verbundenen, nachteiligen Wirkungen reduziert oder vermeidet.

**[0099]** Das erhältliche racemische Gemisch von Tofisopam (Grandaxin<sup>TM</sup>) besitzt angstlösende Aktivität und stellt eine Therapie und eine Reduzierung der Symptome von Angst und Angststörungen bereit. Dieses racemische Gemisch verursacht jedoch nachteilige Wirkungen einschließlich, aber nicht beschränkt auf übermäßige Stimulation, Erregung und Schlafstörungen. Die Erfindung umfasst die Verwendung des R-Enantiomers von Tofisopam, das im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer ist, was zu einer Verringerung der nachteiligen Wirkungen und einem dementsprechend verbesserten therapeutischen Erfolg führt.

**[0100]** Die Ausdrücke „R-Tofisopam“ oder „optisch reines R-Tofisopam“ bezeichnen rechtsdrehendes R-Tofisopam in fester Form, das im Wesentlichen frei von dem linksdrehenden (S)-Enantiomer ist.

**[0101]** Der Ausdruck „im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer“, wie er hier gebraucht wird, bedeutet, dass die Zusammensetzung mindestens 90 Gewichts-% R-Tofisopam und 10 Gewichts-% oder weniger S-Tofisopam enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Ausdruck „im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer“, dass die Zusammensetzung mindestens 95 Gewichts-% R-Tofisopam und 5% oder weniger S-Tofisopam enthält. In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Ausdruck „im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer“, dass die Zusammensetzung mindestens 99 Gewichts-% R-Tofisopam und 1% oder weniger S-Tofisopam enthält. Diese Prozentzahlen basieren auf der Gesamtmenge an Tofisopam in der Zusammensetzung.

**[0102]** Die chemische Synthese des racemischen Gemisches von Tofisopam kann mit Hilfe des in dem US-Patent Nr. 3,736,325 beschriebenen Verfahrens durchgeführt werden. Das R-Enantiomer von Tofisopam kann aus seinem racemischen Gemisch durch die Auftrennung der Enantiomere unter der Verwendung herkömmlicher Verfahren, wie zum Beispiel einer optisch aktiven, auftrennenden Säure, erhalten werden. Siehe zum Beispiel „Enantiomers, Racemates and Resolutions“ von J.A. Collet und S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen und J.A. Collet, Tetrahedron, 33, 2725 (1977) und „Stereochemistry of Carbon Compounds“ von E.L. Eliel (McGraw Hill, N.Y., 1962 und S.H. Wilen „Tables of Resolving Agents and Optical Resolution“, E.L. Eliel, Hrsg. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. (1972). Siehe auch Toth G. et al., J. Heterocyclic Chem., 20:709–713 (1983). Alternative Verfahren der Synthese sind offenbart in US-Patent Nr. 4,423,044 von Korosi.

**[0103]** Die Größe einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis des aktiven Bestandteils (z.B. R-Tofisopam) bei der Behandlung oder Vorbeugung von Angst oder Angststörungen wird in Abhängigkeit von der Schwere des Leidens des Patienten und dem Verabreichungsweg variieren. Die Dosis und die Häufigkeit der Dosis werden ebenfalls entsprechend des Alters, des Gewichtes und der Reaktion des einzelnen Patienten variieren. Im Allgemeinen liegt der empfohlene tägliche Dosisbereich für die hier beschriebenen Bedingungen innerhalb eines Bereiches von etwa 10 mg bis etwa 1200 mg pro Tag, im Allgemeinen in gleiche Dosen unterteilt, die ein bis vier Mal am Tag gegeben werden. Vorzugsweise sollte ein täglicher Dosisbereich zwischen 50 mg und 600 mg am Tag liegen, üblicherweise unterteilt in gleiche Dosierungen von zwei bis vier Mal am Tag. Am meisten bevorzugt sollte ein täglicher Dosisbereich zwischen 100 mg und 400 mg am Tag liegen, üblicherweise unterteilt in gleiche Dosierungen von zwei bis vier Mal am Tag. In bestimmten Fällen kann es notwendig sein, Dosierungen außerhalb dieser Bereiche einzusetzen, und der behandelnde Arzt wird wissen, wie er auf der Basis der Reaktion des Patienten die Behandlung erhöht, erniedrigt oder unterbricht. Die verschiedenen, vorstehend beschriebenen Ausdrücke wie „therapeutisch wirksame Menge“ werden durch das vorstehend beschriebene Dosierungsmengen- und Dosierungshäufigkeits-Verzeichnis umfasst.

**[0104]** Zur Verwendung bei der Behandlung oder Vorbeugung von Angst oder Angststörungen wird der Arzt im Allgemeinen den Zeitraum der Behandlung und die Häufigkeit der Dosis von R-Tofisopam auf der Basis jedes einzelnen Patienten verordnen. Im Allgemeinen kann jedoch eine Behandlung oder Vorbeugung von Angst oder Angststörungen mit R-Tofisopam für einen so langen Zeitraum wie nötig, entweder in einer einzigen, un-

unterbrochenen Sitzung oder in einzelnen Sitzungen durchgeführt werden. Am meisten bevorzugt kann eine R-Tofisopam-Therapie für einen Zeitraum von 4 bis 18 Wochen durchgeführt werden. R-Tofisopam kann vor, gleichzeitig mit oder nach anderen psychoaktiven Verbindungen, besonders solchen mit antidepressiver Aktivität, verabreicht werden. Solche Verbindungen schließen trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin, Amoxapin, Desipramin, Maprotilin, Nortriptylin und Protriptylin; Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie racemisches Fluoxetin und Enantiomere, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und ( $\pm$ )-Venlafaxin; atypische Antidepressiva wie Bupropion, Nefazodon und Trazodon; und andere Monoamin-Oxidase-Inhibitoren wie Phenelzin, Tranylcypromin und (-)-Selgilin, entweder einzeln oder in Kombination, ein. Im Besonderen umfasst die vorliegende Erfindung die Verwendung von R-Tofisopam zusammen mit anderen bekannten psychoaktiven Medikationen.

**[0105]** R-Tofisopam kann auch vor, während oder nach einer traditionellen Psychotherapie verabreicht werden. Somit kann R-Tofisopam in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung als Hilfsmittel bei herkömmlicher Verhaltenstherapie oder Psychotherapie eingesetzt werden.

**[0106]** Jeder geeignete Verabreichungsweg kann benützt werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosierung von R-Tofisopam zu versorgen. Zum Beispiel können orale, rektale, parenterale, transdermale, subkutane, sublinguale, intranasale, intramuskuläre, intrathekale und ähnliche Wege als angemessen verwendet werden. Dosierungsformen schließen Tabletten, beschichtete Tabletten, kleine Kapseln (Steckkapseln), Kapseln (z.B. harte Gelatinkapseln), Pastillen, Dragees, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen und Pflaster ein, einschließlich im Fachgebiet bekannter, anhaltender Abgabeformulierungen.. Siehe z.B. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, (1985), Ansel, H.C., Lea und Febiger, Philadelphia, PA; Remington's Pharmaceutical Sciences, (1995), Mack Publ. Co., Easton, PA.

**[0107]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten R-Tofisopam als aktiven Bestandteil oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und können auch einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile beinhalten. Der Ausdruck „pharmazeutisch verträgliches Salz“ bezeichnet Salze, die aus pharmazeutisch verträglichen, nicht-toxischen Säuren, einschließlich anorganischen Säuren und organischen Säuren, hergestellt wurden.

**[0108]** Da die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch verträglichen, nicht-toxischen Säuren, einschließlich anorganischen und organischen Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren schließen Äpfel-, Essig, Benzol-Sulfon (Besylat)-, Benzoe-, Kampfersulfon-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Brom-, Salz-, Isothion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Muzin-Salpeter-, Pamoä-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und ähnliche ein. Besonders bevorzugt sind Brom-, Salz-, Malein-, Phosphor- und Schwefelsäuren.

**[0109]** Die Zusammensetzungen schließen Zusammensetzungen geeignet für orale, rektale, transdermale, sublinguale und parenterale (einschließlich subkutane, intramuskuläre, intrathekale und intravenöse) Verabreichung ein, wenn auch der am meisten geeignete Weg in jedem einzelnen Fall von der Natur und der Schwere des zu behandelnden Krankheitszustandes abhängen wird. Der am meisten bevorzugte Verabreichungsweg der vorliegenden Erfindung ist der orale Weg. Die Zusammensetzung kann praktischerweise in der Form von Dosierungseinheiten vorgelegt werden und kann durch irgendeines der im Fachgebiet der Pharmazie gut bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0110]** Für den Fall, dass eine orale Zusammensetzung eingesetzt wird, liegt ein geeigneter Dosierungsbereich für den Gebrauch z.B. bei etwa 10 mg bis etwa 1200 mg pro Tag, im Allgemeinen unterteilt in gleiche Dosierungen von ein bis vier Mal pro Tag, vorzugsweise bei etwa 50 mg bis etwa 600 mg pro Tag, im Allgemeinen unterteilt in gleiche Dosierungen von zwei bis vier Mal pro Tag und am meisten bevorzugt bei etwa 100 mg bis etwa 400 mg pro Tag, im Allgemeinen unterteilt in gleiche Dosierungen von zwei bis vier Mal pro Tag. Patienten sollten aufwärts titriert werden, von unten bis in diesen Dosierungsbereich, um geeigneterweise eine ausreichende Kontrolle oder Vorbeugung von Symptomen zu erreichen.

**[0111]** In der praktischen Anwendung kann R-Tofisopam als der aktive Bestandteil als enger Zusatz entsprechend herkömmlicher pharmazeutischer Mischungstechniken mit einem pharmazeutischen Träger kombiniert werden. Der Träger kann in Abhängigkeit von der Form der Herstellung, die für die Verabreichung, z.B. oral oder parenteral (einschließlich intravenöse Injektionen oder Infusionen), wünschenswert ist, eine große Vielzahl von Formen einnehmen. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für eine orale Dosierungsform kann jedes übliche pharmazeutische Medium verwendet werden, zum Beispiel Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Duftstoffe, Konservierungsstoffe, Färbemittel und ähnliche im Fall von oralen, flüssigen Präparationen, zum

Beispiel Suspensionen, Elixiere und Lösungen; oder Aerosole; oder Träger wie Stärke, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Stabilisatoren, Verdünnungsmittel, granulierende Mittel, Gleitmittel, Verbindungsmittel, Füllstoffe und auflösende Mittel im Fall von oralen, festen Präparationen wie Pulvern, Kapseln und Tabletten, wobei die festen oralen Präparationen gegenüber den flüssigen Präparationen bevorzugt werden. Die bevorzugte feste orale Präparation sind Tabletten. Die am meisten bevorzugte feste orale Präparation sind beschichtete Tabletten. Wegen der Einfachheit ihrer Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die am meisten vorteilhafte orale Form einer Dosierungseinheit dar, in welchem Fall offensichtlich feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Wenn nötig können die Tabletten durch wässrige oder nicht-wässrige Standard-Techniken beschichtet werden.

**[0112]** Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann auch so formuliert werden, dass sie eine langsame oder kontrollierte Abgabe des darin enthaltenen, aktiven Bestandteils ermöglicht, zum Beispiel indem sie Hydropropylmethylcellulose in variierenden Verhältnissen verwendet, um das gewünschte Abgabeprofil zu erhalten, oder andere Polymer-Matrizes, Gele, permeable Membranen, osmotische Systeme, mehrlagige Beschichtungen, Mikropartikel, Liposomen und/oder Mikrosphären.

**[0113]** Im Allgemeinen ist eine Präparation mit kontrollierter Abgabe eine pharmazeutische Zusammensetzung, die den aktiven Bestandteil mit der benötigten Geschwindigkeit abgeben kann, um eine konstante pharmakologische Aktivität für einen gewünschten Zeitraum aufrecht zu erhalten. Solche Dosierungsformen stellen dem Körper für die Dauer eines vorher festgelegten Zeitraumes die Zufuhr eines Arzneimittels bereit und erhalten somit Arzneimittelmengen im therapeutischen Bereich über längere Zeiträume als herkömmliche, nicht-kontrollierte Formulierungen aufrecht.

**[0114]** Das US-Patent Nr. 5,674,533 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen mit kontrollierter Abgabe in flüssigen Dosierungsformen zur Verabreichung von Moguistein, ein potentes peripheres Hustenmittel.

**[0115]** Das US-Patent Nr. 5,059,595 beschreibt die kontrollierte Abgabe aktiver Mittel durch die Verwendung einer Magen-resistenten Tablette für die Therapie von organischen, mentalen Störungen.

**[0116]** Das US-Patent Nr. 5,591,767 beschreibt ein transdermales Pflaster mit einem Flüssigkeitsreservoir für die kontrollierte Verabreichung von Ketorolac, einem nicht-steroiden, entzündungshemmenden Mittel mit potenten schmerzlindernden Eigenschaften.

**[0117]** Das US-Patent Nr. 5,120,548 offenbart eine Vorrichtung zur Abgabe von Arzneimitteln auf kontrolliertem Weg, die aus anschwellbaren Polymeren besteht.

**[0118]** Das US-Patent Nr. 5,073,543 beschreibt Formulierungen mit kontrollierter Abgabe, die einen trophischen Faktor enthalten, der in einem Gangliosid-Liposom-Vehikel eingeschlossen ist.

**[0119]** Das US-Patent Nr. 5,639,476 offenbart eine stabile, feste Formulierung mit kontrollierter Abgabe mit einer Beschichtung, die von einer wässrigen Verteilung eines hydrophoben Akryl-Polymers stammt.

**[0120]** Biologisch abbaubare Mikropartikel sind für ihre Verwendung in Formulierungen mit kontrollierter Abgabe bekannt.

**[0121]** Das US-Patent Nr. 5,354,566 offenbart ein Pulver mit kontrollierter Abgabe, das den aktiven Bestandteil enthält.

**[0122]** Das US-Patent Nr. 5,733,566 beschreibt die Verwendung von polymeren Mikropartikeln, die antiparasitische Zusammensetzungen abgeben. Die Verwendung von R-Tofisopam in einer Formulierung mit kontrollierter Abgabe ist bisher nicht offenbart worden.

**[0123]** Die kontrollierte Abgabe des aktiven Bestandteiles kann durch verschiedene Induktoren, zum Beispiel pH, Temperatur, Enzyme, Wasser oder andere physiologische Bedingungen oder Verbindungen stimuliert werden. Es bestehen verschiedene Mechanismen der Arzneimittelabgabe. In einer Ausführungsform kann zum Beispiel der Bestandteil mit kontrollierter Abgabe anschwellen und poröse Öffnungen bilden, die groß genug sind, um den aktiven Bestandteil nach der Verabreichung an einen Patienten freizugeben. Der Ausdruck „Bestandteil mit kontrollierter Abgabe“ ist im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung definiert als eine Verbindung oder Verbindungen, wie Polymere, Polymer-Matrizes, Gele, permeable Membranen, Liposomen und/oder Mikrosphären, die die kontrollierte Abgabe des aktiven Bestandteils (d.h.. R-Tofisopam) in der phar-



mazeutischen Zusammensetzung erleichtert. In einer anderen Ausführungsform ist der Bestandteil mit kontrollierter Abgabe biologisch abbaubar, dadurch induziert, dass es einer wässrigen Umgebung, pH, Temperatur oder Enzymen des Körpers ausgesetzt wird. In einer anderen Ausführungsform können Sol-Gele verwendet werden, wobei der aktive Bestandteil in einer Sol-Gel-Matrix enthalten ist, die bei Raumtemperatur fest ist. Diese Matrix wird in einen Patienten, vorzugsweise ein Säugetier, mit einer Körpertemperatur, die hoch genug ist, um die Gelbildung der Sol-Gel-Matrix zu induzieren, eingepflanzt, wodurch der aktive Bestandteil in den Patienten abgegeben wird.

**[0124]** Pharmazeutische Stabilisatoren können auch verwendet werden, um Zusammensetzungen zu stabilisieren, die Tofisopam oder Salze davon enthalten; verträgliche Stabilisatoren schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf L-Cystein-Hydrochlorid, Glycin-Hydrochlorid, Äpfelsäure, Natriummetabisulfit, Zitronensäure, Weinsäure und L-Cystein-Dihydrochlorid.

**[0125]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, können als einzelne Einheiten wie Kapseln, Steckkapseln, Tabletten oder Aerosolsprays vorgelegt werden, wobei jedes eine vorher bestimmte Menge des aktiven Bestandteiles enthält, als ein Pulver oder Körnchen oder als eine Lösung oder eine Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nicht-wässrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer flüssigen Wasser-in-Öl-Emulsion. Solche Zusammensetzungen können mittels irgendeines Verfahrens der Pharmazie hergestellt werden, aber alle Verfahren schließen den Schritt, den aktiven Bestandteil mit dem Träger, der ein oder mehrere notwendige Bestandteile ausmacht, in Verbindung zu bringen, ein. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen hergestellt, indem der aktive Bestandteil gleichmäßig und gründlich mit flüssigen Trägern oder fein geteilten, festen Trägern oder beiden vermischt wird und das Produkt anschließend nötigenfalls in die erwünschte Darstellung geformt wird. Eine Tablette kann zum Beispiel durch Pressen oder Formen, gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hilfszutaten, hergestellt werden. Gepresste Tabletten können hergestellt werden, indem der aktive Bestandteil in einer frei fließenden Form wie Pulver oder Körnchen, gegebenenfalls vermischt mit einem oder mehreren Bindemitteln, Füllmitteln, Stabilisatoren, Gleitmitteln, inerten Verdünnungsmitteln und/oder oberflächenaktiven oder verteilenden Mitteln, in einer geeigneten Maschine gepresst werden. Geformte Tabletten können hergestellt werden, indem ein Gemisch der gepulverten Verbindung, das mit einer inerten Flüssigkeit befeuchtet wurde, in einer geeigneten Maschine geformt wird. Wünschenswerterweise enthält jede Tablette etwa 10 mg bis etwa 100 mg des aktiven Bestandteils und jede Steckkapsel oder Kapsel enthält etwa 10 mg bis etwa 200 mg des aktiven Bestandteils. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Tablette, Steckkapsel oder Kapsel eine von vier Dosierungen: etwa 10 mg, etwa 50 mg, etwa 100 mg und etwa 200 mg des aktiven Bestandteils.

**[0126]** Zum Beispiel können Tabletten, die 20 mg des aktiven Mittels (z.B. optisch reines R-Tofisopam) enthalten, auf eine im Fachgebiet bekannte Art und Weise hergestellt werden. Die Zusammensetzung einer solchen Tablette ist wie folgt:

Tabletten

Formel	Menge pro Tablette in mg
Aktiver Bestandteil	20.0
Magnesiumstearat	1.0
Stearin	1.0
Talk	2.0
Gelatine	3.5
Maisstärke	20.5
Lactose	122.0
Mikrokristalline Cellulose	10.0

**[0127]** Einige Tiermodelle sind für die Messung der relativen Aktivitäten der optisch reinen R- und S-Enantiomere von Tofisopam, ebenso wie von racemischem Tofisopam, bei der Behandlung von Angst bei Menschen geeignet. Die Bewertung der Verbindungen beruht auf ihren relativen Stärken in einem Test, der entworfen wurde, um die durch eine neue Situation hervorgerufene Angst zu messen. In dem „Erhöhten Plus-Labyrinth“-Test wird Angst erzeugt, indem die Tiere auf einen erhöhten, offenen Arm eines Apparates in der Form eines Kreuzes (oder „Plus“) mit zwei offenen und zwei geschlossenen Armen platziert werden. Das Testtier hat freien Zu-

gang zu allen Armen. Die angstlösende Aktivität wird durch den Prozentsatz der Zeit, die die Tiere auf den offenen Armen verbringen, und den Prozentsatz aller Eintrittsereignisse auf die offenen Arme bestimmt. Dieser Test ist in Bezug auf das Verhalten und die Physiologie in der Ratte und in der Maus validiert worden. Pellow, S. et al. (1985) *J. Neurosci. Methods*, 14:149–167; Lister, R.G. (1987) *Psychopharmacology*, 92:180–185.

**[0128]** Andere Tests für angstlösende Aktivitäten können auch verwendet werden und sind Fachleuten bekannt. Beispiele für andere Tests sind der Geller-Seifer-Test, der Vogel-Test und der soziale Interaktions-Test. Noch ein weiterer Test ist der Kopfzucken-Reaktions-Test (Mosey, P.C., „The Effect of Novel Anxiolytics on the Head-Twitch Response in Mice“, *British J. Pharmacol. Suppl.* 99:248f (1990)).

**[0129]** Tests zur Beobachtung der Blockierung der Dopamin-Rezeptoren sind im Fachgebiet bekannt und sind dieser Erfindung nach nützlich (z.B., Bunzow, J.R., et al., „Cloning and Expression of Rat D2 Dopamine Receptor cDNA“, *Nature* 336:783–787 (1988); Grandy et al., „Cloning of the cDNA and Gene for a Human D2 Dopamine Receptor“ *PNAS U.S.A.* 86:9762–9766 (1989); Hayes, G., et al., "Structural Subtypes of the Dopamine D2 receptor are Functionally Distinct: Expression of the Clone D<sub>2A</sub> and D<sub>2B</sub> Subtypes in a Heterologous Cell Line" *Mol. Endocrin.* 6:920–926 (1992). Frühere Ergebnisse legen nahe, dass R-Tofisopam Nebenwirkungen, die mit der Bindung an den Dopamin (D<sub>2L</sub>)-Rezeptor zu tun haben, nicht zeigen kann.

**[0130]** Um diese Erfindung vollständiger verstehen zu können, sind die folgenden Beispiele dargestellt.

## 6. BEISPIELE

### 6.1 AUFTRENNUNG DER TOFISOPAM-ENANTIOMERE

**[0131]** Die Enantiomere von Tofisopam wurden durch chirale Chromatographie aufgetrennt. Zum Beispiel wurde Tofisopam (42,8 mg gelöst in Acetonitril) auf eine Chirobiotic V-Säule (ASTEC, Whippany, NJ) gegeben. Die Elution der Verbindungen mit MTBE/ACN 90/10 (v/v), 40 ml/min, wurde bei 310 nm, 2 mm-Pfad, verfolgt. Das R(+)-Enantiomer war die erste Verbindung, die von der Säule eluierte. Siehe [Fig. 1](#), Fraktion 1. Das R(+)-Enantiomer wurde gesammelt, getrocknet und für den Gebrauch in biologischen Tests gelagert. R(–)-Tofisopam („A“, S(–/+)-Tofisopam („B“ und „B“) und restliches R(+)-Tofisopam („A“) eluierte gemeinsam und wurden in einer nachfolgenden Fraktion (z.B. [Fig. 1](#), Fraktion 2) gesammelt. Nahezu 20 des R(+)-Tofisopam in Fraktion 1 wandelte sich in R(–)-Tofisopam um, wenn es für 24 Stunden in Lösung gelassen wurde. Ein stabiles 80/20-Gleichgewicht (R+/R–) zwischen den zwei Konformationen wurde in einer MTBE/ACN (90/10)-Lösung bei Raumtemperatur beobachtet.

**[0132]** Das S(–)-Enantiomer wurde aus der Fraktion 2 durch das folgende Protokoll isoliert. Fraktion 2 wurde getrocknet, in 1 ml Acetonitril gelöst und auf eine Chirobiotic V-Säule gegeben. Die Peak B und B' wurden zwei weitere Male über eine Chirobiotic V-Säule „shave“-zurückgewonnen (MTBE/ACN 90/10 (v/v), 40 ml/min verfolgt bei 310 nm, 2 mm-Pfad). Siehe z.B. [Fig. 2](#), Rezyklen 1–3. Ein S(–)-Tofisopam enthaltender Peak wurde von dem dritten Rezyklus gesammelt, getrocknet und für den Gebrauch in biologischen Tests gelagert ([Fig. 2](#), Peak B, dritter Rezyklus).

**[0133]** Analytische Bewertungen des Ausgangsmaterials und endgültige Präparationen von R- und S-Tofisopam wurden unter der Verwendung von Chiral Tech OD GH060-Säulen (Daicel) durchgeführt (Hexan/IPA 90/10, 25°C, Detektion bei 310 nm). Siehe [Fig. 3a](#) und [Fig. 3b](#). Die endgültige Präparation von R-Tofisopam war gemäß einer analytischen Chromatographie zu mehr als 98% rein. Die endgültige Präparation von S-Tofisopam war gemäß einer analytischen Chromatographie zu mehr als 95% rein.

### 6.2. TEST FÜR ANGSTLÖSENDE AKTIVITÄT

#### a. Test-Substanzen

**[0134]** Trockene Präparationen von Tofisopam, R-Tofisopam oder S-Tofisopam wurden für die orale Verabreichung in einem Blindtest in 2% Tween 80/5% DMSO gelöst. Diazepam (Sigma, USA) wurde auf ähnliche Weise in DMSO (Merck, Deutschland), destilliertem Wasser und Tween 80 (Wako Pure Industries, Ltd., Japan) gelöst.

#### b. Tiere

**[0135]** Männliche Long-Evans-Ratten, die von dem Tierzüchtungs-Zentrum von MDS Panlabs Taiwan, Ltd.,

bereitgestellt wurden, wurden verwendet. Die Platzzuteilung der Tiere war wie folgt: 45 × 23 × 15 cm für 6 Ratten. Die Ratten wurden in APEC®-Käfigen (Allentown Gaging, Allentown, NJ 08501, USA) in einem Isolator mit positivem Druck (NuAire®, Modus: Nu-605, Luftfließgeschwindigkeit 50 ± 5 Fuß/min, HEPA-Filter) untergebracht. Alle Tiere wurden in einer Umgebung mit kontrollierter Temperatur (22°C–24°C) und Luftfeuchtigkeit (60%–80%) mit 12-stündigen Hell-Dunkel-Zyklen für mindestens eine Woche in einem MDS Panlabs Taiwan-Labor gehalten, bevor sie verwendet wurden. Freier Zugang zu Standard-Labor-Futter für Ratten (Fwusow Industry Co., Limited, Taiwan) und Wasser vom Hahn wurden gewährleistet. Alle Aspekte dieser Arbeit einschließlich der Unterbringung, Durchführung der Experimente und Entsorgung der Tiere wurden in allgemeiner Übereinstimmung mit den internationalen Leitprinzipien für Tiere betreffende biomedizinische Forschung durchgeführt (CIOMS Veröffentlichung Nr. ISBN 92 90360194, 1985).

#### c. Test-Protokoll

**[0136]** Es ist gezeigt worden, dass Benzodiazepine wie Diazepam Kopfzucken, das durch den direkten 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Rezeptoragonisten 5-Methoxy-N,N-Dimethyl-tryptamin (5-MeODMT) induziert wurde, verstärken. Moser, P.C., „The Effect of Novel Anxiolytics on the Head-Twitch Response in Mice“ British J. Pharmacol. Suppl. 99:248f (1990). Auf der Basis dieser Tests wurden die Testsubstanzen den Ratten eine Stunde vor der intraperitonealen Injektion von 3 mg/ml 5-MeODMT oral verabreicht. Die Anzahl von Kopfzuckungen wurden über einen 1-5-minütigen Zeitraum nach der Injektion festgehalten (Tabelle 1).

Verbindung	Weg	Dosis	Nr.	Kopf-Zucken	Wertung
Vehikel (2% Tween 80/ 5% DMSO/DW)	PO	10 ml/kg	1	0	0
	PO	10 ml/kg	2	0	
	PO	10 ml/kg	3	0	
R-tofisopam	PO	30 mg/kg	1	0	1
	PO	30 mg/kg	2	2	
	PO	30 mg/kg	3	1	
S-tofisopam	PO	30 mg/kg	1	0	0
	PO	30 mg/kg	2	0	
	PO	30 mg/kg	3	0	
tofisopam	PO	30 mg/kg	1	0	0
	PO	30 mg/kg	2	0	
	PO	30 mg/kg	3	0	
Diazepam	PO	10 mg/kg	1	5	2
	PO	10 mg/kg	2	1	
	PO	10 mg/kg	3	9	

**[0137]** Mit der Verabreichung höherer Testdosen wird die Anzahl an Kopfzuckungen, die in Ratten beobachtet werden, denen Tofisopam und R-Tofisopam verabreicht wurde, in einer Dosis-abhängigen Art und Weise ansteigen.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angst oder Angststörungen bei einem Menschen.
2. Verwendung von R-Tofisopam für die Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung von Angst oder einer Angststörung bei einem Menschen, bei dem das Risiko besteht, Angst oder eine Angststörung zu entwickeln.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R-Tofisopam oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon von etwa 10 mg bis etwa 1200 mg, vorzugsweise von etwa 50 bis etwa 600 mg, am meisten bevorzugt von etwa 100 bis etwa 400 mg verabreicht wird.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Menge in einer bis 4 Einheiten pro Tag verabreicht wird.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Menge an R-Tofisopam oder an dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon größer ist als etwa 90 Gew.-% des Gesamtgewichts an Tofisopam.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel weiterhin ein Antidepressivum, ein 1,4-Benzodiazepin oder ein Antipsychotikum umfasst.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Angststörung ausgewählt ist aus Panikstörung ohne Agoraphobie, Panikstörung mit Agoraphobie, Agoraphobie ohne eine Vorgeschichte mit Panikstörung, Sozialer Phobie, obsessiv-kompulsiver Störung, akuter Belastungsreaktion, akutem Stresssyndrom, generalisierter Angststörung, Angststörung aufgrund eines allgemeinen Krankheitszustands, Angststörung, ausgelöst durch einen Stoff, und Angststörung, die nicht anderweitig bestimmt ist.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Tofisopam im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer ist.
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R-Tofisopam in einer wirksamen Menge vorliegt, die nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen auszulösen, die mit der Verwendung von racemischem Tofisopam in Verbindung gebracht werden.
10. Arzneimittel, das eine wirksame Menge an R-Tofisopam oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, im Wesentlichen frei von seinem S-Enantiomer, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Träger(n), Verdünnungsmittel(n) und/oder Zusätzen.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Zusammensetzung ein Arzneimittel ist, das kontrolliert abgegeben wird.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder Anspruch 11, wobei die Zusammensetzung für die Behandlung von Angst oder Angststörungen angepasst ist.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12 mit den Merkmalen, die in einem der Ansprüche 3 bis 6 und 9 genannt werden.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

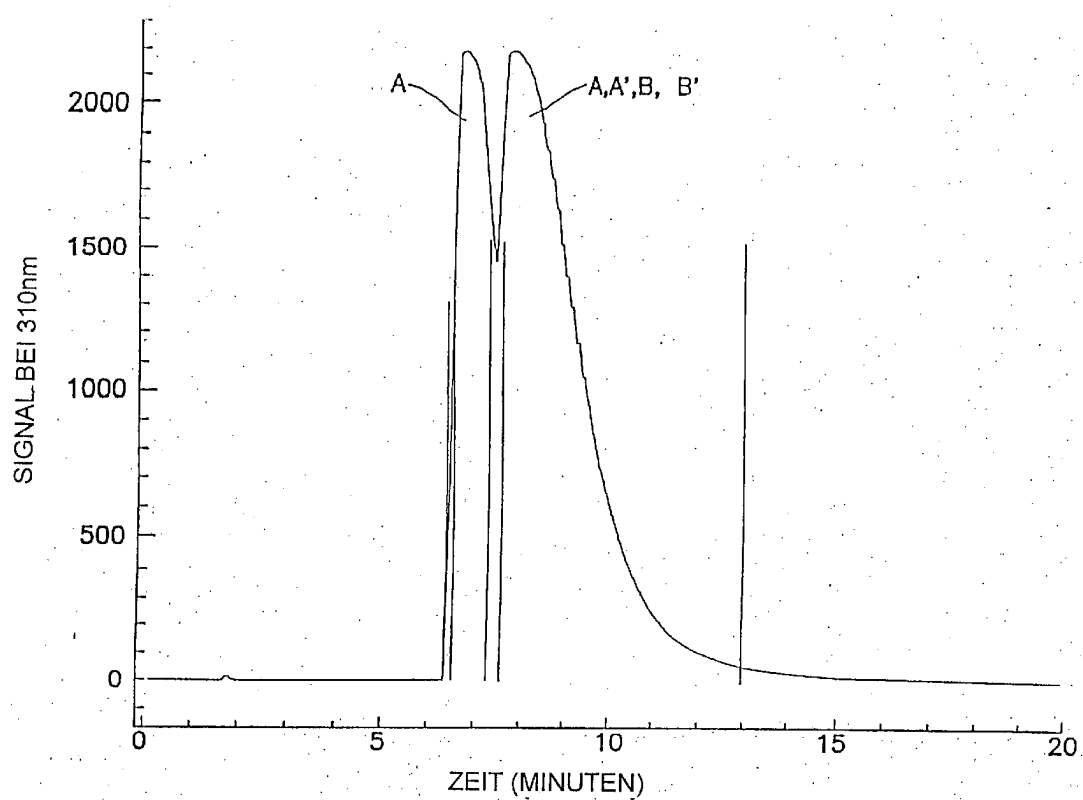


FIG. I

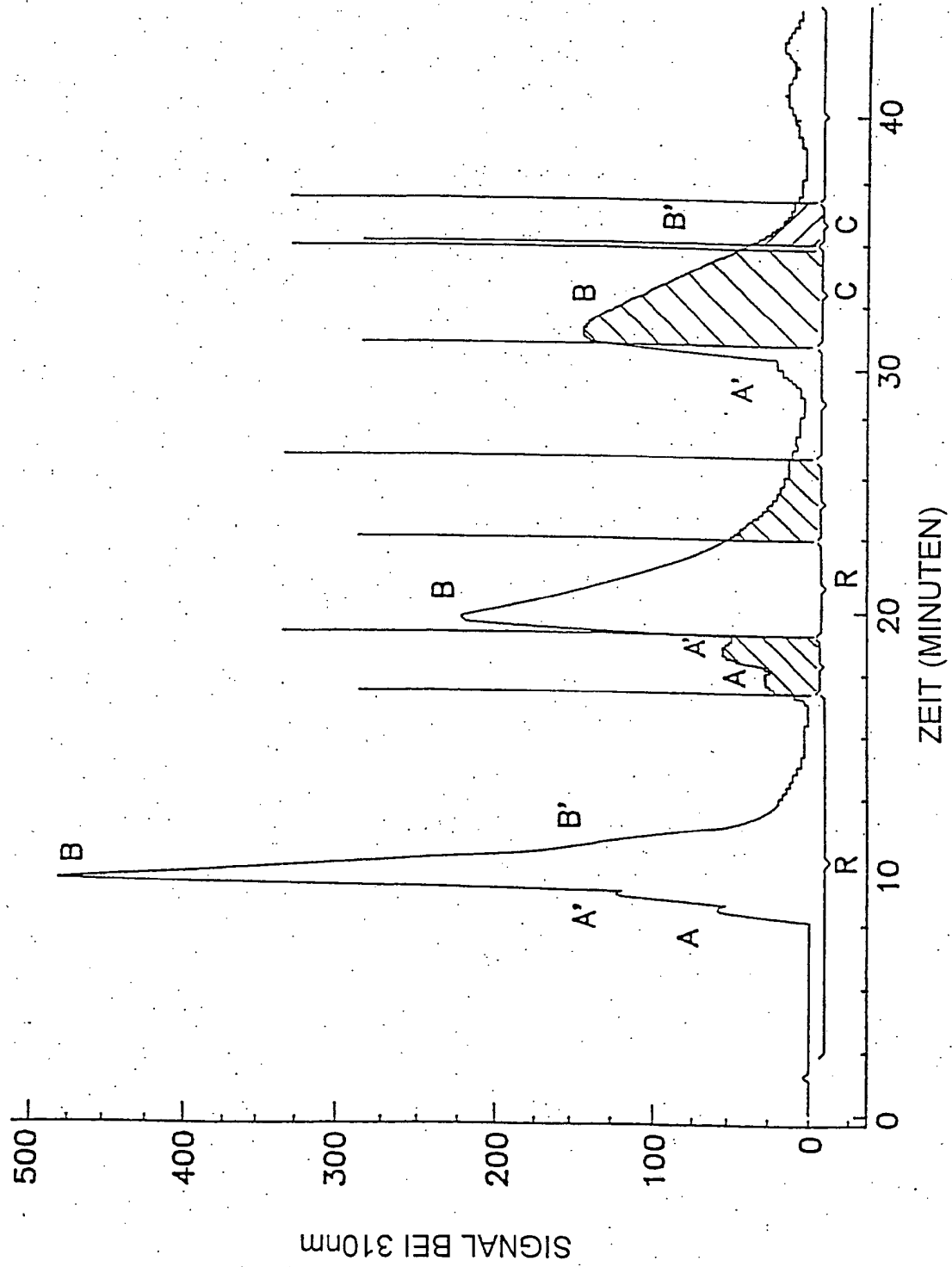


FIG. 2

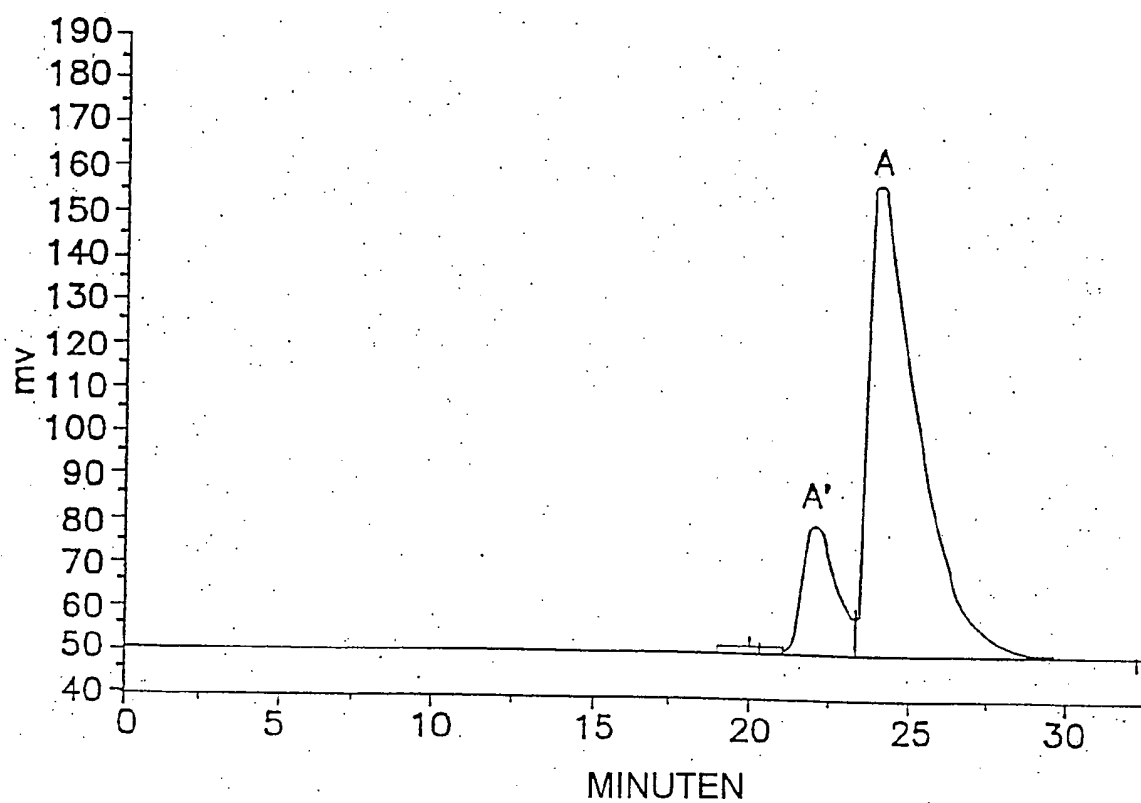


FIG. 3A

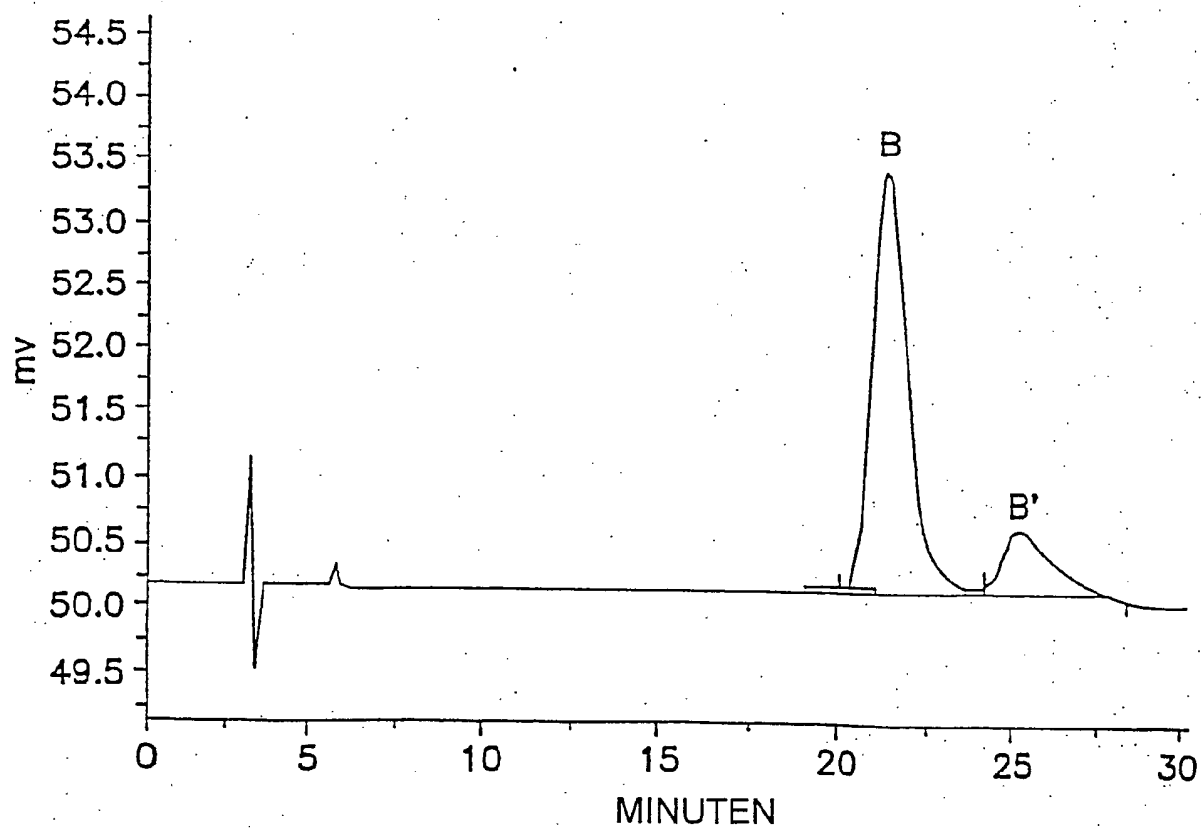


FIG. 3B