(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Oktober 2007 (18.10.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/115997 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/00 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/053299

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. April 2007 (04.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 015 734.6 4. April 2006 (04.04.2006) DE

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: **HERMANN, Holger, Lars** [DE/CH]; CH-8834 Schindellegi (CH).

(74) Anwälte: **FICHTER, Robert** usw.; Abitz & Partner, Hörselbergstrasse 5, 81677 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2007/115997 A2

(54) **Title:** COMBINATION PREPARATIONS FROM MODAFINIL, RITALIN AND TOPIRAMAT AND/OR THE DERIVATIVES THEREOF FOR USE IN THE WITHDRAWAL AND/OR SUBSTITUTION THERAPY OF COCAINE DEPENDENCY AND/OR FOR TREATING IMPULSE CONTROL DISORDERS

(54) **Bezeichnung:** KOMBINATIONSPRÄPARATE AUS MODAFINIL, RITALIN UND TOPIRAMAT UND/ODER DEREN DERIVATEN ZUR ENTZUGS- UND/ODER SUBSTITUTIONSBEHANDLUNG BEI KOKAINABHÄNGIGKEIT UND/ODER ZUR BEHANDLUNG VON IMPULSKONTROLLSTÖRUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to combination preparations from Modafinil, Ritalin and Topiramat and/or the derivatives thereof for use in the withdrawal and/or substitution therapy of cocaine dependency and/or for treating impulse control disorders.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Kombinationspräparate aus Modafinil, Ritalin und Topiramat und/oder deren Derivaten zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen.

Kombinationspräparate aus Modafinil, Ritalin und Topiramat und/oder deren Derivaten zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen

Die Erfindung betrifft Kombinationspräparate umfassend Modafinil und/oder Ritalin und Topiramat bzw. Derivate davon gegebenenfalls mit *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten und Präparate umfassend Modafinil und/oder Ritalin und/oder Topiramat bzw. Derivate davon und naso- und/oder vasoprotektive Substanzen gegebenenfalls zusammen mit *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen beim Menschen.

Die Verwendung von Modafinil, Ritalin (Methylphenidat) und Topiramat zur Behandlung von Depressionen ist gut bekannt. Darüber hinaus ist auch die Verwendung von Ritalin alleine und Topiramat alleine zur Behandlung von Kokainabhängigkeit bekannt (WO 03/037313, WO 2005/105087, WO 00/66108 und US 6906099). Ferner ist aus WO 2004/091546 die Verwendung von Modafinil zur Behandlung von Kokainabhängigkeit bekannt.

Nicht bekannt ist jedoch die Verwendung der oben aufgezählten Kombinationspräparate zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen beim Menschen.

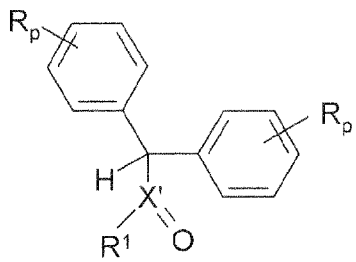
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit, alternative und gegebenenfalls verbesserte Behandlungsmethoden von Kokainabhängigkeit und/oder Impulskontrollstörungen zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung von Kombinationen aus Verbindungen der nachfolgenden Formel I und/oder Verbindungen der nachfolgenden Formel II und Verbindungen der nachfolgenden Formel III gegebenenfalls mit *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, gegebenenfalls zur Herstellung eines Medikaments, zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen.

Die Aufgabe wird auch gelöst durch die Verwendung von Kombinationen von Verbindungen der nachfolgenden Formeln I, II oder III mit naso- oder vasoprotektiven Substanzen jeweils gegebenenfalls mit *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, gegebenenfalls zur Her-

stellung eines Medikaments, zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen.

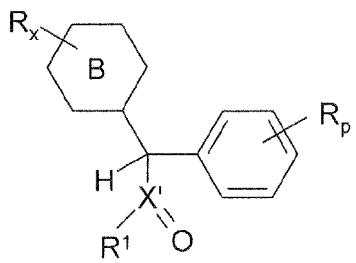
Verbindungen der Formel I



I

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Verbindungen der Formel II



II

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

In den oben genannten Formeln I und II ist:

- R unabhängig voneinander H, Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C{=}NH)NH_2$, -C=O-OH, $-C{=}O-OC_{1-6}$-Alkyl, $-C{=}O-NH_2$, $-C{=}O-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-C{=}O-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-C{=}O-SO_2-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C_{6-10}$-Aryl oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl,
- x 1-11,
- p 1-5,
- R^1 H, $-(CH_2)_n$-OH, $-(CH_2)_n-OR^2$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR^2$, $-(CH_2)_n-NR^2{}_2$, R^2, $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n$-OH, $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n-OR^2$, $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n-NHR^2$ oder $-(CH_2)_n-C{=}O-(CH_2)_n-NR^2{}_2$,

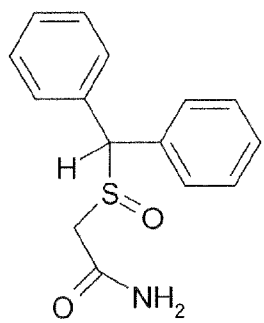
- R^2 gegebenenfalls unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

wobei alle Reste unsubstituiert sind oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann sowie der Ring B in Formel II heteroaromatisch, aliphatisch oder heteroaliphatisch und X' ist in den Formeln I und II unabhängig voneinander C oder S ist.

Bevorzugt ist in den Verbindungen der Formel I

- R H, Halogen (F, Cl, Br, I) oder $-CH_3$,
- X' S und
- R^1 $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-NH_2, $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-NHC_{1-3}-Alkyl oder $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-$N(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindung der Formel I die Struktur

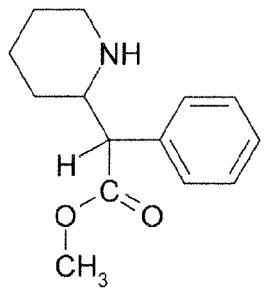


aufweist.

Bevorzugt ist in den Verbindungen der Formel II

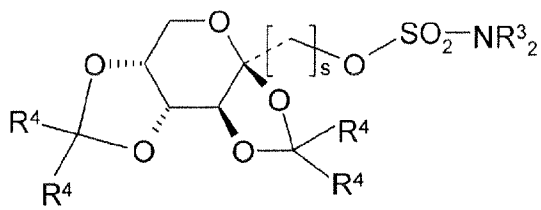
- der Ring B ein heteroaliphatischer Ring mit einem Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S,
- R H, Halogen (F, Cl, Br, I) oder $-CH_3$,
- X' C und
- R^1 $-OC_{1-3}$-Alkyl.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindung der Formel II die Struktur



aufweist.

Verbindungen der Formel III



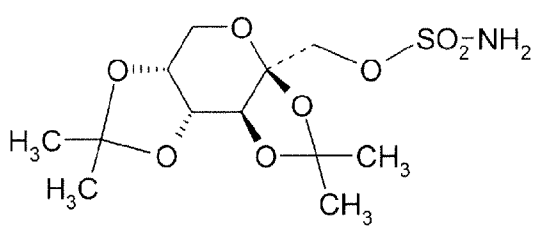
III

sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

In der oben genannten Formel III ist:

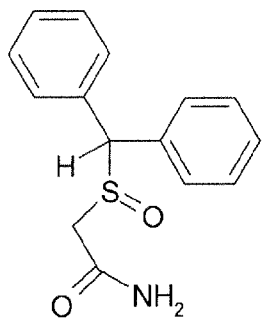
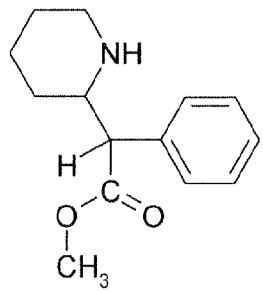
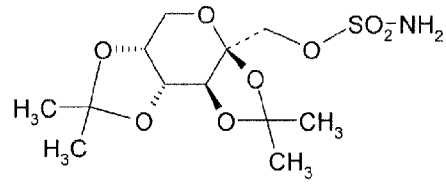
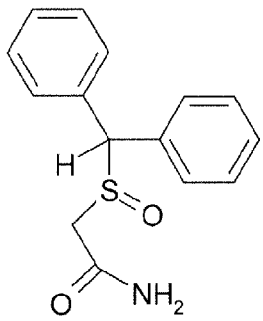
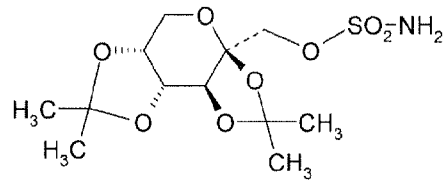
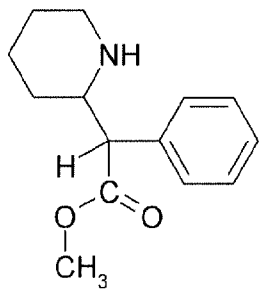
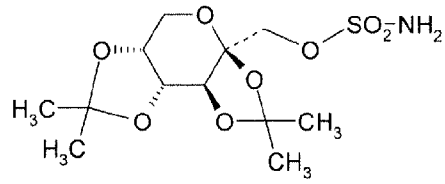
- R^3 unabhängig voneinander H, -C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, -C_{2-6}-Alkenyl, -C=O-C_{1-6}-Alkyl, -(C=NH)NH_2 oder -SO_2-C_{1-6}-Alkyl,
- R^4 -C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, -C_{2-6}-Alkenyl, -C=O-C_{1-6}-Alkyl, -(C=NH)NH_2 oder -SO_2-C_{1-6}-Alkyl und
- s 1 bis 6,
- wobei die Reste R^3 und R^4 unsubstituiert sind oder mit Halogen, -OH, -NO_2, -NH_2, -NHC_{1-6}-Alkyl, -$N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, -NH(C=NH)NH_2, oder -O-C_{1-6}-Alkyl substituiert sein können.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindung der Formel III die Struktur



aufweist.

Folglich sind folgende Kombinationen aus Verbindungen der Formeln I, II und/oder III im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt:

Vertreter der Formel I	Vertreter der Formel II	Vertreter der Formel III
		
		
		

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II und/oder III oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate eignen sich zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kokainabhängigkeit und/oder Impulskontrollstörung. Gegebenfalls sind dem Medikament noch pharmazeutisch annehmbare Träger sowie Hilfs- und Zusatzstoffe beigemischt.

Mischungen der Substanzen können rezeptorspezifische Verbesserungen und synergistische Wirkungsweisen gegenüber den Einzelsubstanzen ergeben, die die jeweiligen Einzelsubstanzen nicht liefern können.

Kokainabhängigkeit im Sinne dieser Erfindung ist eine akute Intoxikation [akuter Rausch], jeglicher schädlicher Gebrauch, Abhängigkeitssyndrom sowie Entzugssyndrom.

Impulskontrollstörungen im Sinne dieser Erfindung sind Impulskontrollstörungen bei Persönlichkeitsstörungen, substanzbedingte Störungen und abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle im Sinne der psychiatrischen Nomenklatur.

Pharmazeutisch annehmbare Salze sind bevorzugt ausgewählt aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Tartrat, Acetat, Mucat. Die Hydrate sind bevorzugt ausgewählt aus Mono-, Di-, Tri-, Tetra- und Pentahydrat. Als Ester werden bevorzugt Carbonsäureester mit C_{1-6}-Alkyl, Acyl, Benzyl und Benzoat verwendet.

Pharmazeutisch annehmbare Träger sowie Hilfs- und Zusatzstoffe sind beispielsweise ein Feststoff, eine Flüssigkeit oder ein Gas. Beispiele für feste Träger sind unter anderem Lactose, Porzellanerde, Saccharose, Talk, Gelatine, Agar, Pektin, Akaziengummi, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispiele für flüssige Träger sind Zuckersirup, Erdnussöl, Olivenöl und Wasser. Beispiele für gasförmige Träger sind unter anderem Kohlendioxid und Stickstoff. Beispiele für Hilfs- und Zusatzstoffe sind Verdünnungsmittel, Puffer, Granuliermittel, Gleitmittel, Sprengmittel, Bindemittel, oberflächenaktive Mittel, Verdickungsmittel sowie Farbstoffe und Pigmente, Konservierungsstoffe (einschließlich Antioxidantien), Geschmacksstoffe und Aromastoffe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II oder III sowie die nachfolgend beschriebenen *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten werden in einer pharmazeutisch ausreichenden Menge verabreicht. Pharmazeutisch ausreichend bedeutet dabei eine Menge, die ausreicht, um eine pharmazeutische Wirkung in dem Individuum, dem die Verbindung/en verabreicht wurde/n, auszulösen. Dieser Schwellenwert liegt bei jedem Individuum in etwas unterschiedlichen Konzentrationsbereichen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, II oder III oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether und/oder Hydrate werden bevorzugt in einer Menge von 1 mg bis 1000 mg eingesetzt, besonders bevorzugt von 10 mg bis 600 mg und insbesondere von 50 mg bis 500 mg, jeweils pro Darreichungsform, entsprechend 0,01 mg bis 13 mg, besonders bevorzugt 0,1 mg bis 8 mg und insbesondere 0,6 mg bis 7 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wobei die Verabreichung gleichzeitig, aufeinander folgend oder getrennt erfolgen kann. Das heißt, die zwei oder mehr Wirkstoffe können zusammen, direkt nach-

einander oder zeitlich versetzt (z.B. im Abstand von 5 bis 60 Minuten) einem Patienten verabreicht werden. Die Gesamtmenge der verschiedenen Wirkstoffe soll 0,3 mg bis 100 mg, vorzugsweise bis 10 mg pro Tag und kg Körpergewicht betragen. Die Verabreichung kann in Form von Pulver, Tabletten, Lösung, Zäpfchen oder Pflaster, jeweils mit verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung erfolgen. Auch andere Darreichungsformen, die eine orale, intravenöse, buccale, transdermale, subkutane, rektale, inhalative oder sublinguale Verabreichung ermöglichen, sind denkbar. Bevorzugt ist eine Menge von 200 mg bis 300 mg für Verbindung I und 100 mg bis 500 mg für Verbindung II.

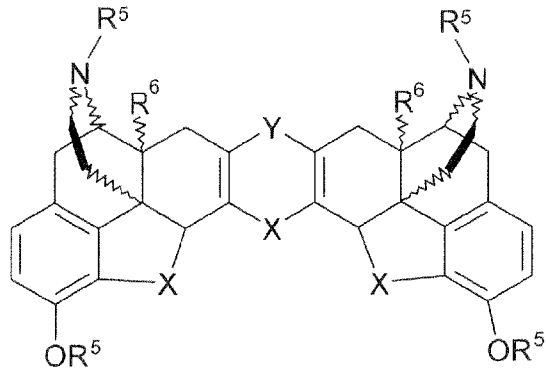
In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können zusätzlich zu den oben dargestellten Kombinationen aus zwei oder mehr Verbindungen der Formeln I bis III ein oder mehrere *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, beispielsweise selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, zur Behandlung von und/oder zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Impulskontrollstörung und/oder Kokainabhängigkeit verwendet werden.

kappa-Opioidrezeptor-Antagonisten

Als *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten können Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate eingesetzt werden, wie sie beispielsweise von D. Metcalf und A. Coop in The AAPS Journal 2005; 7 (3) Art. 71 (Oktober 27, 2005) Seite 704 bis 722 beschrieben werden.

Das Opioidrezeptor-System umfasst drei Typen von heterogenen, G-Protein gekoppelten Opioidrezeptoren. Den μ(*mü*)-, δ- und κ(*kappa*)-Rezeptor, wobei jeder dieser Rezeptoren selektive Agonisten und Antagonisten besitzt. Antagonisten (Blocker) haben eine hohe Affinität zum Rezeptor bei fehlender oder geringer intrinsischer Aktivität (Wirkung). Den Reaktionsmechanismus der Antagonisten am Rezeptor kann man in den kompetitiven und nicht kompetitiven Antagonismus unterteilen. Kompetitiv bedeutet, dass mit einem Überschuss eines Agonisten der Antagonist gegebenenfalls vollständig vom Rezeptor verdrängt werden kann. Beim nicht kompetitiven Antagonismus ist diese Verdrängungsreaktion nicht oder nur begrenzt möglich, beispielsweise durch irreversible Bindung des Antagonisten oder durch eine Reaktion des Antagonisten mit einer anderen Stelle des Rezeptors als der Bindungsstelle des Agonisten.

Bevorzugt sind selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel IV



IV,

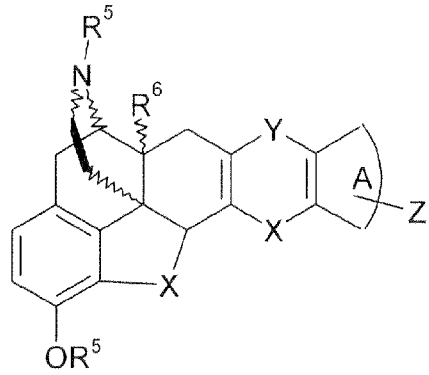
worin

- R^5, R^6 und X jeweils gleich oder verschieden sein können
- Y $-(CHR^5)_m$ mit m = 0, 1 oder 2 ist,
- X unabhängig voneinander O, NH, N-C_{1-6}-Alkyl oder S ist,
- R^5 H, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, (vorzugsweise H und C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder -O-C_{1-6}-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- R^6 Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder -O-C_{1-6}-Alkyl sowie R^5 wie oben definiert ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Zu den selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, die unter die allgemeine Formel IV fallen, zählen z.B. Binaltorphimin (BNI) und Norbinaltorphimin (norBNI) sowie Derivate und Isomere davon, beispielsweise Furan- oder Pyran-Analoge.

Weiterhin bevorzugt sind selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel V



V,

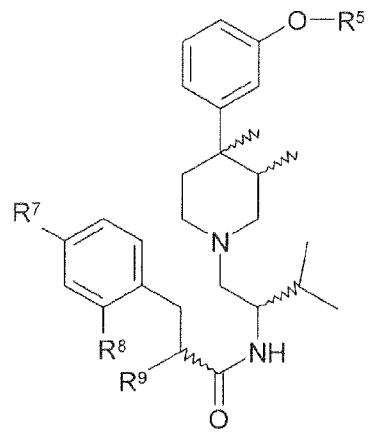
worin

- die Reste R^5, R^6 und X jeweils gleich oder verschieden sein können und wobei Y, R^5, m, X, R^6 und n wie bei Formel IV definiert sind und der Ring A einen 5-14-gliedrigen, aliphatischen, heteroaliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen, mono- oder bicyclischen Ring (vorzugsweise 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen oder heteroaromatischen Ring) darstellt, der gegebenenfalls mit Z substituiert sein kann,
- wobei Z Halogen, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=N-CN)NH_2$, $-(CH_2)_n-C=O-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-C_{1-6}$-Alkyl-NH-C=O-C_{1-6}-Alkyl-NH_2, $-(CH_2)_n-NH(C=S)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)S-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NH-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-NH-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-NH$-Aryl, $-(CH_2)_n-C=O-NH-C_{1-6}$-Alkylaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-$Alkyl)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können, ein oder mehrere Wasserstoffatome durch C_{1-6}-Alkyl, Aryl oder C_{1-6}-Alkylaryl ersetzt sein können, und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Zu den selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten die unter die allgemeine Formel V fallen zählen z.B. Indolmorphinane und Amidine, beispielsweise Guanidinnaltrindol (GNTI) sowie Derivate und Isomere davon.

Weiterhin bevorzugt sind selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel VI:



VI,

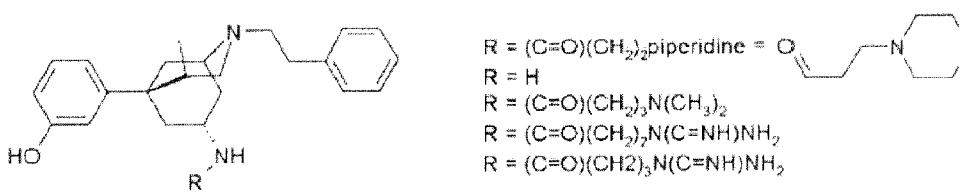
worin

- R^5 und n wie bei Formel IV definiert sind,
- R^5 hier vorzugsweise H und C_{1-3}-Alkyl ist, und
- R^8 und R^9 H, -OH, -SH, -NH oder -N-C_{1-6}-Alkyl sind und R^8 und R^9 gegebenenfalls zusammen einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern, insbesondere sechs Gliedern, bilden können,
- R^7 H, -OH oder -O-C_{1-6}-Alkyl, insbesondere -OH, ist

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Verbindungen, die unter die allgemeine Formel VI fallen sind unter anderen sogenannte nicht-Epoxymorphinane, wie z.B. JDTic, ein trans-(3*R*, 4*R*)-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidin und Derivate und Isomere davon.

Weiter bevorzugte *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten sind Verbindungen der allgemeinen Strukturformel VII

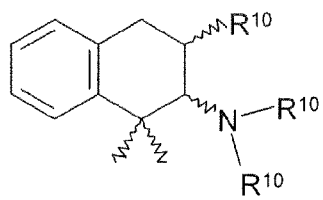


VII,

- bei denen R die oben in Formel VII dargestellten Reste sein können und bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Weiterhin bevorzugt sind *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel VIII:



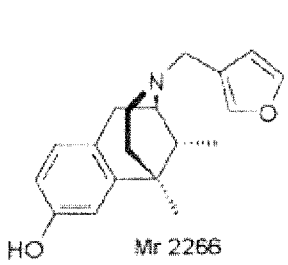
VIII,

worin

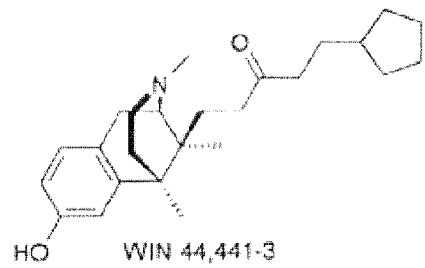
- die Reste R^{10} gleich oder verschieden sein können und H, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl (vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl oder ein Cinnamat sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, $-NH(C=NH)NH_2$, oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- und zwei der Reste R^{10} gegebenenfalls einen carbocyclischen oder heterocyclischen aliphatischen oder aromatischen Ring bilden,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

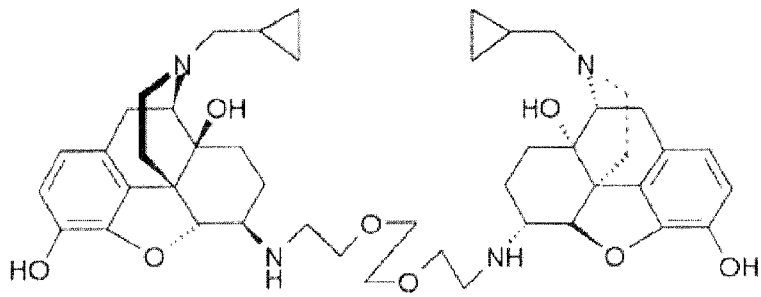
Weitere bevorzugte *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten in dieser Erfindung sind kompetitive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, z.B. die im Stand der Technik bekannten Verbindungen Mr 2266, WIN 44,441 (Quadazocin) oder Triethylenglykolnaltrexamin (TENA) der Formeln:



Mr 2266



WIN 44,441-3



TENA

- bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl (vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl oder ein Cinnamat sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, $-NH(C=NH)NH_2$, oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ist, und
- wobei O wahlweise durch S, NH oder $N-C_{1-6}$-Alkyl ersetzt sein kann,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Als nicht selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten sind beispielsweise Buprenorphin und dessen Derivate geeignet.

Weiterhin umfasst vom Umfang der Erfindung ist somit auch eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I wie oben definiert, eine Verbindung der Formel II wie oben definiert und eine Verbindung der Formel III wie oben definiert und die weiterhin einen oder mehrere *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten wie oben definiert enthält, wobei die oben genannten Zusammensetzungen ferner einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Hilfsstoff enthalten können.

Der *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist wird bevorzugt in einer Menge von 0,1 mg bis 1000 mg eingesetzt, besonders bevorzugt von 1 mg bis 750 mg und insbesondere von 5 mg bis 250 mg, jeweils pro Darreichungsform, entsprechend 0,001 mg bis 13 mg, besonders bevorzugt 0,01 mg bis 10 mg und insbesondere 0,06 mg bis 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Verbindungen der Formel I, II und/oder III werden in einer Menge, wie sie bereits oben definiert wurde, verabreicht, wobei die Verabreichung gleichzeitig, aufeinander folgend oder getrennt erfolgen kann. Das heißt die Wirkstoffe können zusammen, direkt nacheinander oder zeitlich versetzt (z.B. im Abstand von 5 bis 60 Minuten) einem Patienten verabreicht werden. Die Verabreichung kann in Form von Pulver, Tabletten, Lösung, Zäpfchen oder Pflastern mit jeweils verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung erfolgen.

Auch andere Darreichungsformen zur oralen, intravenösen, buccalen, transdermalen, subkutanen, rektalen, inhalativen oder sublingualen Darreichungsform sind denkbar.

Weiterhin zum Umfang der Erfindung gehört ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen durch Vermischen einer Verbindung der Formel I wie oben definiert und/oder einer Verbindung der Formel II wie oben definiert und einer Verbindung der Formel III wie oben definiert und gegebenenfalls eines oder mehrerer *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten und gegebenenfalls eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers und/oder Hilfsstoffs.

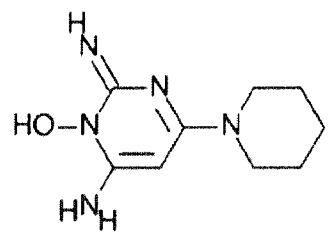
Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis III erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren. Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, II und III und insbesondere Modafinil, Topiramat und Ritalin sei auf The Merck Index, 13. Auflage, 2001, S. 1089, 1112 und 1703 und die darin zitierten Literaturstellen verwiesen. Derivate der Verbindungen können auch ausgehend von deren Grundstrukturen durch übliche Verfahren hergestellt werden. Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis VIII sei insbesondere auf „The AAPS Journal 2005; 7 (3) Art. 71 (Oktober 27, 2005) Seite 704 bis 722" und die darin zitierten Literaturstellen verwiesen.

Die Herstellung der Medikamente in Form von Pulver, Tabletten, Lösung, Zäpfchen oder Pflaster, jeweils mit verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren, beispielsweise durch Mischen der Komponenten, gegebenenfalls Zugabe der Träger sowie Hilfs- und Zusatzstoffe, und weiteres Mischen, gegebenenfalls Lösen oder Dispergieren der Komponenten bzw. Verpressen der Komponenten zu einer Tablette.

Bei der nasalen oder pulmonalen Anwendung wird häufig eine unerwünschte vasokonstringierende Wirkung der verwendeten Substanzen beobachtet. Ebenfalls nachteilig ist die schleimhautzerstörende Wirkung der Substanzen per se.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass sich Kokainabhängigkeit und/oder Impulskontrollstörungen auch durch Mischungen von Verbindungen der Formeln I, II oder III mit naso- oder vasoprotektiven Substanzen therapieren lassen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung von Mischungen von Verbindungen der Formeln I, II oder III mit naso- oder vasoprotektiven Substanzen zur Behandlung oder zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kokainabhängigkeit und/oder Impulskontrollstörungen.

Im Einzelnen werden vasodilatative oder nasoprotektive Substanzen wie Hydralazin, Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid Natrium verwendet. Bevorzugt ist Minoxidil,



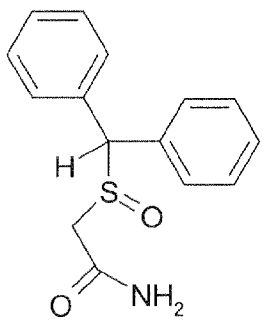
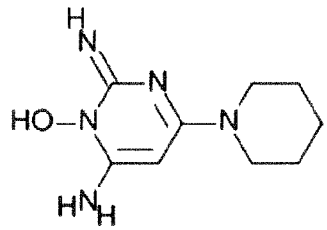
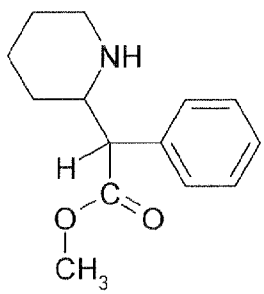
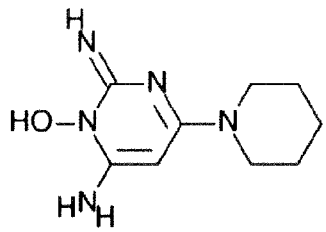
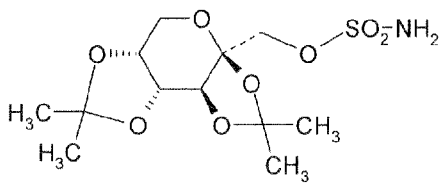
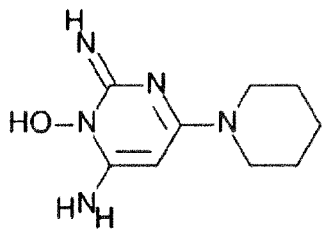
das zusätzlich eine Regeneration der Nasenhaare fördert. Ebenso möglich ist die Beigabe von Calcium-Kanalblockern wie Nifedipin, Verapamil oder Diltiazem zu den oben beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Neben den nasoprotektiv wirkenden Stoffen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im Rahmen der nasalen oder pulmonalen Verabreichung weitere Zusatzstoffe enthalten: Meersalzpräparationen, Vitamine A, E oder Dexpanthenol, Hyaluronat, natürli-

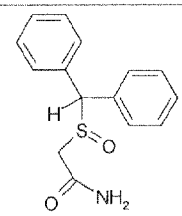
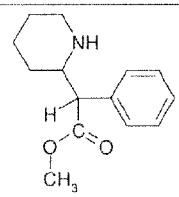
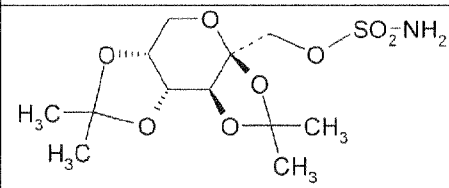
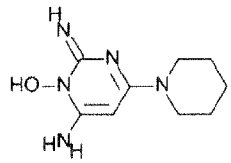
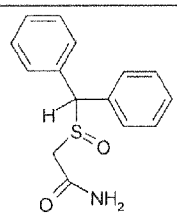
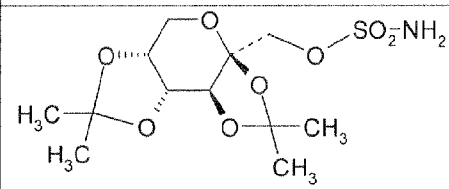
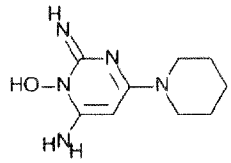
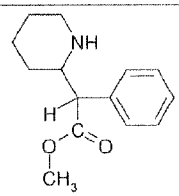
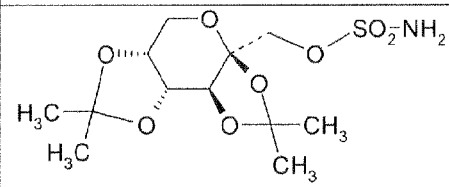
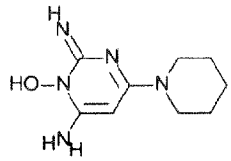
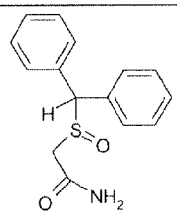
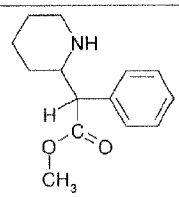
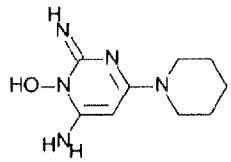
che Öle wie Eukalyptus- und Pfefferminzöl, ätherische Öle aus Kamille, Salbei und Thymian, (RS)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-tetrahydrofuranon, Wollwachs, Paraffin, weißes Vaselin, Wasser für Injektionszwecke oder andere Fettemulsionen.

Folglich ist es auch eine nasale Salbenapplikation mit den oben genannten Stoffen und Wirkstoffen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Besonders bevorzugt sind hierbei folgende Zusammensetzungen:

Vertreter der Formel I, II bzw. III	Minoxidil
	
	
	

Bevorzugt für die nasale oder pulmonale Anwendung sind ferner folgende Zusammensetzungen:

Vertreter der Formel I	Vertreter der Formel II	Vertreter der Formel III	Minoxidil
			
			
			
			

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher beschrieben, ohne dass sie durch diese beschränkt sein soll.

Herstellungsbeispiele:

Es werden Retardfilmtabletten mit den nachfolgend im Rahmen der einzelnen Herstellungsbeispiele angegebenen arzneilich wirksamen Bestandteilen durch Vermischen der arzneilich wirksamen Bestandteile mit folgenden Hilfsstoffen und anschließendes Verpressen der erhaltenen Mischung hergestellt:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethacrylat-Copolymer (1:1), Ammonium-Methacrylat-Copolymerisat Typ B, Hypromellose 4000, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Hypromellose S, Titandioxid, Eisenoxid rot E 172.

Herstellungs-beispiel	Modafinil [mg]	Ritalin [mg]	Topiramat [mg]	Binaltorphimin (BNI) [mg]	Norbinal-torphimin [mg]
1	200		200		
2		200	200		
3	200	200	200		
4		40	50		
5	200	40	30		
6	200	40	30		10

Medizinische Anwendungsbeispiele:

Medizinisches Anwendungsbeispiel 1:

Eine Retardfilmtablette, die eine Mischung von Methylphenidat (Ritalin) in einer Dosierung von 40 mg und Topiramat in einer Dosierung von 50 mg enthält, wird zur Behandlung der Kokainabhängigkeit einem Patienten erfolgreich verabreicht.

Medizinisches Anwendungsbeispiel 2:

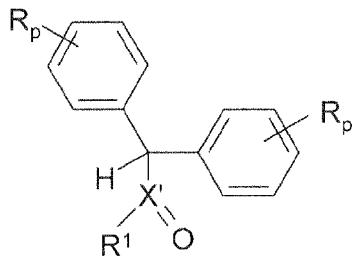
Eine Retardfilmtablette, die eine Mischung von Modafinil in einer Dosis von 200 mg, Methylphenidat in einer Dosis von 40 mg und Topiramat in einer Dosis von 30 mg enthält, wird einem Patienten erfolgreich zur Substitutionsbehandlung bei gegebener Kokainabgängigkeit verabreicht.

Medizinisches Anwendungsbeispiel 3:

Eine Mischung von Modafinil in einer Dosis von 200 mg, Methylphenidat in einer Dosis von 40 mg, Topiramat in einer Dosis von 30 mg und Norbinaltorphimin in einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht (750 mg pro Tablette) als entsprechender *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist wird in Form einer Retardfilmtablette erfolgreich einem Patienten zur Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit verabreicht.

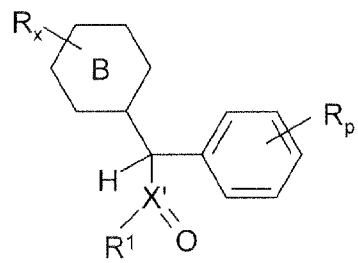
Patentansprüche

1. Verwendung von Kombinationen aus mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder mindestens einer Verbindung der Formel II zusammen mit mindestens einer Verbindung der Formel III zur Herstellung eines Medikaments zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen beim Menschen:



I

sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;



II

sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

wobei bedeuten:

- R unabhängig voneinander H, Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$, -C=O-OH, $-C=O-OC_{1-6}$-Alkyl, $-C=O-NH_2$, $-C=O-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-C=O-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-C=O-SO_2-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C_{6-10}$-Aryl oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl,
- x 1-11,
- p 1-5,
- R^1 H, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-OR^2$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR^2$, $-(CH_2)_n-NR^2{}_2$, R^2, $-(CH_2)_n-C=O-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C=O-(CH_2)_n-OR^2$, $-(CH_2)_n-$

$C=O-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C=O-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-C=O-(CH_2)_n-NHR^2$ oder $-(CH_2)_n-C=O-(CH_2)_n-NR^2_2$,

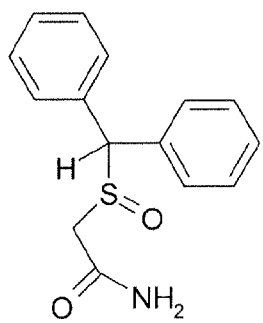
- R^2 gegebenenfalls unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

wobei alle Reste unsubstituiert sind oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann sowie der Ring B in Formel II heteroaromatisch, aliphatisch oder heteroaliphatisch und X' ist in den Formeln I und II unabhängig voneinander C oder S ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formel I

- R H, Halogen (F, Cl, Br, I) oder $-CH_3$,
- X' S und
- R^1 $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-NH_2, $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-NHC_{1-3}-Alkyl oder $-C_{1-3}$-Alkyl-C=O-$N(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$ ist.

3. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I die Struktur



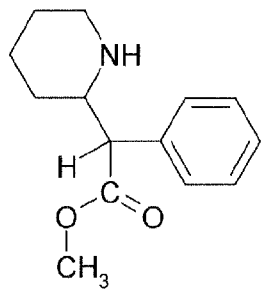
aufweist.

4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formel II

- der Ring B ein heteroaliphatischer Ring mit einem Heteroatom, ausgewählt aus N, O oder S,

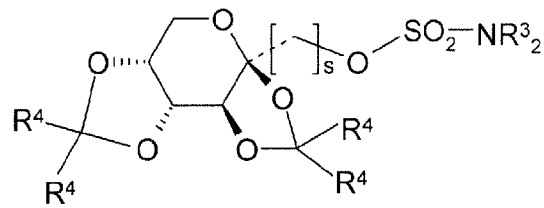
- R H, Halogen (F, Cl, Br, I) oder $-CH_3$,
- X' C und
- R^1 $-OC_{1-3}$-Alkyl ist.

5. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel II die Struktur



aufweist.

6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel III folgende Struktur aufweisen:

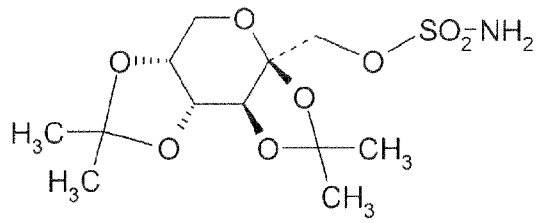


III

sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon, wobei

- R^3 unabhängig voneinander H, $-C_{1-6}$-Alkyl, Phenyl, $-C_{2-6}$-Alkenyl, $-C{=}O-C_{1-6}$-Alkyl, $-(C{=}NH)NH_2$ oder $-SO_2-C_{1-6}$-Alkyl,
- R^4 $-C_{1-6}$-Alkyl, Phenyl, $-C_{2-6}$-Alkenyl, $-C{=}O-C_{1-6}$-Alkyl, $-(C{=}NH)NH_2$ oder $-SO_2-C_{1-6}$-Alkyl und
- s 1 bis 6 sind,
- wobei die Reste R^3 und R^4 unsubstituiert sind oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C{=}NH)NH_2$, oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können.

7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel III folgende Struktur aufweisen:

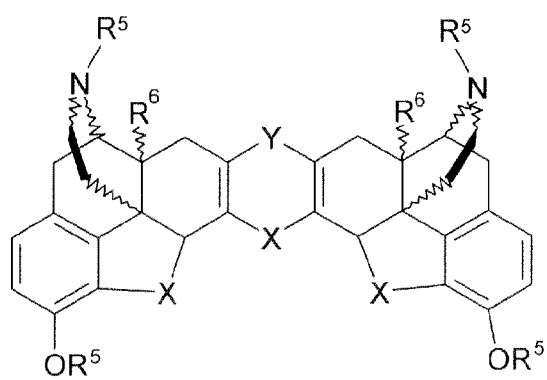


8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination mindestens einen Vertreter der Formel I und mindestens einen Vertreter der Formel III oder mindestens einen Vertreter der Formel II und mindestens einen Vertreter der Formel III oder jeweils mindestens einen Vertreter der Formel I, II und III aufweist.

9. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination ferner mindestens einen *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten aufweist.

10. Verwendung nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass der *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist ausgewählt ist aus:

Verbindungen der allgemeinen Formel IV:



IV,

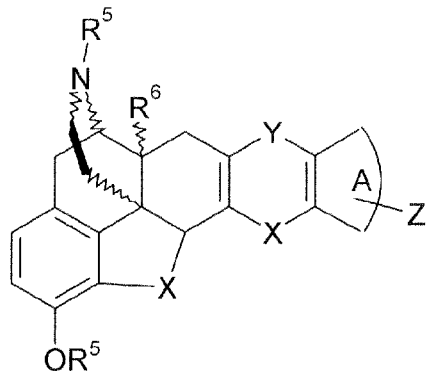
worin

- R^5, R^6 und X jeweils gleich oder verschieden sein können
- Y $-(CHR^5)_m$ mit m = 0, 1 oder 2 ist,
- X unabhängig voneinander O, NH, N-C_{1-6}-Alkyl oder S ist,

- R^5 H, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, (vorzugsweise H und C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- R^6 Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl sowie R^5 wie oben definiert ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

Verbindungen der allgemeinen Formel V:



V,

worin

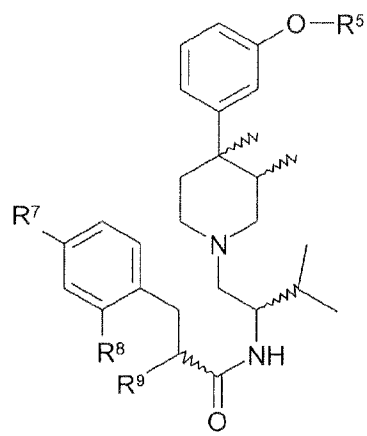
- die Reste R^5, R^6 und X jeweils gleich oder verschieden sein können und wobei Y, R^5, m, X, R^6 und n wie bei Formel IV definiert sind und der Ring A einen 5-14-gliedrigen, aliphatischen, heteroaliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen, mono- oder bicyclischen Ring (vorzugsweise 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen oder heteroaromatischen Ring) darstellt, der gegebenenfalls mit Z substituiert sein kann,
- wobei Z Halogen, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, $-(CH_2)_n-$

NH_2, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=N-CN)NH_2$, $-(CH_2)_n-C=O-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-C_{1-6}$-Alkyl-NH-C=O-C_{1-6}-Alkyl-NH_2, $-(CH_2)_n-NH(C=S)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)S-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NH-C_{1-6}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-NH-C_{1-8}$-Alkyl, $-(CH_2)_n-C=O-NH$-Aryl, $-(CH_2)_n-C=O-NH-C_{1-6}$-Alkylaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können, ein oder mehrere Wasserstoffatome durch C_{1-6}-Alkyl, Aryl oder C_{1-6}-Alkylaryl ersetzt sein können, und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und

- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

Verbindungen der allgemeinen Formel VI:



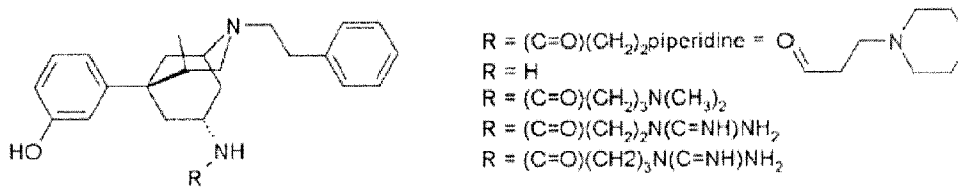
VI,

worin

- R^5 und n wie bei Formel IV definiert sind,
- R^5 hier vorzugsweise H und C_{1-3}-Alkyl ist, und
- R^8 und R^9 H, -OH, -SH, -NH oder $-N-C_{1-6}$-Alkyl sind und R^8 und R^9 gegebenenfalls zusammen einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern, insbesondere sechs Gliedern, bilden können,
- R^7 H, -OH oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl, insbesondere -OH, ist

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

Verbindungen der allgemeinen Formel VII:

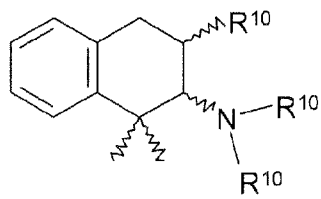


VII,

- bei denen R die oben in Formel VII dargestellten Reste sein können und bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Aryl oder $-(CH_2)_n-C_{6-14}$-Heteroaryl, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-Alkyl, $-N(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$, $-NH(C=NH)NH_2$ oder $-O-C_{1-6}$-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII:



VIII,

worin

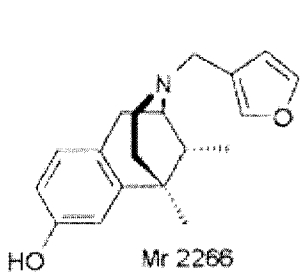
- die Reste R^{10} gleich oder verschieden sein können und H, lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl (vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Cycloalkenyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-Heterocycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-8}$-

Heterocycloalkenyl, -$(CH_2)_n$-C_{6-14}-Aryl, -$(CH_2)_n$-C_{6-14}-Heteroaryl oder ein Cinnamat sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO_2, -NH_2, -NHC_{1-6}-Alkyl, -$N(C_{1-6}$-$Alkyl)_2$, -NH(C=NH)NH_2, oder -O-C_{1-6}-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und

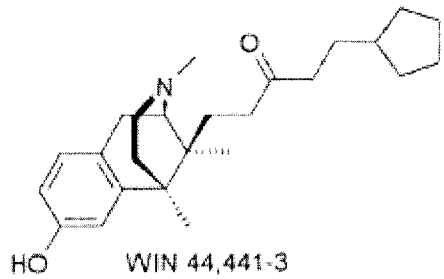
- n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- und zwei der Reste R^{10} gegebenenfalls einen carbocyclischen oder heterocyclischen aliphatischen oder aromatischen Ring bilden,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon;

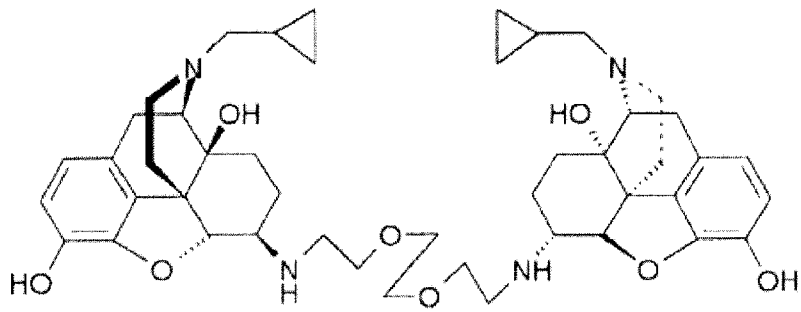
kompetitive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten Mr 2266, WIN 44,441 (Quadazocin) oder Triethylenglykolnaltrexamin (TENA) der Formeln:



Mr 2266



WIN 44,441-3



TENA

- bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch lineares oder verzweigtes C_{1-12}-Alkyl (vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl), lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_{2-12}-Alkinyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-8}-Cycloalkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-8}-Cycloalkenyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-8}-Heterocycloalkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-8}-Heterocycloalkenyl, -$(CH_2)_n$-C_{6-14}-Aryl, -$(CH_2)_n$-C_{6-14}-Heteroaryl oder ein Cinnamat sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO_2, -NH_2, -NHC_{1-6}-Alkyl, -$N(C_{1-6}$-$Alkyl)_2$, -NH(C=NH)NH_2,

oder -O-C_{1-6}-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und

- n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ist, und
- wobei O wahlweise durch S, NH oder N-C_{1-6}-Alkyl ersetzt sein kann,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

11. Medikament, enthaltend eine der Kombinationen nach einem der vorangehenden Ansprüchen.

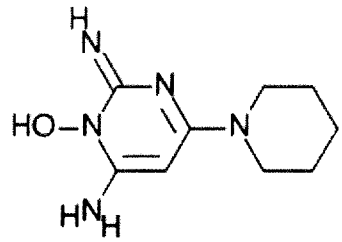
12. Medikament nach vorangehendem Anspruch in Form von Pulver, Tabletten, Lösung, Zäpfchen oder Pflaster, jeweils mit verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung.

13. Verfahren zur Herstellung der Medikamente nach einem der Ansprüche 11 und 12 durch Vermischen mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder mindestens einer Verbindung der Formel II und mindestens einer Verbindung der Formel III und gegebenenfalls mindestens eines oder mehrerer *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten und gegebenenfalls mindestens eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers und/oder Hilfsstoffs.

14. Verwendung von Mischungen von mindestens einer Verbindung der Formeln I, II und/oder III mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz zur Herstellung eines Medikaments zur Entzugs- und/oder Substitutionsbehandlung bei Kokainabhängigkeit und/oder zur Behandlung von Impulskontrollstörungen.

15. Verwendung nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die naso- oder vasoprotektive Substanz ausgewählt ist aus Hydralazin, Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid und Nitroprussid Natrium.

16. Verwendung nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die naso- oder vasoprotektive Substanz folgende Strukturformel besitzt:



17. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Mischungen verwendet werden: mindestens eine Verbindung der Formel I, II oder III mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz, mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens eine Verbindung der Formel II mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz, mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens eine Verbindung der Formel III mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz, mindestens eine Verbindung der Formel II und mindestens eine Verbindung der Formel III mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz sowie mindestens eine Verbindung der Formeln I, II und III mit mindestens einer naso- oder vasoprotektiven Substanz.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist in den Kombinationen enthalten ist.

19. Medikament, enthaltend eine der Kombinationen nach einem der Ansprüche 15 bis 19.

20. Medikament nach vorangehendem Anspruch zur nasalen oder pulmonalen Anwendung, bevorzugt in Form von Salbe oder Nasenspray.

21. Verfahren zur Herstellung der Medikamente nach einem der Ansprüche 19 und 20 durch Vermischen der Bestandteile der Kombinationen nach einem der Ansprüche 14 bis 18.