



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 506 T2** 2008.09.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 368 021 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 506.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/05425**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 707 850.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/067924**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.09.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/27** (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

271680 P	27.02.2001	US
81606	21.02.2002	US

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**PLATA-SALAMAN, Carlos R., Ambler, PA 19002,
US; ZHAO, Boyu, Lansdale, PA 19446, US;
TWYMAN, Roy E., Doylestown, PA 18901, US;
CHOI, Yong Moon, Towaco, NJ 07082, US;
GORDON, Robert, Robbinsville, NJ 08691, US**

(54) Bezeichnung: **CARBAMATVERBINDUNGEN ZUR VORBEUGUNG ODER BEHANDLUNG BIPOLARER ERKRAN-
KUNGEN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung ist auf die Verwendung einer Carbamatverbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung gerichtet. Insbesondere ist diese Erfindung auf die Verwendung eines/r halogenierten 2-Phenyl-1,2-ethandioldicarbamat-Enantiomers oder Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer überwiegt, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung gerichtet.

Hintergrund der Erfindung

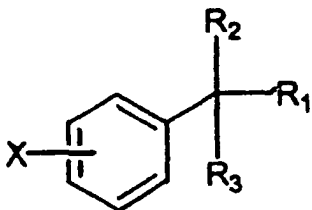
[0002] Bipolare Störung ist eine progressive psychiatrische Störung (F. Goodwin und K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, 1990). Bipolare Störung ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Schübe von Stimmungsschwankungen. Die Schübe können Symptome von Manie, Hypomanie (weniger schwere Form von Manie), Depression oder einer Kombination von Manie und Depression zeigen (Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, März 2000). Bipolare Störung Typ I zeigt mehr manische oder gemischte Stimmungssymptome, während bipolare Störung Typ II unterschieden ist durch primär depressive Schübe, aber auch durch spontane hypomanische Schübe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994; Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, März 2000; Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad-clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect. Disord., 2000, 59 (Suppl. 1), S5–S30). Akute Manie ist verbunden mit einer gehobenen oder reizbaren Stimmung und wenigstens drei bis vier klassischen Manie-Anzeichen und -Symptomen (z. B. abnorm gehobene oder reizbare Stimmung, Grandiosität oder aufgeblasenes Selbstwertgefühl, verminderter Schlaf, rasende Gedanken, Ablenkbarkeit) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994). Hypomanie ist verbunden mit einem Schub milder Stimmungshebung, geschärftem positiven Denken und erhöhten Energie- und Aktivitätsniveaus, aber ohne die Beeinträchtigung, die mit manischen Schüben verbunden ist (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994). Rascher Wechsel von manischen und depressiven Phasen ist definiert als Wechsel von Depression und Manie/Erregung (Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect. Disord., 2000, 59 (Suppl. 1), S5–S30). Zylothyme Störung ist eine abgemilderte bipolare Störung, die gekennzeichnet ist durch häufige kurze Zyklen von subsyndromaler Depression und hypomanischen Schüben (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994).

[0003] Es ist die Hypothese aufgestellt worden, dass das Wiederauftreten einer Erkrankung mit bipolarer Störung bewirkt wird durch elektrophysiologische/neurophysiologische Auslösung der Veränderungen (F. Goodwin und K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, S. 405–407, 1990; Ghaemi S. N., Boiman E. E., Goodwin F. K., Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder, Biol. Psychiatry, 1999, 45(2), 137–44; Stoll A. L., Severus W. E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77–89; Goldberg J. F., Harrow M., Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study, Biol. Psychiatry, 1994, 1; 35(1), 70–2).

[0004] Stimmungsstabilisatoren werden verwendet, um bipolare Störung zu behandeln (Sadock B. J., Sadock B. A., Post RM. Treatment of bipolar disorders, Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2000, Vol. 1, 1385–1430). Etablierte Stimmungsstabilisatoren zeigen Wirkungen gegen die Auslösung der Veränderungen (Stoll A. L., Severus W. E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77–89). Antikrämpfmittel und Antiepileptika, die Effekte bei der Verhinderung der Auslösung der Veränderungen zeigen, sind wichtige Alternativen und Verstärkungsmittel bei der Behandlung von bipolarer Krankheit (Post R. M., Denicoff K. D., Frye M. A., Dunn R. T., Leverich G. S., Osuch E., Speer A., A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century, Neuropsychobiology, 1998, 38(3), 152–66; Janowsky D. S., New Treatments of Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 1999, 1(2), 111–113) einschließlich bei bipolarer Störung mit schnellem Wechsel bei manischen und depressiven Phasen (Shelton M. D., Calabrese J. R., Current Concepts in Rapid Cycling Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 2000, 2(4), 310–315) und bei der Behandlung und Verhinderung von akuter Manie (Lennkh C., Simhandi C., Current aspects of valproate in bipolar disorder, Int. Clin. Psychopharmacol., 2000, 15(1), 1–11; Tohen M., Grundy S., Management of acute mania, J. Clin. Psychiatry,

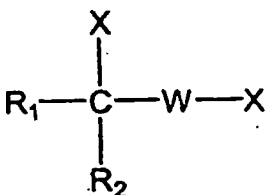
1990, 60 (Suppl. 5) 31–4; Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F. A., Giedke H., Walden J., Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study, European Valproate Mania Study Group, J. Clin. Psychopharmacol., 2000, 20(2), 195–203; Sachs G. S., Printz D. J., Kahn D. A., Carpenter D., Docherty J. P., The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. Postgrad. Med., 2000, Spec No: 1–104).

[0005] Substituierte Phenylalkylcarbamatverbindungen sind in US-Patent Nr. 3,265,728 für Bossinger et al. (hierdurch durch Bezugnahme einbezogen) als nützlich bei der Behandlung des zentralen Nervensystems beschrieben worden, mit Beruhigungs-, Sedierungs- und Muskelentspannungseigenschaften, mit der Formel:

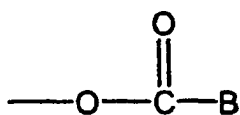


worin R_1 entweder Carbamat oder Alkylcarbamat, das 1 bis 3 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe enthält, ist; R_2 entweder Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl oder Hydroxyalkyl, das von 1 bis 2 Kohlenstoffe enthält, ist; R_3 entweder Wasserstoff oder Alkyl, das von 1 bis 2 Kohlenstoffe enthält, ist; und X Halogen, Methyl, Methoxy, Phenyl, Nitro oder Amino sein kann.

[0006] Ein Verfahren zum Induzieren der Beruhigung und Muskelentspannung mit Carbamaten ist beschrieben worden in US-Patent Nr. 3,313,692 für Bossinger et al. (hierdurch durch Bezugnahme einbezogen), indem eine Verbindung der Formel verabreicht wird:

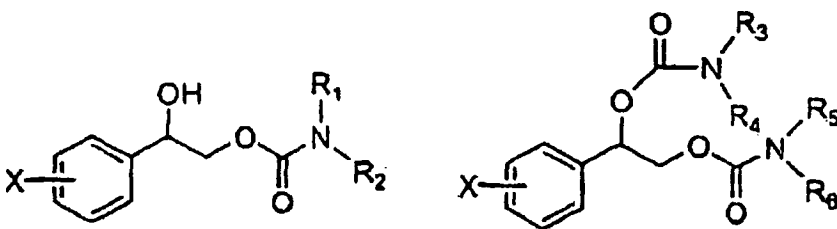


in der W für einen aliphatischen Rest steht, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei R_1 für einen aromatischen Rest steht, R_2 für Wasserstoff oder ein Alkylrest, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, steht und X für Wasserstoff oder Hydroxy oder Alkoxy- und Alkylreste, die weniger als 4 Kohlenstoffatome enthalten, oder den Rest steht:



in dem B für einen organischen Aminrest der Gruppe steht, die aus heterocyclischen, Ureido- und Hydrazinn-Resten und dem Rest $-N(R_3)_2$ besteht, wobei R_3 für Wasserstoff oder einen Alkylrest, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, steht.

[0007] Optisch reine Formen von Halogen-substituierten 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamaten und -dicarbamaten sind auch in US-Patent Nr. 6,103,759 für Choi et al. (hierdurch durch Bezugnahme einbezogen) als wirksam zur Behandlung und Verhinderung von Störungen des zentralen Nervensystems, einschließlich Konvulsionen, Epilepsie, Schlaganfall und Muskelkrampf; und als nützlich bei der Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere als Antikrämpfmittel, Antiepileptika, neuroprotektive Mittel und zentral wirkende Muskelrelaxantien, beschrieben worden, mit den Formeln:



wobei ein Enantiomer überwiegt und wobei der Phenylring an X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-Atomen, und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 jeweils ausgewählt sind aus Wasserstoff und geraden oder verzweigten Alkylgruppen mit einem bis vier Kohlenstoffen, fakultativ substituiert mit einer Phenylgruppe mit Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkyloxy, Amino, Nitro und Cyano. Reine enantiomere Formen und Enantiomerenmischungen wurden beschrieben, wobei eines der Enantiomere in der Mischung überwiegt, für die durch die obigen Formeln dargestellten Verbindungen; vorzugsweise überwiegt eines der Enantiomere bis zum Ausmaß von etwa 90% oder mehr; und am bevorzugtesten etwa 98% oder mehr.

[0008] Ein Halogen-substituiertes 2-Phenyl-1,2-ethandioldicarbamat-Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, ist bisher noch nicht als nützlich zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung beschrieben worden. Kurzliche vorklinische Studien haben bisher unerkannte pharmakologische Eigenschaften enthüllt, die nahelegen, dass ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, nützlich ist bei der Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung. Daher ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, bei der Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung zu lehren.

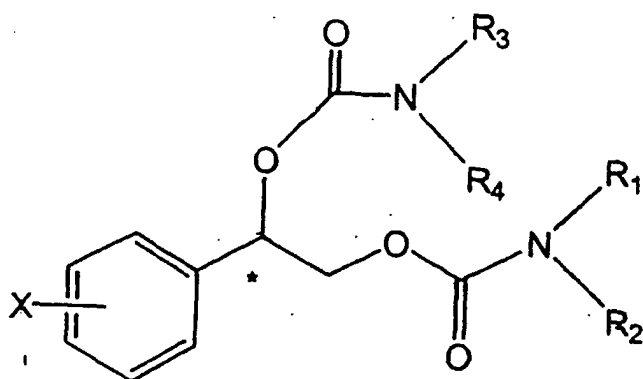
[0009] U.S.-Patent Nr. 6,103,759 offenbart optisch reine Formen von Monocarbamaten von halogeniertem 2-Phenyl-1,2-ethandiol und Dicarbamaten von 2-Phenyl-1,2-ethandiol. Es ist festgestellt worden, dass diese wirksam sind bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems, insbesondere als Antikrampf- oder Antiepileptikum.

[0010] U.S.-Patent Nr. 3,265,728 offenbart substituierte Phenylcarbammatverbindungen zur Verwendung bei der Behandlung des zentralen Nervensystems.

[0011] U.S.-Patent Nr. 3,278,380 offenbart Diphenylhydroxycarbamatverbindungen zur Verwendung bei der Behandlung des zentralen Nervensystems.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf ein Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung, welches die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, an eine Person, die derselben bedarf, umfaßt:



Formel (I)

worin

Phenyl bei X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod; und

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl; wobei C_1 - C_4 -Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano).

[0013] Ausführungsformen der Erfindung schließen ein Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung bipola-

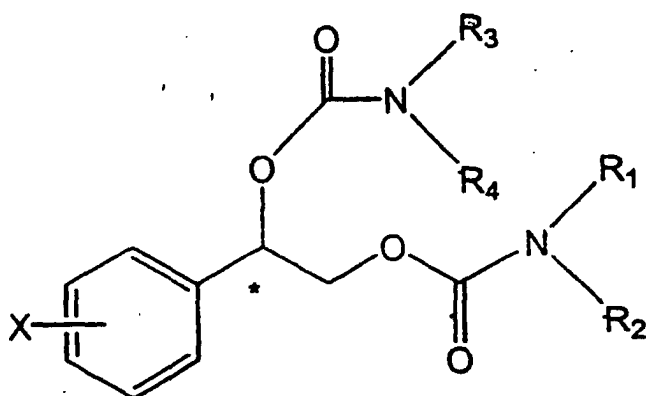
rer Störung ein, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung an eine Person, die derselben bedarf, umfaßt, die einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, umfaßt.

[0014] Ausführungsformen des Verfahrens schließen die Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung bei einer Person, die derselben bedarf, ein.

[0015] Ausführungsformen des Verfahrens schließen die Verwendung einer Enantiomerenmischung ein, in der ein Enantiomer von Formel (I) bis zum Ausmaß von 90% oder mehr überwiegt. Ausführungsformen des Verfahrens schließen auch die Verwendung einer Enantiomerenmischung ein, in der ein Enantiomer von Formel (I) bis zum Ausmaß von etwa 98% oder mehr überwiegt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung gerichtet, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, an eine Person, die derselben bedarf, umfaßt:



Formel (I)

worin

Phenyl bei X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod; und

R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl; wobei C₁-C₄-Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano).

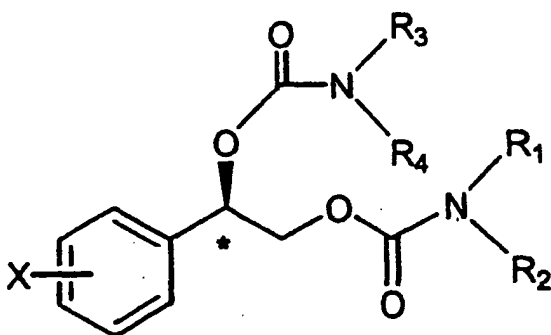
[0017] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlangsamung oder Verzögerung des Fortschreitens einer bipolaren Störung ein.

[0018] Die vorliegende Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, ein, wobei X Chlor ist; vorzugsweise X an der ortho-Position des Phenylring substituiert ist.

[0019] Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, ein, wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0020] Für Enantiomerenmischungen, in denen ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, überwiegt vorzugsweise ein Enantiomer von Formel (I) bis zum Ausmaß von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer von Formel (I) bis zum Ausmaß von etwa 98% oder mehr.

[0021] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers von Formel (Ia) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (Ia) überwiegt, ein:



Formel (Ia)

worin

Phenyl bei X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod; und

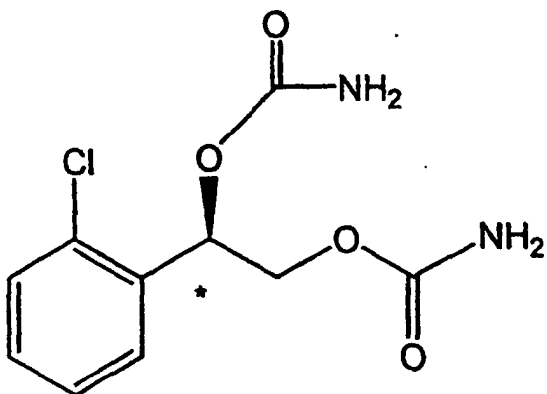
R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl; wobei C₁-C₄-Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano).

[0022] Die vorliegende Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers von Formel (Ia) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (Ia) überwiegt, ein, wobei X Chlor ist; vorzugsweise X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

[0023] Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung eines Enantiomers von Formel (Ia) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (Ia) überwiegt, ein, wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0024] Für Enantiomerenmischungen, in denen ein Enantiomer von Formel (Ia) überwiegt, überwiegt vorzugsweise ein Enantiomer von Formel (Ia) bis zum Ausmaß von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer von Formel (Ia) bis zum Ausmaß von etwa 98% oder mehr.

[0025] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung ein, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (Ib) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (Ib) überwiegt, an eine Person, die derselben bedarf, umfaßt:



Formel (Ib)

[0026] Für Enantiomerenmischungen, in denen ein Enantiomer von Formel (Ib) überwiegt, überwiegt vorzugsweise ein Enantiomer von Formel (Ib) bis zum Ausmaß von etwa 90% oder mehr, bevorzugter überwiegt ein Enantiomer von Formel (Ib) bis zum Ausmaß von etwa 98% oder mehr.

[0027] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlangsamung oder Verzögerung des Fortschreitens einer bipolaren Störung ein, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (Ib) an eine Person, die derselben bedarf, einschließt.

[0028] Andere Kristallformen von Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können existieren und sollen als solche in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein.

[0029] Es ist den Fachleuten deutlich, dass die Verbindungen der Erfindung als Enantiomere und Enantiomerenmischungen davon vorliegen. Ein Carbamat-Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I), Formel (Ia) und Formel (Ib), enthält ein asymmetrisches chirales Kohlenstoffatom an der Benzylposition, die das aliphatische Kohlenstoff benachbart zum Phenylring ist (angegeben durch das Sternchen in den Strukturformeln).

[0030] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden, wie beschrieben in denn zuvor angegebenen Bossinger-'728-Patent (durch Bezugnahme miteinbezogen), Bossinger-'692-Patent (durch Bezugnahme miteinbezogen) und Choi-'759-Patent (durch Bezugnahme mit einbezogen).

[0031] Es ist beabsichtigt, dass die Definition jedes Substituenten oder jeder Variablen an einer bestimmten Stelle in einem Molekül unabhängig von seinen/ihren Definitionen an anderer Stelle in jedem Molekül ist. Selbstverständlich können Substituenten und Substitutionsmuster auf den Verbindungen dieser Erfindung von einem Durchschnittsfachmann so ausgewählt werden, dass Verbindungen bereitgestellt werden, die chemisch stabil sind und die leicht durch im Stand der Technik bekannte Techniken sowie diejenigen Methoden, die hierin angegeben sind, synthetisiert werden können.

[0032] Die vorliegende Erfindung betrachtet zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung bei einer Person, die derselben bedarf. Bipolare Störung schließt bipolare Störung Typ I, bipolare Störung Typ II, zyclothyme Störung, raschen Wechsel von manischen und depressiven Phasen, ultradianen Wechsel von manischen und depressiven Phasen, bipolare Depression, akute Manie, Manie, gemischte Manie, Hypomanie und mit bipolarer Störung assoziierte Schübe ein, und ist nicht hierauf beschränkt.

[0033] Ein Beispiel für die Verwendung der vorliegenden Erfindung gemäß den Ansprüchen umfaßt die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, umfaßt, an die Person. Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung und Behandlung bipolarer Störung ein.

[0034] Ein weiteres Beispiel für die Verwendung der vorliegenden Erfindung gemäß den Ansprüchen umfaßt die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, die zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung nützlich sind, an die Person.

[0035] Ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon kann über jeden herkömmlichen Verabreichungsweg verabreicht werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, oral, pulmonal, intraperitoneal (ip), intravenös (iv), intramuskulär (im), subkutan (sc), transdermal, bukkal, nasal, sublingual, Okular, rektal und vaginal. Zusätzlich kann die Verabreichung direkt an das Nervensystem intrazerebrale, intraventrikuläre, intrazerebroventrikuläre, intrathekale, intracisternale, intraspinale oder perispinale Verabreichungswege durch Zuführung über intrakraniale oder intravertebrale Nadeln oder Katheter mit oder ohne Pumpeneinrichtungen einschließen und sind nicht hierauf beschränkt. Es wird den Fachleuten ohne weiteres klar sein, dass jede Dosis oder Häufigkeit der Verabreichung, die die hierin beschriebene therapeutische Wirkung bereitstellt, zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

[0036] Die therapeutisch wirksame Menge eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon kann von 0,01 mg/kg/Dosis bis etwa 100 mg/kg/Dosis liegen. Vorzugsweise kann die therapeutisch wirk-

same Menge von etwa 0,01 mg/kg/Dosis bis etwa 25 mg/kg/Dosis liegen. Bevorzugter kann die therapeutisch wirksame Menge von etwa 0,01 mg/kg/Dosis bis etwa 10 mg/kg/Dosis liegen. Am bevorzugtesten kann die therapeutisch wirksame Menge von etwa 0,01 mg/kg/Dosis bis etwa 5 mg/kg/Dosis liegen. Daher kann die therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffes, die pro Dosierungseinheit (z. B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Suppositorium, Teelöffelvoll und dergleichen) enthalten ist, wie hierin beschrieben, von etwa 1 mg/Tag bis etwa 7.000 mg/Tag für eine Person mit zum Beispiel einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg betragen.

[0037] Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Erfordernissen der Personen (einschließlich Faktoren, die mit der bestimmten zu behandelnden Person verbunden sind, einschließlich Alter der Person, Gewicht und Ernährung, Stärke der Zubereitung, Fortschritt des Erkrankungszustandes und des Modus und der Zeit der Verabreichung) und der Verwendung eines bestimmten Enantiomers von Formel (I) oder einer bestimmten Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder einer bestimmten pharmazeutischen Zusammensetzung davon variiert werden.

[0038] Optimale zu verabreichende Dosierungen können ohne weiteres von den Fachleuten bestimmt werden und werden zur Notwendigkeit führen, die Dosis auf ein angemessenes therapeutisches Niveau einzustellen. Die Verwendung entweder täglicher Verabreichung oder postperiodischer Dosierung kann eingesetzt werden. Vorzugsweise wird ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung oral oder parenteral verabreicht.

[0039] Gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung kann ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, die hierin beschrieben ist, getrennt, zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Therapieverlaufes oder gleichzeitig in unterteilten Kombinations- oder einzelnen Kombinationsformen verabreicht werden. Vorteilhafterweise kann ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon in einer einzigen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die gesamte tägliche Dosierung kann über kontinuierliche Zuführung oder in unterteilten Dosen von zwei-, drei- oder viermal täglich verabreicht werden. Die vorliegende Erfindung soll daher so verstanden werden, dass sie alle solche Verfahren und Regimes gleichzeitiger und alternierender Behandlung umfaßt, und der Begriff „Verabreichung“ soll entsprechend interpretiert werden.

[0040] Der Begriff „Person“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, am bevorzugtesten einen Menschen, der der Gegenstand von Behandlung, Beobachtung oder Experiment gewesen ist.

[0041] Der Begriff „therapeutisch wirksame Menge“, wie hierin verwendet, bedeutet diejenige Menge an aktiver Verbindung oder pharmazeutischem Mittel, die die biologische oder medizinische Reaktion in einem Gewebesystem, Tier oder Menschen hervorruft, die von einem Forscher, Tierarzt, medizinischen Doktor oder anderen Kliniker gewünscht ist, was Linderung der Symptome der Erkrankung oder Störung, die behandelt werden soll, einschließt.

[0042] Wie hierin verwendet, soll der Begriff „Zusammensetzung“ ein Produkt umfassen, das die spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen umfaßt, sowie jedes Produkt, das direkt oder indirekt aus Kombinationen der spezifischen Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen resultiert.

[0043] Um eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung herzustellen, wird ein Enantiomer von Formel (I) oder eine Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt, als der aktive Inhaltsstoff innig mit einem pharmazeutischen Trägerstoff gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierungstechniken vermischt, wobei dieser Trägerstoff eine breite Vielfalt von Formen annehmen kann, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung (z. B. oral oder parenteral) gewünschten Zubereitungsform. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe sind in der Technik gut bekannt. Beschreibungen einiger dieser pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffe können gefunden werden in *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, veröffentlicht von der American Pharmaceutical Association und der Pharmaceutical Society of Great Britain.

[0044] Verfahren zur Formulierung pharmazeutischer Zusammensetzungen sind in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden, wie etwa *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*. Bände 1–3, herausgegeben von Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: parenteral Me-*

dications, Bände 1–2, herausgegeben von Avis et al.; und Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Bände 1–2, herausgegeben von Lieberman et al.; veröffentlicht von Marcel Dekker, Inc..

[0045] Vorzugsweise liegt eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer Dosierungseinheitsform vor, wie etwa einer Tablette, Pille, Kapsel, Caplet, Gelcap, Pastille, Granüle, Pulver, sterile parenterale Lösung oder Suspension, Aerosol- oder Flüssigdosierspray, Tropfen, Ampulle, Autoinjektorvorrichtung oder Suppositorium, zur Verabreichung durch orale, intranasale, sublinguale, intraokulare, transdermale, parenterale, rektale, vaginale, Inhalations- oder Insufflationsmittel. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form präsentiert werden, die für einmal wöchentliche oder einmal monatliche Verabreichung geeignet ist, oder kamt angepasst werden, um eine Zubereitung für intramuskuläre Injektion bereitzustellen.

[0046] Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer festen Dosierungsform für orale Verabreichung, wie etwa einer Tablette, Pille, Kapsel, Caplet, Gelcap, Pastille, Granüle oder Pulver (jeweils einschließlich Formulierungen für sofortige Freisetzung, zeitgesteuerte Freisetzung und verzögerte Freisetzung), schließen geeignete Trägerstoffe und Zusatzstoffe Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Gleitmittel, Desintegrationsmittel und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Fall gewünscht, können Tabletten mit Standardtechniken zuckerbeschichtet, mit Gelatine beschichtet, filmbeschichtet oder magensaftresistent beschichtet werden.

[0047] Zur Herstellung einer festen Dosierungsform wird der hauptsächliche aktive Inhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Trägerstoff (z. B. herkömmlichen Tablettierungsinhaltsstoffen, wie etwa Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Klebstoffen, Desintegrationsmitteln, Schmiermitteln, Antiadhäsionsmitteln und Gleitmitteln) vermischt. Süßungsmittel und Geschmacksstoffe können zu kaubaren festen Dosierungsformen zugesetzt werden, um die Schmachhaftigkeit der oralen Dosierungsform zu verbessern. Zusätzlich können Färbemittel und Beschichtungen zur Erleichterung der Identifizierung des Arzneistoffes oder für ästhetische Zwecke zu der festen Dosierungsform zugesetzt oder auf diese aufgebracht werden. Diese Trägerstoffe werden mit dem Wirkstoff formuliert, um eine genaue, geeignete Dosis des Wirkstoffes mit einem therapeutischem Freisetzungsprofil bereitzustellen.

[0048] Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer flüssigen Dosierungsform für orale, topische und parenterale Verabreichung kann jedes der üblichen pharmazeutischen Medien oder Hilfsstoffe eingesetzt werden. So schließen, für flüssige Dosierungseinheitsformen, wie etwa Suspensionen (d. h. Kolloide, Emulsionen und Dispersionen) und Lösungen, geeignete Trägerstoffe und Zusatzstoffe pharmazeutisch annehmbare Benetzungsmittel, Dispergiermittel, Flockungsmittel, Verdickungsmittel, Mittel zur Steuerung des pHs (d. h. Puffer), Osmosemittel, Färbemittel, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Konservierungsstoffe (d. h. um das mikrobielle Wachstum zu kontrollieren, etc.) ein, sind aber nicht hierauf beschränkt, und ein flüssiges Vehikel kann eingesetzt werden. Nicht alle der oben aufgelisteten Komponenten werden für jede flüssige Dosierungsform erforderlich sein. Die flüssigen Formen, in der die neuartigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder durch Injektion eingearbeitet sein können, schließen wässrige Lösungen, geeignet aromatisierte Sirupe, wässrige oder ölige Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit essbaren Ölen, wie etwa Baumwollsaatöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl, sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel ein, sind aber nicht hierauf beschränkt.

Biologische experimentelle Beispiele

[0049] Die Aktivität eines Enantiomers von Formel (I) (oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt) zur Verwendung bei der Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung wurde in den folgenden experimentellen Beispielen bewertet, die ein Weg zur Veranschaulichung, aber nicht zur Beschränkung der Erfindung sein sollen.

Rattenmodell zur Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus

[0050] In dem Modell zur Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus (Lothman E. W., et al., Epilepsy Res., 1988, 2(6) 367–79) werden erwachsenen männlichen Sprague-Dawley-Ratten chirurgisch bipolare Elektroden implantiert. Anfallsbewertung wird vorgenommen wie folgt: (1) Mund- und Gesichtsbewegungen; (2) obige Symptome plus Kopfnicken; (3) obige Symptome plus Vorderlaufklonus; (4) obige Symptome plus Aufrichten; und (5) obige Symptome plus Fallen.

[0051] Ergebnisse für das Rattenmodell zur Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus

Beispiel 1

[0052] Ein Enantiomer von Formel (Ib) wurde intraperitoneal verabreicht, und es wurde festgestellt, dass es gegen die Expression von Anfällen der Stufe 5 bei einer nicht-toxischen Dosis von 300 mg/kg bei Ratten mit Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus ($n = 2$) über einen vierstündigen Zeitraum wirksam war.

[0053] Wie dargestellt in Tabelle 1, war die Wirkung für das Enantiomer von Formel (Ib) auf die Expression von Anfällen der Stufe 5 im Rattenmodell zur Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus dosisabhängig.

Tabelle 1

Zeit (h)	Mittlere Anfallsbewertung	Nachentladungsschwellenwert (mA)	Nachentladungsdauer (s)
Kontrolle	5	95	68
0,25	2,5	105	44
1	1,5	> 200	50
2	1,5	> 200	53
4	2,5	200	111

Beispiel 2

[0054] Ein Enantiomer von Formel (Ib) wurde intraperitoneal verabreicht, und es wurde festgestellt, dass es eine zeitabhängige Verringerung des Nachentladungsschwellenwertes und der Nachentladungsdauer bei einer nicht-toxischen Dosis von 50 mg/kg bei Ratten mit Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus ($n = 8$ für jede getestete Gruppe) über ungefähr einen 3-stündigen Zeitraum zeigte.

[0055] Wie dargestellt in Tabelle 2, waren die Ergebnisse statistisch signifikant ($p < 0,05$) von einer Vordosis-kontrolle für die Menge von Ratten, die in jeder Gruppe geschützt waren (% Schutz), der durchschnittlichen Verringerung der Anfallsbewertungen für die Gesamtzahl von Tieren bei jedem Dosisniveau (durchschnittliche Anfallsbewertung) und in der Nachentladungsdauer. Über einen Dosisbereich von 50 bis 200 mg/kg betrug der berechnete ED_{50} -Wert zur Verringerung der Anfallsbewertung von 5 bis 3 oder weniger 112 mg/kg mit einem 95% Vertrauensintervall von 67,9 bis 189,8 mg/kg.

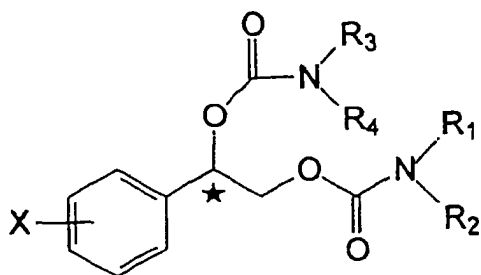
Tabelle 2

Dosis (mg/kg)	n	% Geschützt	Durchschnittliche Anfallsbewertung	Nachentladungsdauer (s)
50	8	12,50%	3,75	75,88
100	8	33,33%	3	53,17
200	8	87,50%	1,63	42

[0056] Ein Enantiomer von Formel (Ib) hatte potente gegen die Auslösung der Veränderungen wirkende Effekte im Rattenmodell zur Auslösung der Veränderungen durch den Hippocampus.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Enantiomers von Formel (I) oder einer Enantiomerenmischung, in der ein Enantiomer von Formel (I) überwiegt:



Formel (I)

worin

Phenyl bei X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod; und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl; wobei C_1 - C_4 -Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano);

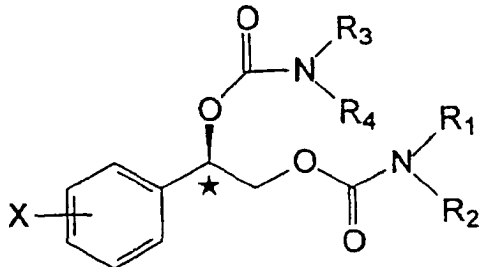
in einem Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Störung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Chlor ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 , R_3 und R_4 aus Wasserstoff ausgewählt sind.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Enantiomer von Formel (I) ein Enantiomer von Formel (Ia) ist:

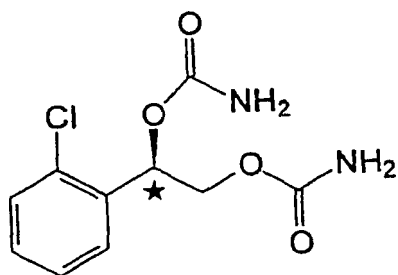


Formel (Ia)

worin

Phenyl bei X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod; und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl; wobei C_1 - C_4 -Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano).

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Enantiomer von Formel (I) ein Enantiomer von Formel (Ib) ist:



Formel (Ib)

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Enantiomer von Formel (Ib) bis zum Umfang von etwa 98% oder mehr überwiegt.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die bipolare Störung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus bipolarer Störung Typ I, bipolarer Störung Typ II, zylothymen Störung, raschem Wechsel von manischen und depressiven Phasen, ultradianem Wechsel von manischen und depressiven Phasen, bipolarer Depression, akuter Manie, Manie, gemischter Manie, Hypomanie und mit bipolarer Störung assoziierten Schüben.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen