



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 16 457 T2** 2007.09.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 401 424 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 16 457.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/06119**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 707 927.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/067927**

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

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

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/27** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

| | | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| 271889 P | 27.02.2001 | US |
| 81761 | 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**

(54) Bezeichnung: **CARBAMATE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG ODER VERHUTUNG VON PSYCHOTISCHEN
KRANKHEITEN**

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

Querverweis auf verwandte Anmeldungen

[0001] Diese Anmeldung nimmt die vorläufige Anmeldung Seriennummer 60/271,889 in Anspruch, eingereicht am 27. Februar 2001, die hierdurch durch Bezugnahme miteinbezogen wird.

Gebiet der Erfindung

[0002] Diese Erfindung ist auf die Verwendung einer Carbamatverbindung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen gerichtet. Insbesondere ist diese Erfindung auf die Verwendung halogenierter 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamat- oder -dicarbamatverbindungen gerichtet.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Psychotische Störungen sind diejenigen, die überwiegend gekennzeichnet sind durch Psychose. Psychose ist eine Beeinträchtigung der mentalen Funktionen bis zu dem Ausmaß, daß sie stark mit der Fähigkeit eines Individuums interferiert, den üblichen Anforderungen des Lebens zu genügen. Gemäß der American Psychiatric Association bedeutet psychotisch schwer beeinträchtigt, in bezug auf Realitätstestung. Eine solche Testung würde schwere Beeinträchtigung als existierend definieren, wenn Individuen die Genauigkeit ihrer Wahrnehmungen und Gedanken unzutreffend bewerten und unzutreffende Rückschlüsse zur äußeren Realität vornehmen, selbst angesichts von Gegenbeweisen. Der Begriff psychotisch ist auch angebracht, wenn das Verhalten so desorganisiert ist, daß es vernünftig ist zu folgern, daß Ergebnisse von Realitätstestung ein Individuum als schwer gestört anzeigen würden, zum Beispiel durch das Vorhandensein merkbar inkohärenter Sprache ohne offensichtliche Bewußtheit der Person, daß die Sprache nicht verständlich ist, oder durch aufgeregtes, unaufmerksames oder desorientiertes Verhalten, das bei der psychotischen Phencyclidin-Störung beobachtet wird (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausg., American Psychiatric Association, Washington, DC 1994; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Siebte Ausgabe, Band I, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Seiten 825, 2000).

[0004] Psychotische Störungen schließen Schizophrenie, schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhafte Störung, kurzzeitige psychotische Störung, geteilte psychotische Störung, psychotische Störung aufgrund eines allgemein medizinischen Zustandes, substanzinduzierte psychotische Störung oder psychotische Störung, die nicht anderweitig spezifiziert ist, ein, sind aber nicht hierauf beschränkt (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausg., American Psychiatric Association, Washington, DC 1994).

[0005] Schizophrenie ist eine aus einer Gruppe von psychotischen Störungen, die üblicherweise gekennzeichnet sind durch Herausziehen aus der Realität, unlogische Denkmuster, Wahnvorstellungen und Halluzinationen und begleitet in variierenden Graden von anderen emotionalen, verhaltensbezogenen und intellektuellen Störungen (Schizophrenia, Decision Resources, Inc., Dezember 2000). Schizophrenie, eine lebenslange chronische Geisteskrankheit, zeigt mehrere Merkmale, die positive und negative Symptome, kognitive Defizite, Einsetzen im frühen Erwachsenenalter und Verschlechterung vom vorherigen Funktionsniveau einschließen. Positive Symptome spiegeln eine Verzerrung oder ein Übermaß an normalen Funktionen wider (z.B. desorganisierte Sprache, Wahnvorstellungen, Halluzinationen). Negative Symptome spiegeln andererseits einen eingeschränkten Bereich von normalem Verhalten und Emotionen wider (z.B. Apathie, knappe Sprache und Inkongruität oder Abflachung emotionaler Reaktionen). Schizophrenie kann in verschiedenen Formen präsentiert werden, in Abhängigkeit von den Symptomen und Anzeichen. Die Vielfalt von Schizophrenie schließt paranoide Schizophrenie, hebephrene Schizophrenie, katatonische Schizophrenie und undifferenzierte Schizophrenie ebenso wie post-schizophrene Depression, Residualschizophrenie, einfache Schizophrenie und unspezifizierte Schizophrenie ein.

[0006] Zunehmend wird Schizophrenie als eine komplexe biologische Störung konzeptualisiert, bei der Gene eine Rolle spielen (aber nicht eine ausschließliche) und bei der die Hirnentwicklung wahrscheinlich abnorm ist. Mehrere Abnormalitäten sind in der Pathophysiologie von Schizophrenie impliziert worden, einschließlich serotonerge Dysfunktionen und abnorme dopaminerge Übertragung, die zur Beeinträchtigung sensomotorischen Gatings führt (Aghajanian GK, Marek GJ, Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms, Brain Res. Rev., 2000, 31 (2-3), 302-12; Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE, Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia, Biol. Psychiatry, 1998, 44 (11), 1099-117; Veenstra-Vander Weele J, Anderson GM, Cook EH, Pharmacogenetics and the se-

rotonin system: initial studies and future directions, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 410 (2–3), 165–181; Wen-Jun Gao, Leonid S. Krimer und Patricia S. Goldman-Rakic, Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001 January 2; 98, 1, 295–300; Anissa Abi-Dargham, Janine Rodenhiser, David Printz, Yolanda Zea-Ponce, Roberto Gil, Lawrence S. Kegeles, Richard Weiss, Thomas B. Cooper, J. John Mann, Ronald L. Van Heertum, Jack M. Gorman und Marc Laruelle, Increased baseline occupancy of D₂ receptors by dopamine in schizophrenia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000 July 5, 97, 14, 8104–8109; und, Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., Swerdlow, N.R., Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review, *Psychopharmacology* (Berlin, Deutschland), 2001, 156, 2–3, 117–154).

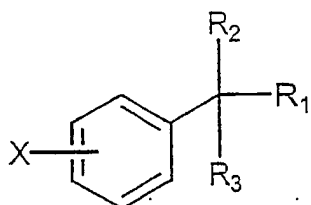
[0007] Verbindungen, die verschiedene Aktivitäten aufweisen, einschließlich, daß sie 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus zeigen, sind wirksame Antipsychotika (Carlsson A, Waters N, Carlsson ML, Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications, *Biol. Psychiatry*, 1999, 46 (10), 1388–95). Antipsychotische Arzneistoffe, wie etwa Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon, sind potente 5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten (Meltzer HY, The role of serotonin in antipsychotic drug action, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21 (2 Suppl), 1065–115S; und Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE, Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 1998 Dec 1, 44 (11), 1099–1117).

[0008] DOI (1-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropan-Hydrochlorid) ist ein Halluzinogen mit hoher Affinität und Selektivität als ein Agonist an 5-HT_{2A/2C}-Rezeptoren (Dowd CS, Herrick-Davis K, Egan C, DuPre A, Smith C, Teitler M, Glennon RA, 1-[4-(3-Phenylalkyl)phenyl]-2-aminopropanes as 5-HT(2A) partial agonists, *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (16), 3074–84; Yan QS, Activation of 5-HT_{2A/2C} receptors within the nucleus accumbens increases local dopaminergic transmission, *Brain Res. Bull.*, 2000, 51 (1), 75–81; Wettstein JG, Host M, Hitchcock JM, Selectivity of action of typical and atypical anti-psychotic drugs as antagonists of the behavioral effects of 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI), *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1999, 23 (3), 533–44). Im DOI-induzierten Kopfschüttel-Tiermodell erzeugt DOI-Verabreichung dosisabhängige Verhaltenswirkungen, einschließlich Kopfschütteln. In einer dosisabhängigen Weise antagonisieren Antipsychotika, wie etwa Risperidon, Haloperidol, Clozapin und Olanzapin, die Verhaltenswirkungen von DOI. Insgesamt zeigen die Daten, daß antipsychotische Mittel als eine Arzneistoffklasse wirkungsvoll die Wirkungen von DOI mit selektiver Aktivität blockieren und daß nicht-antipsychotische Arzneistoffe im allgemeinen inaktiv waren (Wettstein JG, Host M, Hitchcock JM, Selectivity of action of typical and atypical antipsychotic drugs as antagonists of the behavioral effects of 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI), *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1999 Apr, 23 (3.), 533–44).

[0009] Das Prepulse-Inhibitions(PPI)-Tiermodell (bei dem ein verminderter Schreckreflex bei Dopamin-aktivierten Nagetieren auftritt, wenn einem Schreckstimulus 30 bis 500 ms vorher ein schwacher Stimulus oder Prepulse vorangeht) erlaubt eine Vorhersage klinischer antipsychotischer Potenz bei einer Untergruppe von Schizophrenie-Patienten, die Dopamindefizite aufweisen (Vollenweider, Franz X. und Geyer, Mark A., A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses, *Brain Research Bulletin*, 2001, 56, 5, 495–507; Braff, D.L., Geyer, M.A. und Swerdlow, N.R., Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies, *Psychopharmacology* (Berlin, Deutschland), 2001, 156, 2–3, 234–258; Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L. und Swerdlow, N.R., Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review, *Psychopharmacology* (Berlin, Deutschland), 2001, 156, 2–3, 117–154; und Cilia, J., Reavill, C., Hagan, J.J. und Jones, D.N.C., Long-term evaluation of isolation-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats, *Psychopharmacology* (Berlin, Deutschland), 2001, 156, 2–3, 327–337).

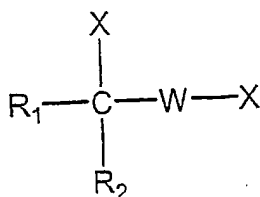
[0010] Weil Schizophrenie eine Krankheit mit einem Ursprung mit vielen Facetten ist, können die unterschiedlichen Tiermodelle, die verwendet werden, um die Wirksamkeit eines antipsychotischen Arzneistoffes vorherzusagen, nahelegen, daß der Arzneistoff einen spezifischen Wirkungsmechanismus (zum Beispiel serotonerge oder dopaminerge Übertragung beeinflussend) in unterschiedlichen Patientenpopulationen besitzt.

[0011] Substituierte Phenylalkylcarbamaterverbindungen sind in US-Patent Nr. 3,265,728 für Bossinger et al. als nützlich bei der Behandlung des zentralen Nervensystems beschrieben worden, mit Beruhigungs-, Sedierungs- und Muskelentspannungseigenschaften, mit der Formel

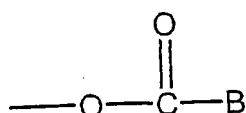


worin R_1 entweder Carbamat oder Alkylcarbamat ist, das von 1 bis 3 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe enthält; R_2 entweder Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl oder Hydroxyalkyl ist, das von 1 bis 2 Kohlenstoffe enthält; R_3 entweder Wasserstoff oder Alkyl ist, das von 1 bis 2 Kohlenstoffe enthält; und X Halogen,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

[0012] Ein Verfahren zum Induzieren der Beruhigung und Muskelentspannung mit Carbamaten ist in US-Patent Nr. 3,313,692 für Bossinger et al. beschrieben worden, indem eine Verbindung der Formel:

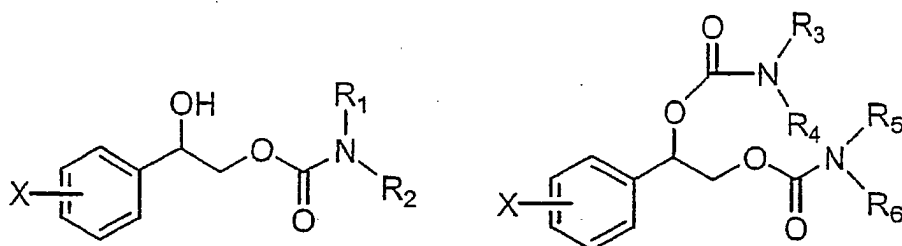


verabreicht wird, in der W für einen aliphatischen Rest steht, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei R_1 für einen aromatischen Rest steht, R_2 für Wasserstoff oder ein Alkylrest steht, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, und X für Wasserstoff oder Hydroxy oder Alkoxy- und Alkylreste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



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

[0013] Optisch reine Formen von halogensubstituierten 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamaten und -dicarbamaten sind ebenfalls in US-Patent Nr. 6,103,759 für Choi et al. als wirkungsvoll für die Behandlung und Verhinderung von Störungen des zentralen Nervensystems beschrieben worden, die Konvulsionen, Epilepsie, Schlaganfall und Muskelkrampf einschließen; und als nützlich bei der Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere als Antikrämpfmittel, Antiepileptika, neuroprotektive Mittel und zentral wirkende Muskelrelaxantien, mit den Formeln:



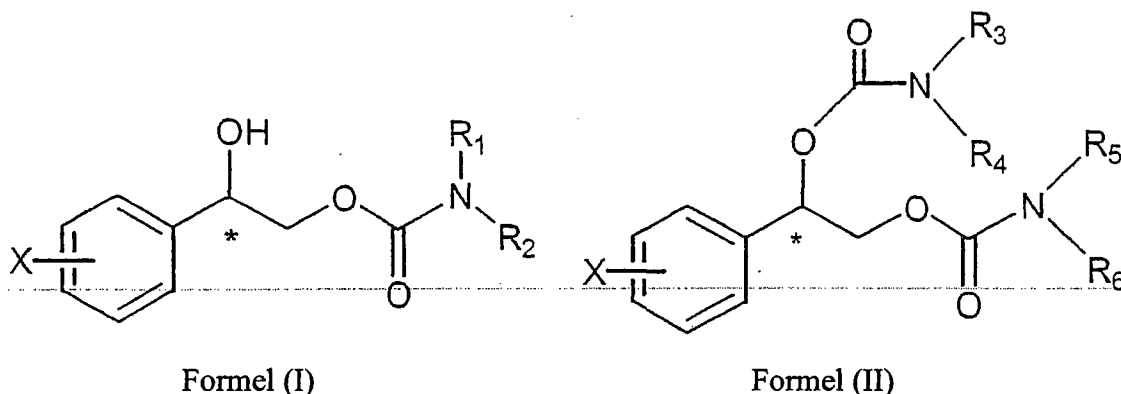
wobei ein Enantiomer überwiegt und wobei der Phenylring an X mit einem bis fünf Halogenatomen substituiert ist, die ausgewählt sind aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomen, und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 jeweils ausgewählt sind aus Wasserstoff und geraden oder verzweigten Alkylgruppen mit einem 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 enantiomere Mischungen, in denen eines der Enantiomere in der Mischung überwiegt, wurden für die durch die Formeln oben dargestellten Verbindungen beschrieben; vorzugsweise überwiegt eines der Enantiomere im Ausmaß von etwa 90% oder mehr; und am bevorzugtesten etwa 98% oder mehr.

[0014] Halogensubstituierte 2-Phenyl-1,2-ethandiolcarbamateverbindungen von Formel (I) oder Formel (II)

sind früher nicht als nützlich zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen beschrieben worden. Kürzliche vorklinische Studien haben zuvor nicht-erkannte pharmakologische Eigenschaften enthüllt, die nahelegen, daß eine Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) nützlich ist bei der Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen. Daher ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Verwendung einer Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung I oder II unten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen:



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 , R_4 , R_5 und R_6 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).

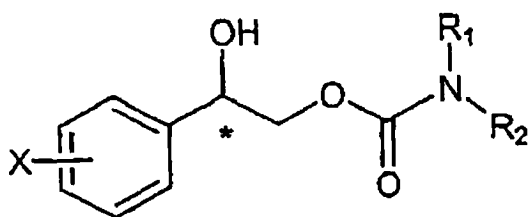
[0016] Ausführungsformen der Erfindung verwenden eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und eine Verbindung umfaßt, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II).

[0017] Ausführungsformen der Erfindung schließen die Verwendung einer Verbindung ein, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen bei einem Patienten, der derselben bedarf.

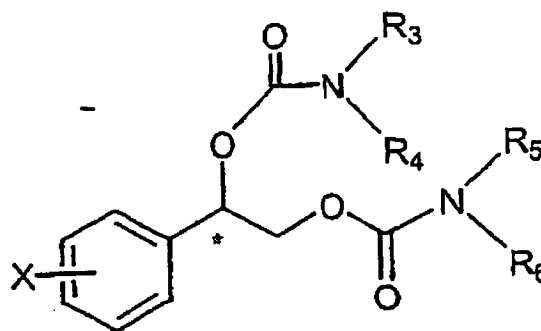
[0018] Ausführungsformen des Verfahrens schließen die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt, ein. Für enantiomere Mischungen, in denen ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt, überwiegt vorzugsweise ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), bis zum Ausmaß von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), bis zum Ausmaß von etwa 98% oder mehr.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II):



Formel (I)



Formel (II)

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 , R_4 , R_5 und R_6 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);

bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen gerichtet.

[0020] Das vorliegende Verfahren schließt die Verwendung einer Verbindung ein, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), wobei X Chlor ist; vorzugsweise ist X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert.

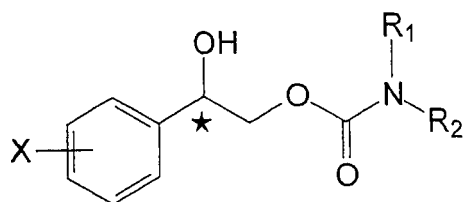
[0021] Das vorliegende Verfahren schließt auch die Verwendung einer Verbindung ein, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0022] Eine Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens schließt die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt, ein, wobei X Chlor ist; vorzugsweise ist X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert.

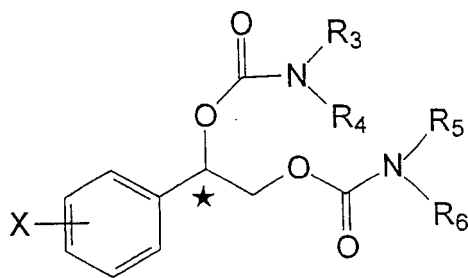
[0023] Das vorliegende Verfahren schließt auch die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt, ein, wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0024] Für enantiomere Mischungen, in denen ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt, überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), vorzugsweise bis zum Umfang von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), bis zum Umfang von etwa 98% oder mehr.

[0025] Eine Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens schließt die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), überwiegt, ein:



Formel (I)



Formel (II)

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

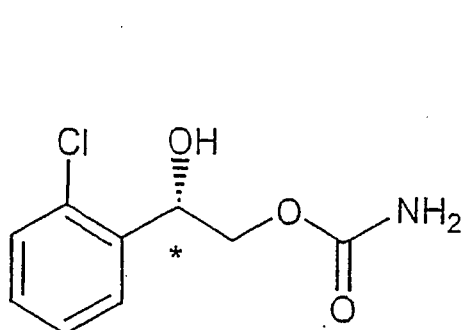
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl; wobei C_1 - C_4 -Alkyl fakultativ mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl fakultativ mit Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano).

[0026] Das vorliegende Verfahren schließt die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), überwiegt, ein, wobei X Chlor ist; vorzugsweise ist X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert.

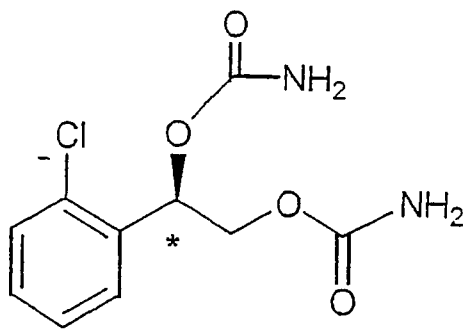
[0027] Das vorliegende Verfahren schließt auch die Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), überwiegt, ein, wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0028] Für enantiomere Mischungen, in denen ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), überwiegt, überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), vorzugsweise bis zum Umfang von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ia) und Formel (IIa), bis zum Umfang von etwa 98% oder mehr.

[0029] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt ein Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen ein, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb), überwiegt, an einem Patienten, der desselben bedarf, umfaßt:



Formel (Ib)



Formel (IIb)

[0030] Für enantiomere Mischungen, in denen ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb), überwiegt, überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe,

pe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb), vorzugsweise bis zum Umfang von etwa 90% oder mehr. Bevorzugter überwiegt ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb), bis zum Umfang von etwa 98% oder mehr.

[0031] Andere Kristallformen der vorliegenden Erfindung können existieren und sollen als solche in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein.

[0032] Es ist offensichtlich für die Fachleute, daß die Verbindungen der Erfindung als Razemate, Enantiomere oder enantiomere Mischungen derselben vorliegen. Ein Carbamat-Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I), Formel (II), Formel (Ia), Formel (IIa), Formel (Ib) und Formel (IIb), enthält ein asymmetrisches chirales Kohlenstoffatom an der Benzyl-Position, die das aliphatische Kohlenstoff ist, das benachbart zum Phenylring ist (angegeben mit dem Sternchen in den Strukturformeln).

[0033] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden, wie im zuvor angeführten Bossinger'728-Patent, Bossinger'692-Patent und Choi'759-Patent angegeben.

[0034] 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 jenem Molekül ist. Selbstverständlich können Substituenten und Substitutionsmuster auf den Verbindungen dieser Erfindung von einem Durchschnittsfachmann ausgewählt werden, um Verbindungen bereitzustellen, die chemisch stabil sind und die ohne weiteres mit im Stand der Technik bekannten Techniken sowie denjenigen Methoden, die hierin angegeben sind, synthetisiert werden können.

[0035] Psychotische Störungen schließen Schizophrenie, schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhafte Störung, kurzzeitige psychotische Störung, geteilte psychotische Störung, psychotische Störung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustandes, substanzinduzierte psychotische Störung oder psychotische Störung, die nicht anderweitig spezifiziert ist, ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Insbesondere schließt Schizophrenie paranoide Schizophrenie, hebephrene Schizophrenie, katatonische Schizophrenie, undifferenzierte Schizophrenie, post-schizophrene Depression, Residualschizophrenie, einfache Schizophrenie oder unspezifizierte Schizophrenie ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0036] Ein Beispiel der vorliegenden Erfindung umfaßt eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und eine Verbindung umfaßt, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II). Das Verfahren der vorliegenden Erfindung schließt auch die Verwendung einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen ein.

[0037] Ein weiteres Beispiel der vorliegenden Erfindung umfaßt eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, die nützlich sind zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen.

[0038] Eine Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon kann über jeden geeigneten Verabreichungsweg verabreicht werden, einschließlich pulmonal, intraperitoneal (ip), intravenös (iv), intramuskulär (im), subkutan (sc), transdermal, bukkal, nasal, sublingual, okular, rektal und vaginal, aber nicht hierauf beschränkt. Zusätzlich kann Verabreichung direkt ins Nervensystem intracerebrale, intraventrikuläre, intracerebroventrikuläre, intrathekale, intracisternale, intraspinal oder perispinal Verabreichungswege durch Zuführung über intrakraniale oder intravertebrale Nadeln oder Katheter mit oder ohne Pumpvorrichtungen einschließen und sind nicht hierauf beschränkt. Es wird den Fachleuten ohne weiteres klar sein, daß jede Dosis oder Häufigkeit der Verabreichung, die die therapeutische Wirkung, die hierin beschrieben ist, bereitstellt, zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

[0039] Die therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon kann von 0,01 mg/kg/Dosis bis 100 mg/kg/Dosis betragen. Vorzugsweise beträgt die therapeutisch wirksame Menge von 0,01 mg/kg/Dosis bis 25 mg/kg/Dosis. Bevorzugter kann die therapeutisch wirksame Menge von 0,01 mg/kg/Dosis bis 10 mg/kg/Dosis betragen. Am bevorzugtesten kann die therapeutisch wirksame Menge von 0,01 mg/kg/Dosis

sis bis 5 mg/kg/Dosis betragen. Daher kann die therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffes, die pro Dosierungseinheit (z.B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Suppositorium, Teelöffelvoll und dergleichen), wie hierin beschrieben, enthalten ist, von 1 mg/Tag bis 7000 mg/Tag für einen Patienten mit zum Beispiel einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg betragen.

[0040] Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Erfordernissen der Patienten (einschließlich Faktoren, die mit dem besonderen Patienten, der behandelt werden soll, assoziiert sind, einschließlich Patientenalter, -gewicht und -ernährung, Stärke des Präparats, des Fortschritts des Erkrankungszustandes und des Modus und der Zeit der Verabreichung) und der Verwendung einer bestimmten Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon variiert werden.

[0041] 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 von entweder täglicher Verabreichung oder postperiodischer Dosierung kann eingesetzt werden. Vorzugsweise wird eine Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Behandlung psychotischer Störungen oral oder parenteral verabreicht.

[0042] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann eine Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, die hierin beschrieben ist, getrennt, zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Verlaufes der Therapie oder gleichzeitig in aufgeteilten Kombinations- oder einzelnen Kombinationsformen verabreicht werden. Vorteilhafterweise kann/können eine Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder pharmazeutische Zusammensetzungen davon in einer einzelnen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die tägliche Gesamtdosierung kann über kontinuierliche Zuführung oder in aufgeteilten Dosen von zwei-, drei- oder viermal täglich verabreicht werden. Die vorliegende Erfindung soll daher so verstanden werden, daß sie alle solche Verfahren und Regimes kontinuierlicher, gleichzeitiger oder alternierender Behandlung umfaßt, und der Begriff "Verabreichen" soll entsprechend interpretiert werden.

[0043] Der Begriff "Patient", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, am bevorzugtesten einen Menschen, das/der der Gegenstand von Behandlung, Beobachtung oder Experiment gewesen ist.

[0044] 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 wird, was Linderung der Symptome der zu behandelnden Erkrankung oder Störung einschließt.

[0045] Wie hierin verwendet, ist der Begriff „Zusammensetzung“ so gedacht, daß er ein Produkt umfaßt, das die spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen umfaßt, sowie jedes Produkt, das, direkt oder indirekt, aus Kombinationen der spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen resultiert.

[0046] Um eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung herzustellen, wird eine Verbindung von Formel (I) oder Formel (II) als der aktive Inhaltsstoff innig mit einem pharmazeutischen Trägerstoff gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Mischtechniken vermischt, wobei dieser Trägerstoff eine breite Vielfalt von Formen annehmen kann, abhängig von der Form des Präparats, das für die Verabreichung gewünscht ist (z.B. oral oder parenteral). Geeignete pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe sind im Stand 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.

[0047] Verfahren zur Formulierung pharmazeutischer Zusammensetzungen sind in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden, wie etwa Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1–3, herausgegeben von Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1–2, herausgegeben von Avis et al; und Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1–2, herausgegeben von Lieberman et al; veröffentlicht von Marcel Dekker, Inc..

[0048] Vorzugsweise liegt eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer Dosiseinheitsform vor, wie etwa eine Tablette, Pille, Kapsel, Caplet, Gelcap, Pastille, Granüle, Pulver, sterile parenterale Lösung oder Suspension, Aerosol- oder Flüssigdosierspray, Tropfen, Ampulle, Autoinjektorvorrichtung oder Suppositorium, zur Ver-

abreichung durch orale, intranasale, sublinguale, intraokulare, transdermale, parenterale, rektale, vaginale, Inhalations- oder Insufflations-Mittel. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form vorgelegt werden, die für einmal wöchentliche oder einmal monatliche Verabreichung geeignet ist, oder kann angepaßt werden, um ein Präparat für intramuskuläre Injektion bereitzustellen.

[0049] Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine feste Dosisform für orale Verabreichung besitzt, wie etwa eine Tablette, Pille, Kapsel, Caplet, Gelcap, Pastille, Granüle oder Pulver (jeweils einschließlich Formulierungen zur sofortigen Freisetzung, zeitgesteuerten Freisetzung und verzögerten Freisetzung), schließen geeignete Trägerstoffe und Zusatzstoffe Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Gleitmittel, Desintegrationsmittel und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Falls gewünscht, können Tabletten mit Standardtechniken zuckerbeschichtet, gelatinebeschichtet, filmbeschichtet oder magensaftresistent beschichtet sein.

[0050] Zur Herstellung einer festen Dosisform wird der hauptsächliche aktive Inhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Trägerstoff vermischt (z.B. herkömmlichen Tablettierungsinhaltsstoffen, wie etwa Verdünnungsmittel, Bindemittel, Kleber, Desintegrationsmittel, Schmiermittel, Antihafmittel und Gleitmittel). Süßungsmittel und Geschmacksstoffe können zu kaubaren festen Dosisformen zugegeben werden, um die Schmackhaftigkeit der oralen Dosisform zu verbessern. Zusätzlich können Färbemittel und Beschichtungen für eine Vereinfachung der Identifizierung des Arzneistoffes oder aus ästhetischen Zwecken zur festen Dosisform zugegeben oder auf diese aufgebracht werden. Dieser Trägerstoffe werden mit dem pharmazeutischen Wirkstoff formuliert, um eine genaue, geeignete Dosis des pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem therapeutischen Freisetzungsprofil bereitzustellen.

[0051] Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer flüssigen Dosierungsform für orale, topische und parenterale Verabreichung kann jedes/jeder der üblichen pharmazeutischen Medien oder Hilfsstoffe eingesetzt werden. So schließen, für flüssige Dosiseinheitsformen, 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), osmotische Mittel, Färbemittel, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Konservierungsstoffe (d.h. um mikrobielles Wachstum etc. zu kontrollieren) 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 denen die neuartigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder durch Injektion eingearbeitet werden können, schließen wäßrige Lösungen, geeignet mit Geschmacksstoff versehene Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen und mit Geschmacksstoff versehene Emulsionen mit eßbaren Ölen, wie etwa Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl, sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel ein, sind aber nicht hierauf beschränkt.

Biologisches Experimentelles Beispiel

[0052] Die Aktivitäten einer Verbindung von Formel (I) und Formel (II) zur Verwendung bei der Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen wurden im folgenden experimentellen Beispiel bewertet, das ein Weg der Veranschaulichung sein, aber die Erfindung nicht beschränken soll.

Beispiel 1

DOI-Induziertes Kopfschüttelmodell

[0053] Die Verabreichung von DOI an Nagetiere ist als ein Modell zur Bestimmung der potentiellen Wirksamkeit eines atypischen Antipsychotikums bei der Behandlung von Psychose und Schizophrenie in bestimmten Patientenpopulationen mit direkten oder indirekten Defekten im Serotoninsystem verwendet worden.

[0054] Männliche NIH-Swiss-Mäuse, die zum Zeitpunkt des Kaufes 18–21 Gramm wogen, wurden von Harlan Sprague Dawley, Inc. (Prattville, AL) bezogen. Sie wurden einzeln in Drahtgitterkäfigen bei einer Umgebungstemperatur von 21 bis 23°C mit einem automatisierten 12/12-Stunden-Licht/Dunkel-Zyklus untergebracht. Alle Ratten hatten freien Zugang zu 5001 Rodent Chow (Purina Mills, Brentwood, MO) und Wasser, ausgenommen während der experimentellen Sitzungen. Die Prinzipien für Labortierpflege (NIH-Veröffentlichung Nr. 85-23, revidiert 1985) wurden befolgt.

[0055] DOI (bezogen von Sigma, St. Louis, MO) wurde in Kochsalzlösung gelöst, auf pH ~7,4 neutralisiert

und ip in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht injiziert. Injektionslösung wurde 30–45 Minuten vor jedem Experiment frisch hergestellt. Methylcellulose (0,5% Sigma) wurde als orales Dosierungsvehikel verwendet. Alle Experimente wurden zwischen 10 Uhr vormittags und 4 Uhr nachmittags während des Tages durchgeführt. Die Mäuse wurden am Abend vor dem Experiment gefastet.

[0056] Ein Enantiomer von Formel (Ib), Formel (IIb) oder Vehikel wurde oral in verschiedenen Konzentrationen verabreicht, die von 10 µg bis 100 mg/kg reichten. Den Tieren wurde dann entweder Kochsalzlösung oder DOI (ip, 5 mg/kg) 45 Minuten nach Verabreichung von entweder Vehikel oder einem Enantiomer von Formel (Ib) oder Formel (IIb) injiziert. Unmittelbar nach DOI-Verabreichung wurden die Mäuse in isolierte Beobachtungszylinder gegeben, die aus klarem Polycarbonat hergestellt waren (27 cm im Durchmesser und 55 cm tief). Die Anzahl von randomisierten Kopfschüttelereignissen (oder Zuckungen) wurde durch einen erfahrenen Beobachter unter Verwendung eines mechanischen Handzählgerätes aufgezeichnet. Kopfschüttelreaktionen wurden in aufeinanderfolgenden 10-minütigen Zeiträumen gezählt.

Analyse des DOI-Induzierten Kopfschüttelmodells

[0057] Alle Daten wurden als Durchschnittswert \pm SEM ausgedrückt. Der Durchschnitt der Kopfschüttelereignisse in der Vehikelgruppe wurde als 100% ausgedrückt. Die DOI-induzierten Kopfschüttelereignisse in Gruppen, die mit einem Enantiomer von Formel (Ib) und Formel (IIb) behandelt wurden, wurden als prozentuale Unterdrückung, verglichen mit der Vehikelgruppe, ausgedrückt. Statistische Analyse für signifikante Unterschiede wurde mit dem Student-t-Test durchgeführt.

[0058] Der Durchschnitt der Kopfschüttelereignisse in der Vehikelgruppe betrug $7,95 \pm 0,2$, konsistent erhalten mit 5 mg/kg DOI (ip) in 382 Mäusen. Ein Enantiomer von Formel (Ib) unterdrückte die Häufigkeit von DOI-induzierten Kopfschüttelereignissen dosisabhängig mit einer maximalen Unterdrückung von 76% bei der Dosis von 100 mg/kg. Ähnliche Effekte, aber weniger potent, wurden bei Mäusen beobachtet, die mit einem Enantiomer von Formel (IIb) behandelt worden waren, mit einer maximalen Unterdrückung von DOI-induzierten Kopfschüttelereignissen von 43% bei 100 mg/kg.

[0059] Tabelle 1 faßt die experimentellen Daten zusammen (n ist die Anzahl Tiere pro Gruppe):

% Inhibition

Tabelle 1

| Dosis mg/kg | Formel (Ib) | | | Formel (IIb) | | |
|----------------|-------------|----|--------|--------------|---|--------|
| | % Inh. | n | p-Wert | % Inh. | n | p-Wert |
| 0,01 | 11 | 6 | 0,20 | 1 | 6 | 0,50 |
| 0,1 | 20 | 6 | 0,08 | 11 | 6 | 0,25 |
| 1 | 41 | 6 | <0,01 | 4 | 6 | 0,48 |
| 10 | 63 | 10 | <0,001 | 41 | 6 | <0,05 |
| 30 | 58 | 5 | <0,01 | 36 | 6 | <0,05 |
| 100 | 76 | 5 | <0,001 | 43 | 6 | <0,05 |

Beispiel 2

Prepulse-Inhibition-Modell

[0060] Die restorative Wirkung eines Enantiomers von Formel (Ib) auf Prepulse-Inhibition (PPI) wurde verglichen mit dem disruptiven PPI-Effekt von Phencyclidin (PCP). PCP ist ein NMDA-Antagonist mit einem weiten Bereich von psychotomimetischen Wirkungen bei Menschen. Die PPI-Disruption, die durch PCP bewirkt wird, kann mit einigen atypischen Antipsychotika, wie etwa Clozapin, Olanzapin und Quetiapin, wiederhergestellt werden.

[0061] Sprague-Dawley-abgeleitete männliche Ratten wurden in Gruppen von zwei oder drei untergebracht und in einer temperaturgesteuerten Umgebung mit einem 12h:12h-Lichtzyklus gehalten. Mit Ausnahme während der Verhaltenstestung wurde den Tieren freier Zugang zu Futter und Wasser gegeben. Tiere wurden täglich für mehrere Tage angefaßt, um sie vor der Verhaltensanalyse gegenüber Anfaßstress zu desensibilisieren.

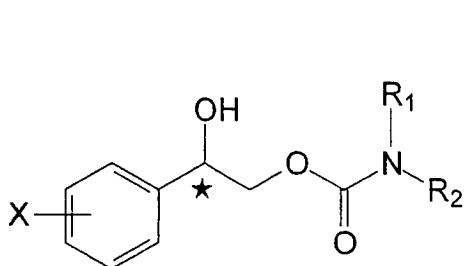
[0062] Ein SR-LAB-Startle-System wurde verwendet, um auditorische Stimuli und Hintergrundgeräuschpegel zu kontrollieren und die Schreckreaktion zu überwachen (\pm eine ms). Die durchschnittliche Amplitude der Reaktion war die hauptsächlich verwendete abhängige Variable. Tiere ($n = 20$) wurden gemäß einer Basislinien-Durchschnitts-PPI eingruppiert, die in einer kurzen Matching-Session bestimmt worden war. Basislinien-Durchschnitts-PPI-Testung bestand aus 12 Lärmereignissen mit 118 dB[A] über einen Zeitraum von 40 ms, gefolgt von 3 Lärmereignissen mit 12 dB[A] über einen Zeitraum von 40 ms, zwei Tage vor der Testung mit Arzneistoff.

[0063] Die Ratten wurden mit einem Enantiomer von Formel (Ib) mit 5, 15 und 45 mg/kg (p.o.) 110 Minuten vor der Behandlung mit PCP (1,5 mg/kg, s.c.) in Kochsalzlösung mit einem Volumen von 1 ml/kg vorbehandelt. Ratten wurden 10 Minuten später in einzelne Schreckkammern für Testung gegeben. Clozapin (7,5 mg/kg) wurde als eine Positivkontrolle verwendet. Testung wurde durchgeführt mit einem Hintergrundgeräusch von 70 dB[A], gefolgt von einer Reihe von Schreckversuchen, bestehend aus mehreren Bedingungen: 1) ein Geräuschausbruch von 118 dB[A] über einen Zeitraum von 40 ms oder 2) ein Geräuschausbruch von 118 dB[A] über einen Zeitraum von 40 ms, vorangehend Vorpulse (Geräuschausbrüche von 118 dB[A] über einen Zeitraum von 20 ms) in Intervallen von 100 ms.

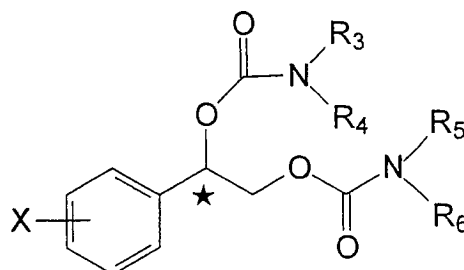
[0064] Daten wurden online gleichzeitig aus mehreren Schreckkammern gesammelt und unter Verwendung des statistischen Paketes Statview 5.0 analysiert. Die Ergebnisse aus dieser Studie zeigten, daß akute Behandlung mit einem Enantiomer von Formel (Ib), bis zu 45 mg/kg, darin versagte, die PPI-disruptiven Wirkungen von PCP signifikant zu blockieren. Einem Enantiomer von Formel (Ib) fehlte auch eine regelmäßige dosisabhängige Verminderung der Größenordnung des Schrecks in dieser Studie.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II):



Formel (I)



Formel (II)

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 , R_4 , R_5 und R_6 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);

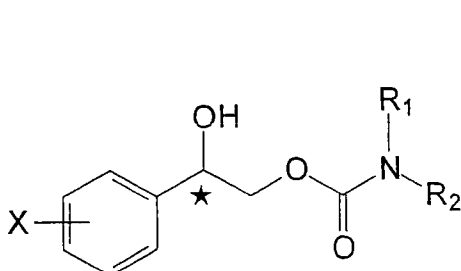
in einem Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen.

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

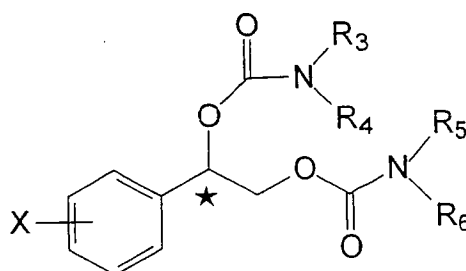
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 ausgewählt sind aus Wasserstoff.

5. Verwendung eines Enantiomers, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), oder einer enantiomeren Mischung, in der ein Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), überwiegt:



Formel (I)



Formel (II)

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 , R_4 , R_5 und R_6 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);

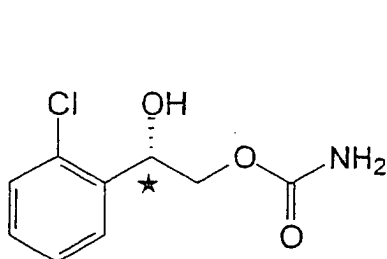
in einem Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung psychotischer Störungen.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß X Chlor ist.

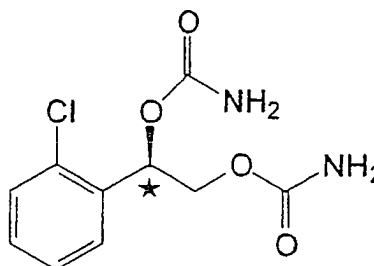
7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

8. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 ausgewählt sind aus Wasserstoff.

9. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Enantiomer, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (I) und Formel (II), ein Enantiomer ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Formel (Ib) und Formel (IIb):



Formel (Ib)



Formel (IIb)

10. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die psychotischen Störungen ausgewählt sind aus Schizophrenie, schizophreniformer Störung, schizoaffectiver Störung, wahnhafter Störung, kurzzeitiger psychotischer Störung, geteilter psychotischer Störung, psychotischer Störung aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustandes, substanzinduzierter psychotischer Störung oder psychotischer Störung, die nicht anderweitig spezifiziert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen