



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 22 015 T2 2006.11.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 358 177 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 22 015.3**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK01/00661**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 976 043.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/030405**
(86) PCT-Anmeldetag: **10.10.2001**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.04.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.11.2003**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/04 (2006.01)**
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
200001535 13.10.2000 DK
242146 P 23.10.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(72) Erfinder:
OLSEN, M., Gunnar, DK-2000 Frederiksberg, DK;
PETERS, Dan, S-216 19 Malmö, SE; NIELSEN,
stergaard, Elsebet, DK-1300 K benhavn K, DK

(74) Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München

(54) Bezeichnung: **BEHANDLUNG AFFEKTIVER STÖRUNGEN DURCH KOMBINIERTE WIRKUNG EINES NIKOTINISCHEN REZEPTORAGONISTEN UND EINER MONOAMINERGISCHEN SUBSTANZ**

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

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung bezieht sich sowohl auf eine neue Substanz zur Behandlung affektiver Störungen als auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Substanz enthalten.

Stand der Technik

[0002] Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer und insbesondere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI-Verbindungen) sind der Goldstandard zur Behandlung von Depression. Ihr größter Nachteil ist jedoch, dass, obwohl die Nebenwirkungen fast sofort einsetzen, sich keine wesentliche antidepressive Wirkung innerhalb der ersten 2 bis 4 Wochen zeigt, was ein Fenster der Anfälligkeit zurücklässt, während welchem der Patient möglicherweise nicht auf die Therapie anspricht. Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von schnell wirkenden Antidepressiva dies überwinden kann, ist es bevorzugter, dem selbsthemmenden Mechanismus entgegen zu wirken, der den Eintritt der SSRI-Wirkungen verzögert.

[0003] Es gibt gute Hinweise, dass dies durch Blockieren bestimmter Rezeptoren erreicht werden kann, welche die Abgabe von Serotonin herunterregeln, wenn die Neurotransmitterkonzentration in dem synaptischen Spalt ansteigt. So beschreibt WO 96/33710 (Astra) eine Kombination eines 5-HT_{1A}-Aufnahmehemmers mit einem selektiven 5-HT_{1A}-Antagonist, und WO 00/15217 (AstraZeneca), WO 00/15218 (AstraZeneca) und WO 00/15219 (AstraZeneca) beschreiben spezielle Beispiele solcher Kombinationen.

[0004] Eine andere Kombination, die nikotinische Liganden umfasst, jedoch für eine ganz verschiedene Verwendung, ist in WO 00/45846 (Synthelabo) beschrieben. Diese Patentveröffentlichung beschreibt die Verwendung von Nikotin oder eines nikotinischen Liganden in Kombination mit einem Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Tabakentzugssymptomen, welches Kombination verringerte kardiovaskuläre Nebenwirkungen zeigt.

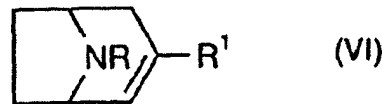
[0005] WO 00/25783 (Carlsson & Carlsson) beschreiben die Verwendung eines nikotinischen Rezeptoragonisten in der Behandlung von obsessiver kompulsiver Störung (OCD). Eine Kombinationstherapie und die Behandlung von anderen affektiven Störungen werden nicht beschrieben.

[0006] WO 98/54181 (NeuroSearch) beschreibt 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivate, die als cholinergische Liganden und/oder zur Hemmung von Serotoninwiederaufnahme verwendbar sind, einschließ-

lich die Verbindung 3-(2-Benzothieryl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die Erfindung liegt in der Bereitstellung eines neuen 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivats der Formel VI,



worin

R Wasserstoff ist und

R¹ 2-Benzothieryl ist,

oder eines Enantiomers oder einer Mischung seiner Enantiomere oder eines Isotops davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

[0008] In einem zweiten Aspekt stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivats der Erfindung zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

[0009] Von einem anderen Aspekt aus betrachtet, betrifft die Erfindung die Verwendung eines 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivats der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer affektiven Störung, einer affektiven Krankheit oder eines affektiven Zustandes in einem Patienten.

[0010] Andere Aufgaben der Erfindung werden für den Fachmann aus der folgenden ausführlichen Beschreibung und den Beispielen ersichtlich.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

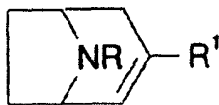
[0011] Die vorliegende Erfindung bezieht sich die Verwendung einer Substanz mit der dualen Wirkung eines nikotinischen Acetylcholinagonisten und eines Monoaminagonisten oder -antagonisten oder eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer affektiven Störung in einem Patienten.

[0012] Der zu behandelnde Patient gemäß dieser Erfindung ist ein lebender Körper, bevorzugt ein Säugtier, am bevorzugtesten ein Mensch, der einer solchen Behandlung bedarf.

[0013] Die affektive Störung, die affektive Krankheit oder der affektive Zustand kann insbesondere Depression, Angst, obsessive kompulsive Störung (OCD), Panikstörung oder Schmerz sein.

Chemische Substanzen mit "dualer Wirkung"

[0014] Das 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat der Erfindung ist eine Verbindung der Formel VI,



eines seiner Enantiomere oder eine Mischung seiner Enantiomere oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

worin

R Wasserstoff ist und

R¹ 2-Benzothieryl ist,

oder ein Enantiomer oder eine Mischung seiner Enantiomere oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0015] In ihrer bevorzugtesten Ausführungsform ist das 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat der Erfindung (\pm)-3-(2-Benzothieryl)-8-H-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0016] Unter einem anderen Aspekt betrachtet, bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung eines nikotinischen Acetylcholinagonisten und eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer affektiven Störung, einer affektiven Krankheit oder eines affektiven Zustandes in einem Patienten, einschließlich eines Menschen.

[0017] Obwohl eine chemische Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie in Form der chemischen Verbindung selbst verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den aktiven Bestandteil, optional in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvanzen, Exzipienzen, Trägern, Puffern, Verdünnungsmitteln und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen einzuführen.

[0018] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche die chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern hierfür und optional anderen therapeutischen und/oder vorbeugenden Bestandteilen umfassen, die in der Technik bekannt sind und verwendet werden. Der bzw. die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0019] Die pharmazeutische Zusammensetzung

der Erfindung kann auf jedem geeigneten Weg verabreicht werden, welcher für die erwünschte Therapie passend ist. Bevorzugte Verabreichungswege umfassen die orale Verabreichung, insbesondere in Form von Tabletten, in Form von Kapseln, in Form von Dragees, in Pulverform oder in flüssiger Form, und die parenterale Verabreichung, insbesondere die kutane, subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann vom Fachmann unter Verwendung von Standardtechniken und herkömmlichen Techniken hergestellt werden, die für die erwünschte Formulierung geeignet sind. Wenn erwünscht, können Zusammensetzungen verwendet werden, die an eine verzögerte Freisetzung des aktiven Bestandteils angepasst sind.

[0020] Weitere Einzelheiten bezüglich Techniken für die Formulierung und Verabreichung können in der letzten Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) gefunden werden.

[0021] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung ist bevorzugt für die Verwendung bei der Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer affektiven Störung, einer affektiven Krankheit oder eines affektiven Zustandes in einem Patienten. Die affektive Störung, die affektive Krankheit oder der affektive Zustand können insbesondere Depression, Angst, obsessive kompulsive Störung (OCD), Panikstörung oder Schmerz sein.

[0022] Die tatsächliche Dosierung hängt von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Krankheit ab und liegt im Ermessen des Arztes und kann durch Titration der Dosierung an die besonderen Umstände dieser Erfindung variiert werden, um die erwünschte therapeutische Wirkung herzustellen. Derzeit wird jedoch in Betracht gezogen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die etwa 0,01 bis etwa 500 mg aktiven Bestandteil pro Einzeldosis, bevorzugt etwa 0,1 bis etwa 100 mg, am bevorzugtesten etwa 1 bis etwa 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

[0023] Der aktive Bestandteil kann in einer Dosis oder einigen Dosen pro Tag verabreicht werden. Ein befriedigendes Ergebnis kann in bestimmten Fällen bei einer Dosierung so niedrig wie 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. und 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o. erhalten werden. Die obere Grenze des Dosierungsbereichs wird derzeit als etwa 10 mg/kg i.v. und 100 mg/kg p.o. betragend angesehen. Bevorzugte Bereiche betragen etwa 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis etwa 10 mg/kg/Tag i.v. und etwa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis etwa 100 mg/kg/Tag p.o.

Beispiele

[0024] Die Erfindung wird weiter mit Bezug auf die folgenden Beispiele erläutert, die in keiner Weise den

Bereich der beanspruchten Erfindung beschränken sollen.

Beispiel 1

Herstellungsbeispiel

Allgemeines

[0025] Sämtliche Reaktionen, die luftempfindliche Reagenzien oder Zwischenprodukte beinhalten, wurden unter Stickstoff und in wasserfreien Lösemitteln durchgeführt. Magnesiumsulfat wurde als Trocknungsmittel in den Aufbereitungsverfahren verwendet, und Lösemittel wurden unter vermindertem Druck abgedampft.

Verfahren D

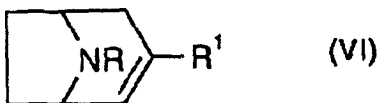
(±)-3-(2-Benzothienyl)-8-H-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en (Verbindung 1D1)

[0026] Eine Mischung von (±)-3-(2-Benzothienyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en (24,4 g, 0,0955 mol), 1-Chlorethylchlorformiat (15,5 ml, 0,143 mol) und Xylol (200 ml) wurde erwärmt und 24 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt. Methanol (300 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von Rühren und Erwärmen auf Rückflusstemperatur für 22 Stunden. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Produkt wurde filtriert. Das Rohprodukt wurde aus Diethylether umkristallisiert. Ausbeute 16 g (69 %).

[0027] Fp. 252-259°C.

Patentansprüche

1. 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat der Formel VI,



worin

R Wasserstoff ist und

R¹ 2-Benzothienyl ist,

oder ein Enantiomer oder eine Mischung seiner Enantiomere oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat nach Anspruch 1, welches (±)-3-(2-Benzothienyl)-8-H-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivats nach Anspruch 1 zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

4. Verwendung des 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivats nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer affektiven Störung, einer affektiven Krankheit oder eines affektiven Zustandes in einem Patienten.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, worin die affektive Störung, die affektive Krankheit oder der affektive Zustand Depression, Angst, obsessive compulsive Störung (OCD), Panikstörung oder Schmerz ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen