



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 30 552 T2 2006.11.30**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 139 743 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 30 552.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/30153

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 967 401.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2000/035279

(86) PCT-Anmeldetag: 16.12.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 22.06.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.10.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 22.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.11.2006

(51) Int Cl.⁸: **A01N 33/18 (2006.01)**

A01N 33/24 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/015 (2006.01)

C07C 209/88 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

112534 P 16.12.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

University of South Florida, Tampa, Fla., US

(72) Erfinder:

SHYTLE, Douglas, Lutz, FL 33549, US; SANBERG,
Paul, Spring Hill, FL 34610, US; NEWMAN, Mary,
Valrico, FL 33954, US; SILVER, Archie, Tampa, FL
33624, US

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(54) Bezeichnung: **EXO-S-MECAMYLAMIN-FORMULIERUNG UND IHRE VERWENDUNG IN BEHANDLUNGEN**

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 eingeleitet, 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] Die vorliegende Erfindung liegt auf dem Gebiet der chemischen Synthese von Stereoisomeren und genauer des exo-S-Mecamylamin-Enantiomers und der Verwendung bei medizinischen Behandlungen.

Hintergrundtechnik

[0002] Mecamylamin (N,2,3,3-Tetramethylbicyclo-[2.1.1]heptan-2-aminhydrochlorid, 826-39-1) wurde von Merck & Co., Inc., entwickelt und als ein Ganglienblocker mit klinisch signifikanten hypotensiven Wirkungen charakterisiert (Stone et al., J. Med. Pharm. Chem. 5 (4); 665-90, 1962). Einzigartige Eigenschaften von Mecamylamin – einschließlich einer außergewöhnlichen oralen Wirksamkeit, schnellem Einsetzen, langer Dauer der Wirkung und annähernd vollständiger Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt – machten Mecamylamin zu jener Zeit wünschenswerter als die bestehenden Ganglienblocker (Baer et al., 1956).

[0003] Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit von Mecamylamin bei der Behandlung von Hypertonie, führten seine Nebenwirkungen, resultierend aus der breiten parasympathischen Inhibition, zu seinem Tod als Behandlung der ersten Wahl für essentielle Hypertonie. Generalisierte Ganglienblockade kann in Atonie der Blase und des Gastrointestinaltraktes, beeinträchtigter Sexualfunktion, Zykloplegie, Xerostomie, verminderte Perspiration und ortostatischem Hypotonus resultieren. Unter den Mecamylaminnebenwirkungen, die bei der antihypertensiven Dosis von 25 mg/Tag erfahren worden sind, waren kardiovaskuläre Wirkungen, Hypothermie, Zittern, Antidiurese, Antinociception, verschwommene Sicht, Impotenz, Dysurie, Tremor, choreiforme Bewegungen, mentale Störungen, Nervosität, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, undeutliches Sprechen, Schwäche, Müdigkeit, Sedierung, Kopfschmerzen, Verstopfung und Niereninsuffizienz. Sogar bei niedrigeren Dosen, wie zum Beispiel 7,5 mg/Tag, wurden Anzeichen für Verstopfung berichtet. Geringfügige Zunahmen in der Geschmacksverirrung (geänderter Geschmackssinn), Benommenheit, Schlaflosigkeit und Dyspepsie wurden festgestellt. Mecamylamin wurde weiterhin in Spezialsituationen verwendet, wie zum Beispiel bei hypertensiver Encephalopathie (Moser, 1969), hypertensiver Krise und autonomer Reflexfunktionsstörung (Baddom und Johnson, 1969; Braddom und Rocco, 1991). Außerhalb von wenigen Laboratorien und einer gelegentlichen klinischen Studie waren Verkäufe von Mecamylamin selten.

[0004] Zusätzlich zu seinen peripheren Ganglionblockierwirkungen durchquert Mecamylamin die Blut-

hirnschranke und wirkt als ein selektiver nikotinischer Rezeptorantagonist, in Dosen, welche keine signifikante Wirkung auf die parasympathische Funktion haben (Banerjee et al., 1990; Martin et al., 1993). Als ein Ergebnis davon, hemmt Mecamylamin die meisten der physiologischen, Verhaltens- und Verstärkungswirkungen von Tabak und Nikotin (Martin et al., 1989). In Studien der Nikotinabhängigkeit wurden Dosen von 2,5 bis 20 mg akut an menschliche Patienten verabreicht. Zum Beispiel fanden Rose et al. (1989) heraus, dass niedrige Mecamylamindosen (2,5 bis 10 mg), welche gut toleriert worden sind, die subjektiven Wirkungen des Rauchens bei erwachsenen Rauchern reduzierten.

[0005] In einer früheren placebokontrollierten Doppelblindstudie, in der der Nutzen von oraler Gabe von Mecamylamin (5 mg/Tag b.i.d.) in Erwachsenen für die Behandlung des Aufhörens mit dem Rauchen untersucht worden sind, gab es gegenüber den Kontrollen keine signifikante Zunahme bei den Nebenwirkungen, welche mit Mecamylaminbehandlung für die meisten Symptome berichtet worden sind, einschließlich verschwommener Sicht, Benommenheit beim Stehen, trockener Mund, Schwäche, Abdominalschmerzen oder Schwierigkeiten beim Harnlassen. Das häufigste Symptom bei der Mecamylaminbehandlung war eine leichte Verstopfung; bei einem gewissen Punkt während der fünf Wochen der Mecamylaminbehandlung berichteten 70 % der Patienten von jenem Symptom gegenüber 32 % in der Placebogruppe (Rose et al. (1994)). Von Mecamylamin wurde ebenfalls berichtet, dass es die kognitive Funktion ändert (Newhouse P. A. et al., Neuropsychopharmacology 10: 93–107, 1994), elektrische Gehirnwellen ändert (Pickworth W. B., Herning R. I., Henningfield J. E., Pharmacology Biochemistry & Behaviour 30: 149–153, 1988) und den kortikalen Blutfluss ändert (Gitalman D. R., Prohovnik I., Neurobiology of Aging 13: 313–318, 1992).

[0006] Während die meisten Tierversuche mehr als 0,5 mg/kg verwendeten, fand Driscoll heraus, dass eine geringe Dosis von nur Mecamylamin (< 0,3 mg/kg, nicht 0,5 mg/kg) für hochvermeidende Ratten ihren Vermeidungserfolg auf annähernd so viel wie 0,1 mg/kg Nikotin (aber weniger als 0,2 mg/kg Nikotin) steigerte. Basierend auf seinen Experimenten schloss Driscoll: „mecamylamine may exert unpredictable effects on rats at the dosage levels used to block nicotine in behavioral tests“ ("Mecamylamin kann unvorhersagbare Wirkungen auf Ratten bei Dosispiegeln ausüben, welche verwendet worden sind, um Nikotin in Verhaltenstests zu hemmen"); (Driscoll P., Psychopharmacologia (Berl.) 46: 119–21, 1976).

[0007] Viele organische Verbindungen existieren in optisch aktiven Formen, d. h. sie haben die Fähigkeit, die Ebene von linear polarisiertem Licht zu rotieren. Beim Beschreiben einer optisch aktiven Verbindung

werden die Vorsilben R und S verwendet, um die Absolutkonfiguration des Moleküls über seinem(n) chiralen Zentrum(en) zu bezeichnen. Die Vorsilben (+) und (–) oder d und l werden genutzt, um das Zeichen der Rotation des in der Polarisationsebene durch die Verbindung polarisierten Lichts zu bezeichnen, wobei (–) und l bedeuten, dass die Verbindung linksdrehend ist. Eine mit der Vorsilbe (+) und d versehene Verbindung ist rechtsdrehend. Für eine gegebene chemische Struktur sind diese Verbindungen, genannt Stereoisomere, identisch, mit der Ausnahme, dass sie Spiegelbilder voneinander sind. Auf ein spezifisches Stereoisomer kann auch Bezug genommen werden als ein Enantiomer und eine Mischung solcher Isomere wird oftmals eine Enantiomeren- oder racemische Mischung genannt.

[0008] Stereochemische Reinheit ist von Wichtigkeit auf dem Gebiet der Pharmazeutika, wo 12 der 20 am häufigsten verschriebenen Arzneimittel optisch aktiv sind. Ein Beispiel ist die l-Form von Propranolol, welche ungefähr 100 Mal potenter ist als die d-Form. Optische Reinheit ist wichtig, da gewisse Isomere eher schädlich sein können als einfach inert zu sein. Ein anderes Beispiel ist d-Thalidomid, welches ein sicheres und effektives Sedativum zum Kontrollieren von morgendlicher Übelkeit während Schwangerschaft zu sein scheint, wohingegen von l-Thalidomid gedacht wird, dass es ein potentes Teratogen ist.

[0009] Mecamylamin wurde als eine racemische Mischung, umfassend die optischen Isomere exo-S-Mecamylamin und exo-R-Mecamylamin-Hydrochlorid, vermarktet. In vorangegangenen Studien, die darauf zielten, die Pharmakologie dieser zwei Isomere zu untersuchen, wurden allgemein ein geringer oder gar kein Unterschied in der Potenz oder Effizienz gefunden. Zum Beispiel verglichen Stone et al. (1962) die Wirkungen von (+)-Mecamylamin-Hydrochlorid mit racemischem Mecamylamin-Hydrochlorid auf nikotininduzierte Konvulsionen und Pupillenerweiterung und fanden im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verbindungen und schlossen, dass „optical isomerism does not play a significant role in determining the degree of activity“ („optische Isomerie keine signifikante Rolle beim Bestimmen des Aktivitätsgrades spielt“); (Stone, oben, Seite 675). Schonenberger et al. (1986) berichteten „interesting differences“ („interessante Unterschiede“) in den Wirkungen von d- und l-Mecamylamin-Hydrochlorid in Tests, die neuromuskuläre Transmission messen. Sie stellten jedoch keine Details über die Unterschiede bereit.

[0010] Im US-Patent Nr. 5,039,801 schlossen Brosi und Schonenberger, dass „the antipodes (–)- and (+)-mecamylamine were obtained here from the corresponding methylbenzylureas in 40 % yield each and were of high optical purity (95 %, HPLC), affording hydrochloride salts which were optically pure af-

ter one crystallization“ („die Antipoden (–)- und (+)-Mecamylamin hier aus dem korrespondierenden Methylbenzylharnstoffen in jeweils 40 % Ausbeute gewonnen worden sind und von einer hohen optischen Reinheit (95 %, HPLC) waren, was Hydrochloridsalze liefert, welche nach einer Kristallisierung optisch rein waren“); (Spalte 3, Zeilen 32–37). Beim Offenbaren ihrer experimentellen Ergebnisse erwähnen sie jedoch, dass der „etheral extract of the concentrated, acidified reaction mixture was concentrated and the residue distilled (Kugel, 180 °, 20 torr) to give 6.08 g (96 %) (–)-12 as a tlc. pure colorless liquid which turned to a waxy solid on standing in cold: $[\alpha]_D = -77.0^\circ$ (c + 2.6 in benzene) lit. (+)-12: $[\alpha]_D = +80.1^\circ$ (c = 3 in benzene). The combined org extracts from the alkaline aqueous phase were concentrated, the resulting liquid was mixed with 20 ml Et₂O and crude hydrochloride (+)-1.HCl was precipitated by addition of a slight excess of HCl in Et₂O. After filtration, the finely powdered colorless solid was recrystallized from 2-propanol to give 1.02 g (64 %) (+)-1.HCl as needles $[A]_D + 20.1^\circ$ (c + 1.7 in CHCl₃). The more polar urea 3 (1.85 g, 5.89 mmol) was treated in exactly the same manner to give 752 mg (63 %) (–)-1.HCl as colorless needles: $[A]_D - 20.0^\circ$ (c = 2.2 in CHCl₃)“ („Etherextrakt der konzentrierten, angesäuerten Reaktionsmischung konzentriert worden ist und der Rückstand destilliert (Kugel, 180 °, 20 torr) worden ist, um 6,08 g (96 %) (–)-12 als eine tlc. reine farblose Flüssigkeit zu ergeben, welche sich beim Stehen in der Kälte zu einem wachsartigen Feststoff umwandelt: $[\alpha]_D = -77,0^\circ$ (c + 2,6 in Benzol), Lit. (+)-12: $[\alpha]_D = +80,1^\circ$ (c = 3 in Benzol). Die vereinigten organischen Extrakte aus der alkalischen wässrigen Phase wurden konzentriert, die resultierende Flüssigkeit wurde mit 20 ml Et₂O vermischt und rohes Hydrochlorid-(+)-1.HCl wurde gefällt durch die Zugabe eines leichten Überschusses von HCl in Et₂O. Nach Filtration wurde der fein pulverisierte farblose Feststoff aus 2-Propanol umkristallisiert, um 1,02 g (64 %) (+)-1.HCl als Nadeln zu ergeben $[A]_D + 20,1^\circ$ (c + 1,7 in CHCl₃). Der polarere Harnstoff 3 (1,85 g, 5,89 mmol) wurde auf exakt dieselbe Weise behandelt, um 752 mg (63 %) (–)-1.HCl als farblose Nadeln zu ergeben: $[A]_D - 20,0^\circ$ (c = 2,2 in CHCl₃).“; Spalte 6, Zeilen 20–37). Es wurden jedoch keine in-vitro- oder in-vivo-Daten offenbart.

[0011] Suchocki et al. (1991) J. Med. Chem., Band 34, Nr. 3, Seiten 1003–1010, untersuchten die Wirkungen von d- und l-Mecamylamin-Hydrochlorid in Tests, welche die nikotininduzierte Depression von spontaner lokomotorischer Aktivität und Antinociception maßen. Sie fanden heraus, dass beide optischen Isomeren eine ähnliche Potenz beim Hemmen der Antinociception, die durch Nikotin bewirkt wird, hatten; wohingegen es aufgrund einer experimentellen Verwechslung nicht möglich war, die Potenz des (+)-Mecamylaminisomers beim Hemmen der nikotininduzierten Depression von spontaner lokomotori-

scher Aktivität zu bestimmen.

[0012] Tourette-Syndrom (TS) ist eine autosomal-dominante neuropsychiatrische Störung, gekennzeichnet durch eine Reihe von Symptomen, einschließlich multiplen motorischen und phonetischen Ticks. Es ist eine hyperkinetische Bewegungsstörung, sich äußernd überwiegend durch plötzliche, schnelle, kurze, wiederkehrende, unrhythmische, stereotypisierte motorische Bewegungen (motorische Ticks) oder Geräusche (phonetische Ticks), die erfahren werden als unwiderstehliche Impulse, welche jedoch für variierende Zeitdauern unterdrückt werden können (Tourette Syndrome Classification Study Group, Arch Neurol 50: 1013–1016). Motorische Ticks schließen allgemein Augenzwinkern, Kopfschütteln, Schulterzucken und Gesichtsgrimassenziehen ein, während phonetische oder vokale Ticks Räuspern, Schnäuzeln, Jaulen, Zungenschnalzen und Koprofemie einschließen. Die Symptome beginnen typischerweise in der Kindheit und erstrecken sich von vergleichsweise geringfügig bis zu sehr schwer über den Verlauf der Lebenszeit eines Patienten (Robertson M. M., Br. J. Psychiatry, 154: 147–169, 1989). Viele TS-Patienten zeigen auch andere neuropsychiatrische Anormalitäten, einschließlich obsessiv-kompulsiven Symptomen (Pauls D. L. et al. Psychopharmacol. Bull., 22: 730–733, 1986), Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsschwäche (Comings D. E., Himes J. A., Comings G. B., J. Clin. Psychiatry, 51: 462–469; 1990). Probleme mit extremem Zorn oder aggressivem Verhalten sind ebenso häufig (Riddle M. A. et al. Wiley Series in Child and Adolescent Mental Health, Hrsg. Cohen D. J., Bruun, R. D., Leckman J. F., New York City, John Wiley and Sons, Seiten 151–162, 1988; Stelf M. E., Bornstein R. A., Hammond L., A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey, Cincinnati, Ohio Tourette Syndrome Association, 1988), wie es das Ablehnen von Schule und Lernschwächen sind (Harris D., Silver A. A., Learning Disabilities, 6 (1): 1–7, 1995; Silver A. A., Hagin R. A., Disorders of Learning Childhood, Noshpitz J. D., Hrsg. New York City: Wiley, Seiten 469–508, 1990).

[0013] Während die Pathogenese von TS immer noch unbekannt ist, wurden ausgedehnte Stria-Dopamin- und/oder Dopaminrezeptorhypersensitivität berichtet (Singer H. S. et al. Ann Neurol, 12: 361–366, 1982), im Wesentlichen basiert auf der therapeutischen Wirksamkeit von Dopaminrezeptorantagonisten. TS wird häufig behandelt mit dem Dopaminantagonisten Haloperidol (Haldol®, McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ), welches in ungefähr 70 % der Fälle effektiv ist (Erenberg G., Cruse R. P., Rothner, A. D., Ann Neurol, 22: 383–385, 1987; Shapiro A. K., Shapiro E., Wiley series in child and adolescent mental health, Hrsg. Cohen D. J., Bruun R. D., Leckman J. F., New York City, John Wiley and Sons, Seiten 267–280, 1988). Andere Neuroleptika schließen

Pimozid (Shapiro E. S. et al., Arch Gen Psychiatry, 46: 722–730, 1989), Fluphenazin (Singer H. S., Gammon K., Quaskey S., Pediat. Neuroscience, 12: 71–71, 1985–1986) und Risperidon (Stamenkovic et al., Lancet 344: 1577–78, 1994) ein. Der α -adrenerge Agonist Clonidin, welcher auch effektiv ist für damit im Zusammenhang stehende Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHD) ist, hat nur eine Erfolgsrate von 40 % für motorische und vokale Ticks (Bruun R. D., J Am Acad Child Psychiatry, 23: 126–133, 1984; Cohen D. J. et al. Arch Gen Psychiatry 37: 1350–1357, 1980). Andere Medikationen mit unterschiedlichen Wirksamkeitsgraden schließen Clonazepam (Gonce M., Barbeau A., Can J Neurol Sci 4: 279–283, 1977), Naloxon (Davidson P. W. et al. Appl Res Mental Retardation 4: 1–4, 1983) und Fluoxetin (Riddle M. A. et al. J Am Acad Child Adol Psychiatry 29: 45–48, 1990) ein. Eine üblicherweise verwendete Medikation ist Haloperidol (Erenberg G., Cruse R. P., Rothner A. D., Ann Neurol, 22: 383–385, 1987). Therapeutische Dosen von Haloperidol verursachen jedoch häufig Schwierigkeiten bei der Konzentration, Schläfrigkeit, Depression, Gewichtszunahme, parkinsonähnliche Symptome – und bei Langzeitverwendung – terminales extrapyramidales Defektsyndrom (Shapiro A. K., Shapiro E., Tourette's syndrome and Tic Disorders: Clinical Understanding and Treatment. Wiley series in child and adolescent mental health, Hrsg. Cohen, D. J., Bruun, R. D., Leckman J. F., New York City, John Wiley and Sons, Seiten 267–298, 1988). Die Nebenwirkungen von terminalem extrapyramidalem Defektsyndrom sind besonders quälend, da sie zusätzliche anormale, unwillkürliche Bewegungen der Zunge, des Kiefers, des Rumpfes und/oder der Extremitäten hinzufügen.

[0014] Erenberg et al. (Erenberg G., Cruse R. P., Rothner A. D., Ann Neurol 22: 383–385, 1987) fanden heraus, dass die meisten Patienten mit TS mit dem Alter von 16 aufhören, ihre Haloperidol- oder anderen neuroleptischen Medikationen zu verwenden, oftmals aufgrund von Nebenwirkungen. Nachdem TS-Patienten die Medikation beenden, haben sie eine geringe Kontrolle über Rede und Bewegung, welche viele für Vollzeit-, verantwortliche Jobs disqualifizieren. Die Öffentlichkeit, einschließlich Beamten zur Rechtsdurchsetzung, identifizieren die Symptome oftmals als Intoxikation. Unerwartete Bewegungen und Koprofemie verursachen starke soziale Schwierigkeiten.

[0015] Es wurde beobachtet, dass 50 % der Kinder, die sich mit TS vorstellen, ebenfalls Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHD) haben. ADHD ist eine neurobiologische Störung, gekennzeichnet durch beeinträchtigte Aufmerksamkeit, gesteigerte Impulsivität und Hyperaktivität. ADHD ist nun der am häufigsten diagnostizierte psychiatrische Zustand in der Kindheit, mit etlichen 3,5 Millionen Betroffenen. Zusätzlich haben 60 % der Erwachsenen

mit ADHD weiterhin Symptome im Erwachsenenalter, was weitere 2,5 Millionen Patienten darstellt.

[0016] Viele neuropsychiatrische Störungen schließen anormale und unwillentliche Bewegungen ein, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf obses-siv-kompulsive Störung (OCD), TS, ADHD, Hemidystonie und Huntington'sche Erkrankung. Diese Erkrankungen können verursacht werden durch neurochemische Ungleichgewichte in den Basalganglien des Gehirns. Acetylcholin reguliert in Menschen durch Aktivieren von nAChrs in den Basalganglien die Motoraktivität (Clarke P. B. S., Pert A., Brain Res 348: 355–358, 1985). Nikotinische Stimulation regt Aktivität in den Dopamin (DA) produzierenden Zellen in den Basalganglien an (Clarke P. B. S. et al., J Pharmacol Exper Therapeutics 246: 701–708, 1988; Grenhoff J., Aston-Jones G., Svensson T. H., Acta Physiol Scand 128: 351–358, 1986; Imperato A., Mu-las A., Di Chiara G., Eur J Pharmacol 132: 337–338, 1986), während Mecamylamin nAChr blockiert und die DA-Freisetzung aus Basalganglienstrukturen inhibiert (Ahtee L., Kaakkola S., Br J Pharmacol 62: 213–218, 1978).

[0017] Das US-Patent Nr. 5,774,052 für Rose und Levin offenbart Agonist-Antagonist-Kombinationen, um die Verwendung von Nikotin und anderen Drogen zu reduzieren. In Kombination mit Nikotin wurde der nikotinische Antagonist Mecamylamin gegeben, um Tabakabhängigkeit zu behandeln. Rose und Levin schlugen vor, sowohl Nikotin als auch Mecamylamin in ein Pflaster einzuschließen. Rose und Levin schlugen auch vor, dass solche Agonist-Antagonist-Kombinationen verwendet werden könnten in anderen psychopathologischen Störungen und in Fällen, die neuronale Dysfunktion einschließen (z. B. manische Depression, Schizophrenie und Hypertonie aufgrund von sympathischer autonomer Störung).

[0018] Es würde Patienten nützen, in der Lage zu sein, eine bessere Kontrolle der Symptome und weniger Nebenwirkungen zu haben. Unsere klinische Erfahrung mit Mecamylaminracemate in menschlichen Patienten mit einer Reihe von Störungen unterstützt eine Reihe von Verwendungen. Hierin wird eine verbesserte Symptomkontrolle mit exo-R-Mecamylamin für die Behandlung einer Reihe von auf Nikotin an-sprechenden neuropsychiatrischen Störungen offen-bart.

Offenbarung der Erfindung

[0019] Die Erfindung stellt die Verwendung von exo-S-Mecamylamin oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, im Wesentlichen frei von exo-R-Mecamylamin, bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen in einem Menschen bereit. Vor-zugsweise beträgt die Menge dieses exo-S-Meca-

mylamins oder Salzes ungefähr 0,5 mg bis ungefähr 20 mg. Ein bevorzugtes Medikament enthält exo-S-Mecamylamin-Hydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Das Medikament kann für die orale, intravenöse Applikation angepasst werden. Das Medikament kann ein transdermales Pflaster, eine feste Zubereitung oder eine Form mit verzögter Freisetzung sein. Vorzugsweise beträgt das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 95 Gew.-% und exo-R-Mecamylamin be-trägt weniger als 5 Gew.-%. Bevorzugter beträgt das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99 Gew.-% und exo-R-Mecamylamin beträgt weniger als 1 Gew.-%. Sogar noch bevorzugter beträgt das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99,5 Gew.-% und exo-R-Mecamylamin beträgt weniger als 0,5 Gew.-%. Am bevorzugtesten beträgt das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99,7 Gew.-% und exo-R-Mecamylamin beträgt weniger als 0,3 Gew.-%.

[0020] Hierin beschrieben sind Behandlungen medizinischer Zustände durch das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge von exo-S-Mecamylamin oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, im Wesentlichen frei von seinem exo-R-Mecamylamin, wobei diese Menge ausrei-chend ist, den medizinischen Zustand zu verbessern. Vorzugsweise sorgt das Verfahren dafür, exo-S-Mecamylamin intravenös, transdermal, intrathekal, oral oder durch Bolusinjektion zu verabreichen. Vorzugsweise ist die Dosierung von exo-S-Mecamylamin ungefähr 0,5 mg bis ungefähr 20 mg. Vorzugsweise wird exo-S-Mecamylamin eins bis viermal am Tag verabreicht. Die medizinischen Zustände schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Substanzab-hängigkeit (einschließend Kokain, Alkohol, Amphetamin, Opiat, andere Psychostimulanten und eine Kombination davon), Tourette-Syndrom und andere Zittererkrankungen, Bipolarstörung, Depression, eine Angststörung, Schizophrenie, ein Anfallsleiden, Par-kinson'sche Erkrankung, Aufmerksamkeit- und Hyperaktivitätsstörung, obsessivkompulsive Störung, Hemidystonie und Huntingdon'sche Erkrankung.

[0021] Ebenfalls beschrieben ist hierin ein Verfahren zum Auslösen einer Antinikotinwirkung, die von längerer Dauer ist als die Wirkung einer vergleichba-ren Dosis an racemischem Mecamylamin. Dieses Verfahren schließt ein das Verabreichen einer Menge an exo-S-Mecamylamin an ein Individuum, das des-sen bedarf, welche eine Antinikotinwirkung von mehr als dem doppelten der Dauer von racemischem Me-camylamin erzeugt, wobei das exo-S-Mecamylamin wenigstens 90 Gew.-% exo-S-Mecamylamin und we-niger als 10 Gew.-% exo-R-Mecamylamin enthält.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0022] [Fig. 1](#) ist ein Gaschromatographenausdruck,

der zeigt, dass exo-S-Mecamylamin 63,971 Minuten nach dem Auftragen auf die Säule rein eluiert.

[0023] [Fig. 2](#) zeigt Strukturen von Mecamylamin allgemein (+/–), exo-R-Mecamylamin und exo-S-Mecamylamin.

[0024] [Fig. 3](#) ist eine Graphik, die die Gesamtdistanz zeigt, die in 60 Minuten von Ratten gelaufen wird, die sieben Tage Sensitivierung mit Salzlösung oder Mecamylamin in einer von drei Dosen durchmachten. Das Dolchsymbol zeigt signifikante Unterschiede von der Sal/Sal-Gruppe. Die Sternchen identifizieren signifikante Unterschiede von der Sal/Nic-Gruppe.

[0025] [Fig. 4](#) ist eine Graphik, die den Abstand vom Zentrum zeigt, den die Ratten in derselben Studie zurückgelegt haben.

[0026] [Fig. 5](#) ist eine Graphik, die die vertikale Aktivität von Ratten in derselben Studie zeigt.

[0027] [Fig. 6](#) ist eine Säulengraphik, die das ambulante Verhalten (engl. „ambulatory behaviour“) zwischen den Behandlungs- und Kontrollgruppen abbildet.

[0028] [Fig. 7](#) ist eine Säulengraphik, die Männchen-mach-Verhalten zwischen den Behandlungs- und Kontrollgruppen zeigt.

[0029] [Fig. 8](#) ist eine Säulengraphik, die stereotypische Verhaltenszahlen zwischen den Kontroll- und behandelten Gruppen zeigt.

[0030] [Fig. 9](#) ist eine Säulengraphik, die den mittleren Abstand vom Zentrum zeigt, der gelaufen worden ist, nach Injektion mit Salzlösung oder einer Form von Mecamylamin.

[0031] [Fig. 10](#) ist eine Säulengraphik, die lokomotorische Antwort (Gesamtdistanz) auf Nikotin alleine 24 Stunden vor und 24 Stunden nach einer zweitägigen Behandlung mit einer Kombination aus Mecamylamin und Nikotin zeigt.

[0032] [Fig. 11A](#) und [Fig. 11B](#) zeigen die Wirkungen von Formen von Mecamylamin auf haloperidolinduzierte Katalepsie. [Fig. 11A](#) zeigt Mittelwerte; [Fig. 11B](#) zeigt Medianwerte.

Beste Weise, um die Erfindung durchzuführen

[0033] Obwohl es eine gewisse Variabilität von einem Patienten zum anderen gibt, wird allgemein beobachtet, dass es durch Applikation einer Effektmenge von nur exo-R-Mecamylamin möglich ist, eine „gerichtetere“ Therapie zu bewerkstelligen, welche die gewünschte Wirkung ohne die Folgen all der anderen

pharmakologischen Wirkungen bereitstellt. Dies ist wichtig, da es nicht für sämtliche Patienten wünschenswert ist, dass eine Verbindung mit solch einem Aktivitätsspektrum mit vielen Facetten verabreicht wird.

[0034] Synthese von Mecamylamin wurde in drei Patenten offenbart: US-Patente mit den Nummern 2,831,027 (1958), 2,885,428 (1959) und 5,986,142 (1999).

[0035] Für die Synthese von Mecamylamin ist ein Ausgangsmaterial Camphen, das Racemat oder jedes Enantiomer. Die Enantiomeren sind aus natürlichen Quellen erhältlich oder werden erhalten bzw. können erhalten werden durch Aufspaltung unter Verwendung von Flüssigchromatographie unter Verwendung eines chiralen Mediums (Armstrong, *J Chrom A*, 666: 445, 1994). Sie können auch gemacht werden unter Verwendung von kinetischer Aufspaltung, worin ein chirales Reagenz selektiv mit einem Enantiomer reagiert, wodurch das andere intakt belassen wird (Jenke, *J Organomet Chem*, 405: 383, 1991). Die Camphenenantiomeren können auch gemacht werden aus chiralen Vorläufern (Hana, *Chem Ber*, 111: 2527, 1978).

[0036] Camphen, racemisch oder enantiomerisch, in einem sauren Medium können mit einer Stickstoffquelle zur Reaktion gebracht werden, wie zum Beispiel Azid (Pancrazi, *Bull Chim Soc (Fr.)*, (1977) 162), Cyanid (Stein, *J Am Chem Soc*, 78: 1514, 1956; Stone, *J Med Pharm Chem*, 5: 665, 1962; Pfister, US-Patent Nr. 2,831,027 (1958) oder Thiocyanat (Luskin, US-Patent Nr. 2,885,428; CA. 53: 20124h). Die so produzierten Zwischenprodukte können zu Mecamylamin, das Racemat oder jedes Enantiomer, umgewandelt werden.

[0037] Camphen, racemisch oder enantiomerisch, kann zu Camphenhydrochlorid umgewandelt werden (Gream, *Aust J Chem*, 27: 567, 1974), welches mit Nitrit zur Reaktion gebracht werden kann (Huckel, *Ann* 528 (1937) 57; CA. 31: 3033–4), um ein Zwischenprodukt zu erzeugen, welches zu Mecamylamin, das Racemat oder jedes Enantiomer, umgewandelt werden kann. Das Hydrochlorid kann auch mit einem Amin zur Reaktion gebracht werden, um Mecamylamin, racemisch oder enantiomerisch, (*Stone, J Med Pharm Chem*, 5: 665, 1962) oder ein Zwischenprodukt zu ergeben, das zu Mecamylamin, racemisch oder jedes Enantiomer, umgewandelt werden kann.

[0038] Camphenilon, racemisch oder als jedes seiner Enantiomeren, kann zur Reaktion gebracht werden mit einem Methylolithium oder ähnlich nukleophilem Methyl, um einen Alkohol zu ergeben (*Stone, J Med Pharm Chem*, 5: 665, 1962; Gream, *Aust J Chem*, 27 (1974) 567). Der Alkohol oder seine Deri-

vate können an die oben für Camphen beschriebenen sauren Reaktionen ausgesetzt werden, um Mecamylamin, racemisch oder als jedes seiner Enantiomere, zu ergeben, oder um Produkte zu ergeben, welche zu diesem umgewandelt werden können (Stone, J Med Pharm Chem 5: 665, 1962). Ein ähnlicher Alkohol kann aus Camphen, racemisch oder enantiomatisch, gemacht werden (Coxon, Tetrahedron, 26: 3755, 1970) und kann an dieselben Reaktionen ausgesetzt werden, wodurch sich ähnliche Produkte ergeben.

[0039] Die Reaktion von organischen Aziden mit Camphen, racemisch oder als jedes seiner Enantiomere, gefolgt von entweder photolytischem oder thermischem Zersetzen (Huisgen, Chem Ber, 98: 3992, 1965; Franz, J Org Chem, 29: 2922, 1964) des Reaktionsproduktes, ergibt ein Aziridin, dessen Ring geöffnet werden kann (Gold, J Org Chem, 37: 2208, 1972) und zu Mecamylamin, das Racemat oder jedes Enantiomer, transformiert werden kann.

[0040] Mecamylamin kann in entweder der racemischen Form oder den Enantiomeren synthetisiert sein. Das racemische Produkt kann in seine Enantiomeren aufgelöst werden durch Salzbildung unter Verwendung von chiralen Säulen (Carboxyl-, Sulphon-, Phosphorsäure (Pfister, US-Patent Nr. 2,831,027 (1958); Stone, J Med Pharm Chem, 5: n665, 1962) und dann kann das Enantiomer regeneriert werden durch Derivatisierung mit chiralen Molekülen. Die resultierenden Diastereomere können durch Kristallisation oder durch einfache Chromatographie aufgetrennt werden (Schonenberger, Helv.Chim. Acta., 69 (1986) 283.) und dann kann das Enantiomer regeneriert werden, oder durch Flüssigchromatographie unter Verwendung eines chiralen Mediums.

Definitionen

[0041] „Exo-S-Mecamylamin“ schließt das d-Enantiomer von N,2,3,3-Tetramethylbicyclo[2.1.1]heptan-2-aminhydrochlorid, 826-39-1 ein. Auf dieses Enantiomer wird auch Bezug genommen als exo-S-N,2,3,3-Tetramethyl-bicyclo-[2.1.1]heptan-2-aminhydrochlorid.

[0042] „Verwandte exo-S-Mecamylaminverbindungen“ schließen zahlreiche aktive Stereoisomere und substituierte Analoga von Mecamylamin ein (Stone et al., J Med Pharm Chem 5 (4): 665–90, 1962, hierin durch Bezugnahme eingeschlossen). Aktivität kann an Ratten durch Nikotinkonvulsionen, Pupillenerweiterung oder andere Verfahren, wie jene unten beschriebenen, getestet werden. Solche Aktivität wurde routinemäßig mit größeren Substitutionen für die Methylgruppen, die nicht ein Teil dieser Erfindung sind, verloren. Sowohl Methyl- als auch Dimethylgruppen auf der Aminogruppe waren aktiver als andere Substituenten und sind hierin eingeschlossen. Die

d-Form war aktiv; das dl-Racemat schien jedoch leicht aktiver zu sein. Folglich scheint die l-Form eine signifikante Aktivität zu haben. Stone et al. berichteten, dass die exo-Form (Methylaminogruppe liegt in derselben Ebene wie die Methylenbrücke) immer stärker war als die endo-Form (Methylaminogruppe liegt unterhalb der Methylenbrücke und neigt dazu, innerhalb des durch die Brücke geschaffenen Käfigs zu liegen). Zusätzlich war auch eine Teilstruktur, 2,2-Dimethyl-3-methylaminobutan, aktiv. Stone schloss, dass die leichten Unterschiede in der Aktivität zwischen verschiedenen Modellen der d-Form und anderen Analoga nicht signifikant war.

[0043] Der Begriff „im Wesentlichen frei von dem exo-R-Mecamylamin-Hydrochlorid“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass die Zusammensetzung wenigstens ungefähr 90 Gew.-% exo-S-Mecamylamin und weniger als ungefähr 10 Gew.-% exo-R-Mecamylamin enthält. In einer bevorzugteren Ausführung enthält die Zusammensetzung wenigstens 95 Gew.-% exo-S-Mecamylamin und weniger als ungefähr 5 Gew.-% exo-R-Mecamylamin. In der bevorzugtesten Ausführung enthält die Zusammensetzung wenigstens 99 Gew.-% exo-S-Mecamylamin und weniger als ungefähr 1 Gew.-% exo-R-Mecamylamin.

[0044] „Günstige Wirkung“ ist eine merkliche Verbesserung gegenüber der Grundlinie klinisch beobachtbarer Zeichen und Symptome und kann subjektive Patientenberichte der Verbesserung einschließen. Zum Beispiel schließt eine günstige Wirkung bei Motorstörungen Abnahmen in der Tickfrequenz oder -schwere ein, Verbesserungen können auch indirekt manifestiert sein durch Reduktionen in Angst, aggressiven Ausbrüchen und prämonitorischen Zwängen, welche oftmals vorangehen oder die Schwere anormaler Bewegungen verschlimmern. Behandlungswirkungen können quantifiziert werden durch klinische Beobachtungen und Videobandbewertung. Günstige Wirkungen können auch vorhergesagt werden durch die Ergebnisse von Tierscreening. Zum Beispiel schlügen Suemaru et al. (ebenda) vor, dass der nikotininduzierte Rattenschwanztremor verwendet werden kann, um für Verbindungen zu screenen, um Tremor zu behandeln. Wiederholte Nikotinapplikation kann lokomotorische Hyperaktivität und einen Schwanztremor in Ratten induzieren, welcher mit Mecamylamin (0,1–1 mg/Tag, ip) gehemmt wird, aber nicht durch Hexamethonium, welches in das Gehirn nicht leicht eindringt (Suemaru K., Oishi R, Gomita Y, Arch Pharm 350: 153–57, 1994).

[0045] Die Yale globale Tick-Schweregradskala (Yale Global Tic Severity Scale; YGTTS) ist die am häufigsten verwendete klinische Bewertungsskala, verwendet, um Ticksymptome zu bewerten. Es stellt ein objektives Maß der Tickhäufigkeit der Schwere, basierend auf klinischen Beobachtungen, bereit. Diese Skala schließt eine Ticksymptombestandsaufnahme

ein, die ausgefüllt wird, basierend auf der persönlichen Erinnerung des Patienten an Ticks, die über die vorangegangenen Wochen geschahen. Unter Verwendung dieser Bestandsaufnahme als eine Führung, stuft der Kliniker dann die Schwere von sowohl motorischen als auch vokalen Ticks auf fünf gesonderte Dimensionen ein: Anzahl, Häufigkeit, Intensität, Komplexität und Wechselwirkung. Zusätzlich gibt es auch eine gesonderte Bewertung der allgemeinen Beeinträchtigung, welche die Auswirkungen der Störung auf die Sozialfunktion, Selbstachtung des Patienten, etc. über die vorangegangenen Wochen charakterisiert.

[0046] Ein objektives Verfahren zur Bewertung von Ticksymptomen nutzt die Videoaufnahme von Patienten. Ein Videoband von wenigstens fünf Minuten wird betrachtet und die Häufigkeit und Schwere von sowohl motorischen als auch vokalen Ticks werden aufgenommen. Videoaufnahme hat sich als ein wertvoller Zusatz für klinische Bewertungssysteme für Arzneimittelversuche herausgestellt (Leckman J. F., et al., Arch Gen Psychiatry, 48: 324–328, 1991; Shapiro E. S., et al., Arch Gen Psychiatry, 46: 722–730; 1989; McConville B. J., Fogelson M. H., Norman A. B., Klykylo W. M., Manderscheid M. A., Parker K. W., Sanberg P. R., Am J Psychiatry, 148: 793–794, 1991; Silver A. A., Shytle R. D., Philipp M. K., Sanberg P. R., The Effects of Nicotine on Biological Systems II. PBS Clarke, M. Quik und K. Thurau, (Hrsg.); Advances in Pharmacological Sciences, Birkhauser Publishers, Seiten 293–299, 1995; Reveley M. A., et al., Journal of Psychopharmacology, Supplement, A30, 117, 1994).

[0047] Günstige Wirkungen in obsessiv-kompulsiven Störungen schließen Verminderung in dem obsessiven oder kompulsiven Verhalten ein, welche bestätigt werden können durch Berichte des Patienten oder der Familie. Günstige Wirkungen bei Alkohol- oder Kokainmissbrauch schließen längere drogenfreie Zeiträume ein, ebenso wie das subjektive Gefühl eines geringeren Bedürfnisses für die Droge.

[0048] „Nebenwirkungen“ sind ungewollte Einwirkungen, welche einschließen können, jedoch nicht beschränkt sind auf kardiovaskuläre Wirkungen, Hypothermie, Zittern, Antidiurese, Antinociception, verschwommene Sicht, Impotenz, Dysurie, Tremor, choreiforme Bewegungen, Geistesstörungen, Nervosität, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, undeutliches Sprechen, Schwachheit, Müdigkeit, Sedierung, Kopfschmerz, Verstopfung, Niereninsuffizienz, Geschmacksverdrehung (geänderter Geschmacksinn), Benommenheit und Dyspepsie.

[0049] Der Begriff „effektive Menge“ bezieht sich auf die Menge an exo-S-Mecamylamin, die notwendig ist, um einen Nutzen bereitzustellen. Die genaue erforderliche Menge wird variieren in Abhängigkeit von

dem Alter und dem Gewicht des Patienten, der Schwere der Störung, dem Applikationsweg usw., kann jedoch leicht bestimmt werden durch Routine-experimentierung, wie unten in den klinischen Beispielen beschrieben. Allgemein wird sich jedoch eine effektive Menge von exo-S-Mecamylamin im Bereich von ungefähr 0,001 mg/kg bis ungefähr 6 mg/kg pro Tag bewegen, vorzugsweise ungefähr 0,002 mg/kg bis ungefähr 3 mg/kg, bevorzugter ungefähr 0,005 mg/kg bis ungefähr 2 mg/kg und am bevorzugtesten ungefähr 0,01 bis ungefähr 1,5 mg/kg. Eine Ausgangsdosis für Erwachsene mit arzneimittelresistentem TS beträgt ungefähr 2,5 mg pro Tag, wobei die Dosis angepasst wird gemäß der Wiederkehr von Symptomen. Ein kleines Kind mit leichter ADHD beginnt vorzugsweise mit 1 mg pro Tag oder weniger.

[0050] Der Begriff „pharmazeutisch annehmbar“ bezieht sich auf ein Fehlen von unannehmbarer Toxizität in einer Verbindung, wie zum Beispiel einem Salz oder Hilfsstoff. Pharmazeutisch annehmbare Salze schließen anorganische Anionen wie Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Sulfit, Nitrat, Nitrit, Phosphat und Ähnliches, und organische Anionen wie Acetat, Malonat, Pyruvat, Propionat, Cinnamat, Tosylat, Citrat und Ähnliches ein. Pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe werden lange beschrieben durch E.W. Martin in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.).

[0051] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die exo-S-Mecamylamin enthalten, können einen oder mehrere pharmazeutische Träger enthalten. Der Begriff „pharmazeutisch annehmbarer Träger“ bezieht sich auf jeden allgemein annehmbaren Hilfsstoff, der vergleichsweise inert, nicht toxisch und nicht störend ist. Wenn der Träger als ein Verdünnungsmittel dient, kann er ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als ein Vehikel, Hilfsstoff oder Medium für den aktiven Bestandteil dient. Pharmazeutische Einheitsdosisformen können zubereitet werden für die Verabreichung durch jeden von etlichen Wegen, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf oral und parenteral (besonders durch intramuskuläre und intravenöse Injektion oder durch ein subkutanes Implantat oder transdermale Applikation). Repräsentativ für solche Formen sind Tabletten, Weich- und Hartgummikapseln, Puder, Pastillen, Kaugummis, Emulsionen, Suspensionen, Sirupe, Lösungen, sterile injizierbare Lösungen und steril verpackte Puder. Zusammensetzungen, die Nikotinantagonisten enthalten, können durch in der Technik bekannte Vorläufer formuliert sein, um eine schnelle Freisetzung, verzögerte Freisetzung oder Depotfreisetzung von einer oder sämtlichen Verbindungen nach Applikation bereitzustellen. Zusätzlich zu den oben dargelegten üblichen Dosierungsformen können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch durch kontrollierte Freisetzungsmittel und/oder Zufuhrvorrichtungen verabreicht werden, wie jene, die beschrieben sind in

den US-Patenten mit den Nummern 3,845,770; 3,916, 899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719, 5,910,321; 5,348, 746, und Ähnliches, durch die zahlreichen Hersteller von kontrollierten Freisetzungsmitteln und/oder Zufuhrvorrichtungen.

[0052] Da die exo-S-Mecamylaminformulierung der vorliegenden Erfindung für die orale Applikation gut geeignet ist, erleichtern bevorzugte Träger die Formulierung in Tabletten- oder Kapselform. Feste pharmazeutische Hilfsstoffe wie zum Beispiel Magnesiumstearat, Calciumcarbonat, Kieselsäure, Stärke, Saccharose, Dextrose, Polyethylenglycol (PEG), Talcum und Ähnliche können mit anderen üblichen pharmazeutischen Adjuvanzien verwendet werden, einschließlich Füllstoffen, Gleitmitteln, Befeuchtungsmitteln, Konservierungsmitteln, Sprengmitteln, Geschmacksstoffen und Bindemitteln wie zum Beispiel Gelatine, Gummi arabicum, Zellulose, Methylcellulose und Ähnliches, um Beimengungen zu bilden, welche als solche verwendet werden können oder welche tabellarisiert [Anm. des Übersetzers: soll wohl heißen „tablettiert“], verkapselt oder in anderen geeigneten Formen, wie oben vermerkt, zubereitet werden können. Eine allgemeine Beschreibung der Formulierung ist wiedergegeben in Remingtons Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.).

Applikationsweisen

[0053] Die Verabreichung geschieht bevorzugt durch orale Dosierung, kann jedoch auch durch transdermale Applikation, Intranasalspray, bronchiale Inhalation, Suppositorium, parenterale Injektion (z. B. intramuskuläre oder intravenöse Injektion) und Ähnliches sein. Träger für die parenterale Applikation schließen ohne Beschränkung wässrige Lösungen von Dextrose, Mannitol, Mannose, Sorbitol, Salzlösung, reines Wasser, Ethanol, Glycerol, Propylenglykol, Erdnussöl, Sesamöl, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere und Ähnliches ein. Man kann zusätzlich geeignete Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Antioxidantien, antimikrobielle Mittel und Puffermittel, z. B. BHA, BHT, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Tetracyclin und Ähnliches, einschließen. Alternativ kann man die Nikotinantagonistformulierung in einer geeigneten Polymermatrix oder Membran einschließen oder verkapseln, wodurch folglich eine Zufuhrvorrichtung mit verzögterer Freisetzung bereitgestellt wird, die geeignet ist für Implantation oder zum Auftragen auf die Haut. Andere Vorrichtungen schließen Dauerkatheter und -vorrichtungen wie z. B. die Alzet®-Minipumpe ein.

[0054] Die Erfindung wurde durch direkte Beschreibung offenbart. Das Folgende sind Beispiele, die die Effizienz des Verfahrens beim Bereitstellen von Nutzen zeigen. Die Beispiele sind nur Beispiele und sollten nicht in irgendeiner Weise als den Umfang des Verfahrens beschränkend genommen werden.

Analyse von exo-S-Mecamylamin-Hydrochlorid

[0055] Mecamylaminchlorid (Charge 2351) war zu 99,95 % rein durch Gaschromatograph, wie gezeigt in [Fig. 1](#). Der Gaschromatograph hielt exo-S-Mecamylamin-Hydrochlorid für 63,971 Minuten zurück und es wurden keine anderen signifikanten Peaks beobachtet. Der Chloridgehalt war 17,2 %, was unter dem theoretischen Limit von 17,6 %, aber innerhalb der Spezifikation lag. Es wurden kein Camphen oder andere Unreinheiten detektiert. Optische Rotation war +19,4 °. Diese Charge wurde in den Beispielen 1 und 9 unten verwendet. Die Strukturen von Mecamylamin und den Enantiomeren sind in [Fig. 2](#) gezeigt.

PHARMAKOLOGIE

Allgemeine Verfahren

Tiere

[0056] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Zici-Miller Laboratories, Allison Park, PA), die durchschnittlich 463 g wogen, wurden verwendet. Sie wurden in Gruppen von 2–4 pro Käfig gehalten, es wurde ihnen freier Zugang zu Futter und Wasser erlaubt und sie wurden in einem umgekehrten 12 Stunden Licht/12 Stunden Dunkel Belichtungszyklus gehalten, wobei die Nacht von 8:00 Uhr bis 20:00 Uhr war. Sämtliches Testen geschah während des nächtlichen Zyklus der Ratten.

Messungen und Geräte

[0057] Für sämtliches lokomotorisches Testen wurde ein Digiscan Animal Activity Monitors (Modell RXYSCM, Accuscan, Inc., Columbus, OH) verwendet. Die Boxdimensionen waren 42 cm × 42 cm × 30 cm und die Wände und Böden waren klares Acryl. Jede in dieser Studie verwendete Box hatte Photozellen, die, wenn der Lichtstrahl durch die Bewegung der Ratte gebrochen wurde, eine Anzahl von Variablen berechnen. Sämtliche lokomotorische Aktivität wurde automatisch eingefangen und mit einem Digi-pro-Softwareprogramm aufgenommen.

[0058] Um durch Haloperidol induzierte und mit Behandlung gehemmte Katalepsie (die Fähigkeit, die Position zu halten, nachdem sie darin platziert wurden) zu bewerten, wurde der „Stangentest“ (engl. „bar test“) verwendet. Die Stange wurde 9 cm über der Tischoberfläche platziert. Die Vorderpfoten der Ratte wurden gleichzeitig auf der Stange platziert und die Hinterpfoten wurden unter der Ratte für Abstützung platziert. Es wurde die Zeit gemessen von der Sekunde, zu welcher beide Vorderpfoten auf der Stange platziert worden waren, bis die Ratte beide Pfoten von der Stange entfernt hatte. Die Minimalzeit war 1 Sekunde und die maximal erlaubte Zeit war 60 Sekunden. Je kürzer die Zeit auf der Stange, desto

größer ist die Hemmung von Haloperidol induzierter Katalepsie.

Arzneimittel

[0059] Mecamylamin HCl wurde erhalten von Layton Bioscience, Inc., Atherton, CA. Optische Isomere von Mecamylamin wurden von dem Racemat nach Vorgehensweisen, die von Stone et al. (oben) berichtet worden sind, aber mit signifikanten Modifikationen, um die optische Reinheit und Ausbeutung zu verbessern (siehe oben), aufgespaltet. (–)-Nikotin wurde erhalten von Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Haloperidollactat (Solopak[®]) wurde von einer örtlichen Apotheke erhalten. Sämtliche Arzneimittel wurden in Salzlösung in einem Volumen von 1 mg/ml gelöst und wurden subkutan injiziert.

Beispiel 1

[0060] Achtundachtzig experimentell naive, adulte, männliche Sprague-Dawley-abgeleitete Ratten wurden je zwei pro Käfig gehalten und es wurde ihnen freier Zugang zu Futter und Wasser erlaubt. Jede Ratte empfing eine zufällig zugeschriebene Vorbehandlungsbedingung für sieben aufeinanderfolgende Tage. An jedem Tage dieser Vorbehandlungsperiode erhielten die Ratten eine Injektion aus Salzlösung, racemischem Mecamylamin, exo-R-Mecamylamin oder exo-S-Mecamylamin 20 Minuten bevor sie eine zweite Injektion mit entweder Salzlösung oder Nikotin (0,4 mg/kg s.c.) erhielten, und wurden in ihrem Heimatkäfig belassen. Die Vorbehandlungszuordnung wurde so arrangiert, dass zwei Ratten jedes Zustands gestartet wurden und gemeinsam getestet wurden, um für Folgeeffekte zu kontrollieren. Die Ratten empfingen keine Behandlung oder Testen am Tage 8. Am Tag 9 wurden Ratten getestet für die Anwesenheit von sensitivierter lokomotorischer Stimulanzantwort auf Nikotin. Jede Ratte wurde in einer Lokomotorbox für eine 60-minütige Gewöhnungsperiode platziert, gefolgt von einer Injektion von Nikotin (0,4 mg/kg s.c.), und wurde dann sofort zurück in die Lokomotorbox gegeben. Ein Computer nahm Daten über die nächsten 60 Minuten in 5-Minuten-Intervallen auf.

[0061] Die [Fig. 3–Fig. 5](#) erläutern jeweils drei abhängige Variablen für sämtliche Gruppen nach einer Testinjektion von 0,4 mg/kg Nikotin am Tag 9. Die Salzlösung/Nikotin- (sal/nic-) Vorbehandlungsgruppe zeigte eine sensitivierte lokomotorische Antwort auf Nikotin, welche nicht ersichtlich war in irgendeiner der Mecamylamin/Nikotin- (mec/nic-) Vorbehandlungsgruppen. Weitere vorher/nachher-Vergleiche zeigten, dass die lokomotorische Antwort auf Nikotin für die sal/nic-Vorbehandlungsgruppe signifikant höher war, wenn sie mit den anderen Gruppen verglichen wurde ($p < 0,5$). Das Ansprechen auf Nikotin in den mec/sal-Vorbehandlungsgruppen war nicht sig-

nifikant unterschiedlich von jenen, die gar kein Nikotin in der sal/sal-Vorbehandlungsgruppe erhielten ($p < 0,05$), mit der Ausnahme in dem Fall der vertikalen Aktivität, wo sämtliche mec/sal-Gruppen eine signifikant geringere Aktivität als die Kontrolle hatten. Bei nur 0,1 mg/kg hemmte exo-R-Mecamylamin effektiv die nikotinische Aktivität, um die Gesamtdistanz zu kontrollieren.

[0062] Vorbehandlung mit Mecamylamin und seinen beiden Stereoisomeren an Nikotinaussetzungstagen, verhinderte dosisabhängig die Entwicklung von sensitivierten lokomotorischen Antworten auf Nikotin. Eine reduzierte vertikale Aktivität nach der Testinjektion von Nikotin alleine (Tag 9) wurde in Ratten gefunden, welche ein chronisches Mecamylamin/Nikotin-Aussetzen empfangen hatten, im Verhältnis zu jenen, welche eine chronische Salzlösung/Salzlösung-Aussetzung empfangen hatten. Dies legt nahe, dass das chronische Aussetzen an Mecamylamin tatsächlich die lokomotorische Antwort auf Nikotin auf Spiegel reduziert, die unterhalb denen liegen, welche in der Salzlösung/Salzlösung-Gruppe gesehen werden. Obwohl beide Isomere von Mecamylamin denselben allgemeinen Muster folgten, war exo-R-Mecamylamin allgemein in niedrigeren Dosen effektiver, besonders für Abstand vom Zentrum und vertikale Aktivität. Interessanterweise verhinderte das Vor-Aussetzen an exo-R-Mecamylamin, jedoch nicht an exo-S-Mecamylamin, die Expression der sensitivierten Nikotinantwort in dem zurückgelegten Abstand vom Zentrum. Dies legt nahe, dass exo-R-Mecamylamin wirksamer sein mag als entweder das (+)-Isomer oder racemisches Mecamylamin beim Reduzieren der anxiolytischen Wirkungen von Nikotin in Rauchern.

Beispiel 2

[0063] Dieses Experiment wurde gestaltet, um zu bestimmen, ob sich die Enantiomeren in ihren Fähigkeiten unterscheiden, spontane lokomotorische Aktivität zu beeinträchtigen. Nach einem Auswaschzeitraum von sieben Tagen wurden Ratten zufällig zu neuen Gruppen aus jeweils acht Ratten zugewiesen. Tiere wurden mit einem der Folgenden injiziert: Salzlösung, 3,0 mg/kg (+–)-Mecamylamin, 3,0 mg/kg exo-S-Mecamylamin oder 3,0 mg/kg exo-R-Mecamylamin. Die Ratten wurden in die Lokomotorbox für 60 Minuten gegeben, wobei Daten in 5-Minuten-Intervallen gesammelt wurden.

[0064] [Fig. 6](#) ist der Schlüssel für die nächsten drei Figuren. Die [Fig. 7](#), [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) zeigen, dass racemisches Mecamylamin spontane lokomotorische Aktivität, einschließlich der bewegten Gesamtdistanz ([Fig. 6](#)), der Vertikalzeit ([Fig. 7](#)) und des stereotypischen Verhaltens ([Fig. 8](#)), reduzierte. Dieses Muster des Reduzierens von spontaner lokomotorischer Aktivität war für exo-R-Mecamylamin ebenfalls richtig.

Auf der anderen Seite produzierte exo-S-Mecamylamin im Wesentlichen keine Wirkung auf die spontane Lokomotion oder erhöhte in gewissen Fällen das lokomotorische Verhalten. Zum Beispiel zeigten Ratten, die exo-S-Mecamylamin erhielten, signifikant mehr lokomotorische Aktivität in dem Zentrumsfeld als Ratten, die mit Salzlösung behandelt worden sind ([Fig. 9](#)).

[0065] Wenn es alleine gegeben wird, neigt exo-R-Mecamylamin dazu, spontane Lokomotion zu reduzieren, während exo-S-Mecamylamin entweder gar keine Wirkung hat oder tatsächlich das lokomotorische Verhalten steigert. Zum Beispiel steigerte exo-S-Mecamylamin signifikant die Distanz, die in dem Zentrum des open field zurückgelegt wurde. Da vorangegangene Recherche mit Arzneimitteln, welche Angst in Menschen reduzieren (z. B. Valium), auch die in dem Zentrum eines open field zurückgelegte Distanz steigern, kann exo-S-Mecamylamin auch Angst reduzieren.

Beispiel 3

[0066] Dieses Experiment wurde gestaltet, um zu bestimmen, ob sich die Isomere in ihrer Dauer der Wirkung beim Hemmen der lokomotorischen Wirkung von Nikotin unterscheiden. Nach einem Zeitraum des Auswaschens von sieben Tagen wurden Ratten zufällig zu zwei Gruppen mit jeweils acht Ratten zugeteilt. Sämtlichen Ratten wurden dann s.c.-Injektionen mit 0,4 mg/kg Nikotin einmal am Tag für fünf Tage gegeben. Jede Gruppe empfing dann die Schwellendosis von 0,3 mg/kg (–)-Mecamylamin oder 0,3 mg/kg exo-S-Mecamylamin in Intervallen von 1, 3 und 6 Stunden vor dem Erhalten von Nikotin. An dazwischenliegenden Tagen erhielten Ratten in jeder Gruppe Salzlösung in Intervallen von 1, 3 und 6 Stunden bevor sie 0,4 mg/kg Nikotin erhielten. Den Ratten wurde erlaubt, sich für 30 Minuten in der Lokomotorbox einzugewöhnen, bevor sie Nikotin erhielten und dann für 30 Minuten getestet wurden.

[0067] [Fig. 10](#) zeigt, dass mit exo-R-Mecamylamin vorbehandelte Ratten es an zwei Tage hintereinander nicht vermochten, eine stimulierende Antwort auf Nikotin zu zeigen, welches 24 Stunden nach der letzten exo-R-Mecamylamindosis verabreicht worden war ($p < 0,01$, verglichen vor und danach über den gepaarten zweiseitigen t-Test). Es gab im Wesentlichen keinen Unterschied bei der Stimulantienantwort der Ratten, die mit exo-S-Mecamylamin behandelt worden sind. Dies zeigt, dass exo-R-Mecamylamin eine längere Wirkdauer hat (wenigstens 24 Stunden bei diesem Test). Ob dieser Test pharmakokinetische oder pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Isomeren involviert, muss jetzt bestimmt werden.

Beispiel 4

[0068] Dieses Experiment untersuchte die Wirkungen der Mecamylaminenantiomere auf Haloperidol induzierte Katalepsie. 48 Ratten wurden zufällig zu vier Gruppen mit jeweils 12 Ratten zugeordnet. Dies war ein Design zum Vergleich zwischen den Subjekten, wobei jede Rattengruppe einer der folgenden Behandlungen ausgesetzt worden ist: Salzlösung, 3,0 mg/kg (+/–)-Mecamylamin, 3,0 mg/kg exo-S-Mecamylamin oder 3,0 mg/kg exo-R-Mecamylamin. Die Ratten erhielten s.c.-Injektionen mit 0,3 mg/kg Haloperidol 30 Minuten vor einer s.c.-Injektion der Behandlung. Nach zusätzlichen 30 Minuten wurden Ratten auf die Stange gegeben. Später, nach einem Zeitraum des Auswaschens von sieben Tagen, empfingen die Ratten eine s.c.-Salzlösungsinjektion 30 Minuten vor einer s.c.-Injektion eines Behandlungsarzneimittels und wurden 30 Minuten nach der Injektion auf die Stange gegeben. Den Experimentatoren war die Rattenbehandlung unbekannt und derselbe Experimentator verabreichte jedes Mal den Test.

[0069] Die [Fig. 11A](#) und [Fig. 11B](#) zeigen, dass exo-R-Mecamylamin dazu neigte, Haloperidol induzierte Katalepsie zu steigern, während exo-S-Mecamylamin dazu neigte, die kataleptische Antwort auf Haloperidol zu reduzieren. Dieses Ergebnis legt nahe, dass exo-R-Mecamylamin nützlich sein kann für hyperkinetische Bewegungsstörungen, während exo-S-Mecamylamin nützlich sein kann für hypokinetische Bewegungsstörungen.

Beispiel 5

[0070] Kürzlich wurde gezeigt, dass gewisse Anfallsleiden, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf juvenile myoklonische Epilepsie, autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie und möglicherweise vererbliche idiopathische Epilepsie, durch dieselben Rezeptoren vermittelt werden, welche Nikotin in dem Gehirn binden. Von Nikotin wurde gezeigt, dass es kürzere Zeiträume an Anfallsaktivität in Ratten induziert. Okamoto et al. (Jpn J Pharmacol 59: 449–55, 1992) zeigten, dass eine einzelne hohe Mecamylamindosis (1,0 mg/kg) Nikotin induzierte Anfälle in Ratten hemmte. Das gegenwärtige Experiment beurteilt die Wirkung von exo-R-Mecamylamin beim Hemmen von Nikotin induzierten Anfällen in Ratten. Die Dosis für exo-R-Mecamylamin bewegt sich im Bereich von 0,1 bis 3,0 mg/kg/Tag und für Nikotin von 2,5 bis 5 mg/kg/Tag. Die Applikation geschieht über den intraperitonealen oder einen anderen machbaren Weg. Eine akute i.p.-Injektion an exo-R-Mecamylamin oder Salzlösung wird 15 Minuten vor der Applikation von Nikotin gegeben. Nach der Arzneimittelapplikation wird jede Ratte in eine Beobachtungstestbox für 30 Minuten gegeben und die Anfallsaktivität wird aufgenommen.

Beispiel 6

[0071] Die Verhaltenswirkungen des Dopaminagonisten Apomorphin stellten ein nützliches Tiermodell für hyperdopaminerge Störungen wie das Tourette-Syndrom bereit. Wenn es an Ratten verabreicht wird, induziert Apomorphin stereotypische Bewegung und Leckverhalten. In einer dosisabhängigen Weise ändert Nikotin (gesteigert bei Dosen von 0,05 und 0,5 mg/kg und reduziert bei 250 µg/kg) das Leckverhalten, wenn es vor Apomorphin verabreicht wird. Mecamylamin (1 und 3 mg/kg) reduzierte die Antwort auf Nikotin und steigerte spontanes Putzen (Zarrindast et al. J Psychopharmacol 12: 375–9, 1998). Mecamylamin (0,05, 0,25 und 0,5 mg/kg i.p.) reduzierte stark die Rattenleckantwort auf Apomorphin (Zarrindast et al. Eur Neuropsychopharmacol 9: 235–8, 1999). Das exo-S-Mecamylaminenantiomer wird getestet für seine Fähigkeit, die stereotypische Antwort auf Apomorphin in Ratten zu hemmen. Der Applikationsweg ist s.c.- oder i.p.-Injektion. Die Dosen für exo-S-Mecamylamin sind ungefähr 0,1–3,0 mg/kg/Tag, für Apomorphin 0,5–2,0 mg/kg/Tag und für Nikotin 0,4 mg/kg/Tag. Bei dem Akuttest empfängt jede Ratte Salzlösung oder exo-S-Mecamylamin 15 Minuten vor dem Erhalten von Apomorphin oder Nikotin. Unmittelbar nach der zweiten Injektion wird jede Ratte in eine Lokomotorbox für eine Stunde des Testens gegeben. Ratten können in einer chronischen Studie verwendet werden und erhalten eine ähnliche Behandlung, mit der Ausnahme, dass ihre Vorbehandlung sieben Tage des Aussetzens an Salzlösung oder exo-S-Mecamylamin erfordert.

Beispiel 7

[0072] Dieses Experiment beurteilt die Wirkung von exo-S-Mecamylamin auf nikotinische Rezeptoren, die in die neuroendokrine Antwort auf Stress involviert sind. Dieses Experiment verwendet akuten Stress, verursacht durch ein kurzes Aussetzen an eine Katze. Eine niedrige Dosis (0,1 mg/kg) von racemischem Mecamylamin verhindert die neuroendokrine Antwort auf den Katzenaussetzungsstress (Shytle et al. Soc Neurosci Abstr 24: 371–15, 1998). Die Ratten werden vorbehandelt mit Salzlösung oder exo-S-Mecamylamin, s.c. injiziert. Dosen für exo-S-Mecamylamin sind ungefähr 0,01–3,0 mg/kg/Tag. Als nächstes werden die Ratten in einen runden, klaren Plexiglasbehälter gegeben, der in acht Abschnitte unterteilt ist, einer für jede Ratte. Die Katze wird dann für 20 Minuten auf die Oberseite des Behälters gegeben. Kontrollen ohne Stress werden in ihren Heimatkäfig gegeben. Nach 20 Minuten werden die Ratten entfernt und unmittelbar für neurochemische Tests enthäuptet. Blut wird aus jeder Ratte gesammelt, um Plasmacorticosteronspiegel zu messen. Das Gehirn jeder Ratte wird entfernt für Tests von CRF und Catecholaminspiegel.

Beispiel 8

[0073] Die antihypertensiven Wirkungen des exo-S-Mecamylaminenantiomers werden gezeigt durch Messen der Blockade der pressorischen Antwort, die durch sympathische Nervenstimulation in der Ratte, bei der das Rückenmark ausgebohrt ist, ausgelöst worden ist. Ratten werden mit Halothan (2 % in O₂) anästhesiert, die rechte Karotisarterie und Drosselvene werden kannüliert und beide Vagusnerven werden auf der Höhe der Mitte des Genicks zerschnitten. Die linke Karotisarterie und Drosselvene werden abgebunden, um die zerebrale Blutversorgung weiter zu reduzieren. Der arterielle Schlauch wird an einen Druckwandler für die kontinuierliche Aufnahme des systemischen Blutdrucks und der Herzrate angeschlossen. Der venöse Schlauch wird verwendet für die Injektion der Verbindung. Bei Ratten wird durch Einführen eines Stahlstabes durch die Augenhöhle und das Foramen magnum hindurch und die Wirbelsäule bis zu den ersten Kreuzbeinwirbeln hinab das Rückenmark ausgebohrt; dieser Stab wird auch verwendet, um elektrische Stimulation dem sympathischen Abfluss zuzuführen. Unmittelbar nachdem bei den Tieren das Rückenmark ausgebohrt worden ist, wird eine künstliche Beatmung mit O₂-angereicherter Luft installiert, eine neutrale Elektrode wird unter die Haut des Rückens eingeführt und Gallamin wird verabreicht (20 mg/kg, i.v.), um Muskelkontraktionen zu verhindern. Es werden 30 Minuten Rast erlaubt, um kardiovaskuläre Parameter zu stabilisieren. Durch Stimulation hervorgerufene pressorische Antworten vor und nach exo-S-Mecamylaminbehandlung werden gemessen durch das Hervorrufen eines sympathischen Abflusses bei 1 Hz, 40 V, 1 ms Pulsdauer während kardiovaskuläre Parameter kontinuierlich überwacht werden. Reduktionen in durch Stimulation hervorgerufenen Erhöhungen des Pulsdrucks spiegeln Sympathikusinhibition durch exo-S-Mecamylamin wieder. Falls der Druck nicht steigt, zeigt dies, dass das Arzneimittel eine sympatholytische Wirkung hat und ein Kandidat für das weitere antihypertensive Testen ist. Alternativ ist der Test vorhersagend für orthostatischen Hypotonus als eine Nebenwirkung.

Beispiel 9

[0074] Dieses Experiment beurteilt die Wirksamkeit und Potenz von exo-S-Mecamylamin auf menschliche $\alpha_3\beta_4$ -, $\alpha_4\beta_2$ -, $\alpha_3\beta_2$ - und α_7 -Rezeptoren, exprimiert in Xenopus-Oocyten, und vergleicht seine Aktivität mit jener von Mecamylamin. Spannungsabhängigkeit und Bindungsreversibilität werden ebenfalls bestimmt. Ausgereifte weibliche afrikanische Kröten Xenopus laevis werden als eine Oocytquelle verwendet. Nach Linearisierung und Aufreinigung von klonierter cDNA werden RNA-Transkripte in vitro unter Verwendung des geeigneten Kits, mMessage mMachine[®] von Ambion Inc. (Austin TX), zubereitet.

Geerntete Oocyten werden mit Collagenase (Worthington Biochemical Corporation, Freehold NJ) für 1 Stunden bei Raumtemperatur in calciumfreier Lösung behandelt. Anschließend werden Oocyten im Stadium 5 isoliert und mit jeweils 50 nl einer Mischung der geeigneten Untereinheiten)-cRNA injiziert. Aufnahmen werden ungefähr 1–7 Tage nach der cRNA-Injektion gemacht.

[0075] Für die Elektrophysiologie werden Oocytenaufnahmen mit einem Oocytenverstärker (z. B. Warner Instruments, Hamden, CT, Nr. OC-725C) und einer Aufnahmekammer gemacht. Oocyten werden in die Aufnahmekammer mit einem Gesamtvolumen von ungefähr 0,6 ml gegeben und bei Raumtemperatur mit Frosch-Ringerlösung (115 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 20 mM HEPES, pH 7,3, und 1,8 mM CaCl₂), enthaltend 1 µM Atropin, um mögliche muskarinische Antworten zu inhibieren, perfundiert. Ein Mariottekolben, gefüllt mit Ringerlösung, wird verwendet, um einen konstanten hydrostatischen Druck für die Arzneimittelzufuhr und Waschungen aufrechtzuerhalten. Arzneimittel werden in Perfusionslösung verdünnt und in eine 2ml-Schleife an dem Ende der Perfusionsleitung geladen. Ein Bypass der Arzneimittelbeladungsschleife erlaubt es der Badlösung, kontinuierlich zu fließen, während die Arzneimittelschleife geladen wird. Die Arzneimittelapplikation wird mit der Datenaufnahme unter Verwendung eines elektronischen Zweiwegeventils synchronisiert. Die Rate des Badlösungsaustauschs und der Arzneimittelapplikation beträgt vorzugsweise ungefähr 6 ml/min. Stromelektroden werden gefüllt mit einer Lösung, enthaltend 250 mL CsCl, 250 mM Csf und 100 mM EGTA und haben Widerstände von 0,5–2 MΩ. Spannungselektroden werden gefüllt mit 3 M KCl und haben Widerstände von 1–3 MΩ. Oocyten mit ruhenden Membranpotentialen von positiver als –30 mV werden nicht verwendet.

[0076] Messungen von Stromantworten auf exo-S-Mecamylaminapplikation werden studiert unter einer Zwei-Elektroden-Spannungsklammer (Zwei-Elektroden-Voltage-Clamp). Halteströme unmittelbar vor der exo-S-Mecamylaminapplikation werden von Messungen der Peakantwort auf das Arzneimittel abgezogen. Sämtliche Arzneimittelapplikationen werden durch eine wenigstens 5-minütige Waschperiode getrennt, länger falls es eine fortdauernde Arzneimittelwirkung gibt. Bei Beginn der Aufnahme erhalten sämtliche Oocyten zwei anfängliche Kontrollapplikationen von ACh. Die zweite Applikation von Kontroll-ACh minimiert die Wirkungen des Herunterlaufens, welche gelegentlich nach einer anfänglichen ACh-Antwort vorkommen. Die zweite Applikation von ACh wird auch verwendet, um für das Niveau der Kanalexpression in jeder Oocyte zu normalisieren. Um die restlichen inhibitorischen Wirkungen zu bestimmen, folgt auf die Applikation von ACh mit Inhibitor oder Inhibitor alleine eine weitere Appli-

kation von ACh alleine und wird verglichen mit der Präapplikations-Kontroll-ACh-Antwort.

[0077] Für jeden Rezeptorsubtyp wird eine Kontroll-ACh-Konzentration ausgewählt, die ausreichend ist, die Rezeptoren zu einem Maß zu stimulieren, welches einen ziemlich hohen Wert von p_{open} an dem Peak der Antwort darstellt, während das Herunterlaufen von nachfolgenden ACh-Applikationen minimiert wird. Solche Bedingungen sind adäquat, um eine maximale Inhibition zu erzielen. Die Kontroll-ACh-Konzentration für α_3 -enthaltende Rezeptoren beträgt typischerweise ungefähr 100 µM und für $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren 10 µM, da höhere ACh-Konzentrationen die maximal erhältliche Antwort inhibieren.

[0078] Für Experimente, die die Spannungsabhängigkeit der Arzneimittelinhibition bewerten, werden Oocyten anfänglich bei einem Haltepotential von –50 mV spannungsgeklemmt und eine Kontrollapplikation von ACh alleine wird zugeführt. Eine zweite Kontrollantwort wird dann bei dem ausersehenen Testpotential erhalten. Das Haltepotential wird bei der ausersehenen Spannung für die Co-Applikation von ACh mit exo-S-Mecamylamin gehalten. Restliche Inhibition wird mit einer anschließenden Applikation von ACh alleine bei dem Testpotential nach einer 5-minütigen Waschperiode bewertet.

[0079] Für Oocyten mit den $\alpha_3\beta_4$ -Rezeptoren hatten racemisches und exo-S-Mecamylamin ähnlich normalisierte Dosisantwortkurven und IC50-Werte, von welchen abgeleitet werden kann, dass exo-R-Mecamylamin auch ähnlich sein würde. Die racemischen und exo-S-Mecamylamin-Dosis-Antwort-Kurven bei einer 5-minütigen Waschung waren jedoch unterschiedlich, wobei exo-S-Mecamylamin eine höhere Antwort bei den meisten Dosierungen auslöste. Dies legt nahe, dass exo-S-Mecamylamin eine weniger fortdauernde Hemmung des Rezeptors hat und dass das R-Enantiomer für eine längere Aktivität bei diesem wichtigen peripheren Rezeptor verantwortlich ist. Der IC50-Wert für das S-Enantiomer war annähernd doppelt so hoch wie jener des Racemats.

[0080] Wenn zuvor ausgesetzte Oocyten mit dem $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptor gewaschen wurden, es ihnen erlaubt wurde, sich zu erholen und sie mit racemischem Mecamylamin behandelt wurden, gab es eine biphasische Kurve, was auch eine biphasische Dissoziation des Racemats für diesen Rezeptor nahe legt. Ungefähr 50 % der Inhibition ist in 7–8 Minuten vergangen und die verbleibenden 50 % brauchen viel länger, geschätzt 5–10 Mal so lang. Exo-R-Mecamylamin-Hydrochlorid kann eine sehr lange Halbwertszeit bei diesem wichtigen zentralnervösen Systemrezeptor haben.

[0081] Zusammenfassend zeigen diese Experimente wichtige pharmakologische Unterschiede in den

Wirkungen von exo-R-Mecamylamin und exo-S-Mecamylamin. Diese Isomere sind wirksam bei der Behandlung der folgenden Indikationen (sind jedoch nicht darauf beschränkt): Tourette-Syndrom, Stimmungsstörungen (z. B. Bipolarstörung und Depression), Angststörungen, Tremor, Alkoholismus, Opiat- und Amphetaminabhängigkeit, Anfallsstörungen und nikotinansprechende Störungen (z. B. Schizophrenie, Parkinson'sche Erkrankung und Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung), Missbrauchssubstanzen wie Kokain und Alkohol. Diese Entdeckung zeigt, dass beide Isomere als potente Nikotinantagonisten wirken, während die üblichen Nebenwirkungen, die mit der racemischen Mischung von Mecamylamin-Hydrochlorid verbunden sind, vermieden werden.

Andere Verwendungen

[0082] Kürzliche Berichte legen nahe, dass Nikotin die Symptome von Schizophrenie (Adler L. E. et al., Am J Psychiatry 150: 1856–1861, 1993), Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHD) (Levin E. D. et al., Psychopharmacology 123: 55–62, 1995) und Depression (Salin-Pascual R. J. et al., Psychopharmacology 121 (4): 476–479, 1995) reduziert. Während allgemein angenommen wird, dass nAChr-Aktivierung verantwortlich ist für die therapeutischen Wirkungen von Nikotin bei diesen „auf Nikotin ansprechenden“ Störungen (Decker M. W. et al., Life Sci, 56: 545–570, 1995), ist es klar, dass Nikotin, wie viele andere Arzneimittel, komplexe neuropharmakologische Wirkungen hat. Folglich könnte vielen Personen mit solchen auf Nikotin ansprechenden Störungen mit einem nAChr-Blocker geholfen werden, der hierin offenbart wurde mit dem Beispiel von Mecamylamin, ein nAChr-Blocker, der die Symptome bei den auf Nikotin ansprechenden Störungen TS und ADHD reduzierte.

[0083] Schizophrenie, eine psychiatrische Störung, die in der Theorie hyperdopaminerigen Tonus involviert, wird oftmals mit Neuroleptika behandelt; aber es gibt nun Spekulationen, dass sie eine auf Nikotin ansprechende Störung ist. Zum Beispiel zeigten Überblicke über Schizophreniepatienten Rauchraten zwischen 74 % und 92 %, im Vergleich mit 35 % bis 54 % für sämtliche Psychiatriepatienten und 30 % bis 35 % für die allgemeine Bevölkerung. Es wurde spekuliert, dass Zigarettenrauchen die zugrunde liegende Psychopathologie durch Erhöhen der Konzentration und Reduzieren der Angst vor Übererregung verbessern könnte (Gopalswamy A. K., Morgan R., Br J Psychiatry, 149: 523, 1986). Zusätzlich könnte Nikotin eine gewisse Rolle spielen beim Reduzieren der kognitiven Defizite im Zusammenhang mit Schizophrenie und neuroleptischer Behandlung. Vom Zigarettenrauchen wurde gefunden, dass es sensorische Filterprozessdefizite bei Schizophreniepatienten normalisiert (Adler L. E. et al., Am J Psychiatry

150: 1856–1861, 1993) und eine jüngere Studie fand heraus, dass Nikotin transdermal gewisse der kognitiven Nebenwirkungen von antipsychotischer Standardmedikation umkehrte und die kognitive Erscheinung allgemein für Schizophreniepatienten verbesserte (Levin E. D. et al., Psychopharmacology 123: 55–63, 1996). Falls, wie wir nun hypothetisieren, jene Nikotinapplikation tatsächlich eine ähnliche Wirkung wie ein nAChr-Blocker haben könnte, dann ist es möglich, dass ein nAChr-Blocker wie Mecamylaminsomer auch die nachteiligen kognitiven Effekte der antipsychotischen Medikation umkehren und die kognitiven Erscheinungen von Schizophreniepatienten verbessern würde. Weiterhin kann, da Nikotin die therapeutischen Wirkungen von Neuroleptika in TS potenziert (McConville B. J. et al., Biological Psychiatry 31: 832–840, 1992), die Verwendung von Mecamylamin als ein Begleitmittel bei Neuroleptika in „auf Neuroleptika ansprechenden“ Störungen wie Schizophrenie und Chorea Huntington für die Reduktion der Neuroleptikadosis sorgen, wodurch die Nebenwirkungen des Neuroleptikums reduziert werden, ohne seine therapeutischen Wirkungen zu reduzieren.

[0084] Kokainverwendung ist ein zunehmend übliches Problem in den Vereinigten Staaten, mit Schätzungen von lebenslangen Verwendungsprävalenzraten von 2,5 % und gegenwärtigen Prävalenzraten des Kokainmissbrauchs oder Abhängigkeitsraten von ungefähr 1 % (Regier et al., 1990). Es gibt keine bekannten effektiven Behandlungen neben der teuren personalintensiven Überwachung und Beratungsprogrammen.

[0085] Viele Schizophrenie- und deprimierte Patienten haben auch ein hohes Vorkommen von Kokainverwendung; Raten werden geschätzt auf 40–50 % (Shaner et al., 1995). Von den Kokainmissbrauchern wurde geschätzt, dass so viel wie 75 % auch von Nikotin (Budney et al., 1993) abhängig sind, im Gegensatz zu einer Rauchrate von 22 % bei Kontrollen.

[0086] Tierergebnisse im Hinblick auf Kokain, Nikotin und Mecamylamin sind fragwürdig. Auf der einen Seite binden Kokain und seine Analoga Kälberhirn mit mäßiger Affinität an die nicht-kompetitive Ionenkanalstelle des hochaffinen nAChR, der Stelle der Wirkung von Mecamylamin (Lerner-Marmorosh N., Carroll F. I. und Abood L. G., Life Sciences 56 (3): 67–70, 1995). Kokain war mäßig wirksam beim Antagonisieren der Verhaltenswirkungen von Nikotin. In Mäusen jedoch waren die systemische Applikation von Mecamylamin (1 mg/kg) und Dihydro-beta-erythroidin (2 mg/kg) – nikotinische Antagonisten – und Atropin (2 mg/kg) – ein muskarinischer Antagonist – gegen durch Psychostimulanten induzierte Stereotypie in naiven Tieren unwirksam. Alle drei Arzneimittel waren unwirksam gegen entweder die Induktion oder Expression von Kokainsensitivierung. Karler, Brain Res 1996 (Jul 1) 725 (2): 192–8. Spealman und Gold-

berg testeten die Wirkung für Mecamylamin auf das planmäßig kontrollierte Verhalten durch intravenöse Injektionen von Nikotin und Kokain in Totenkopfäffchen. *J Pharm Exp Therap* 223: 406–06, 1982. Die Verabreichung von Mecamylamin vor der experimentellen Sitzung, brachte das Ansprechen dazu, aufrechterhalten durch Nikotin, jedoch nicht durch Kokain, innerhalb die Salzlösungskontrollspiegel zu fallen. Nichtsdestotrotz, basierend auf den obigen Erfahrungen mit Mecamylamin bei Tourette-Syndrom, Bipolarpatienten und Patienten mit schizophrenieähnlichen Symptomen, ist es wahrscheinlich, dass kokainmissbrauchende Personen von der Behandlung mit Mecamylamin und anderen Nikotinantagonisten einen Nutzen ziehen würden.

[0087] Die Behandlung von viralen Infektionen, besonders Herpes I und II, wurde erfolgreich unternommen mit den Ganglienblockiermitteln Tetraethylammonium oder Hexamethoniumionen (US-Patent Nr. 5,686,448). Da exo-S-Mecamylamin ganglionische Hemmwirkung hat, kann von ihm erwartet werden, dass es ähnlich wirksam ist gegen virale Infektionen.

[0088] Von Mecamylamin wurde gezeigt, dass es Organophosphatvergiftungstoxizität reduziert. Zum Beispiel starben, wenn Ratten mit 8 mg/kg DFP (ein Organophosphat) dosiert worden sind, alle innerhalb von 5 Stunden. 3 von 4 Ratten, die Mecamylamin bei 30 mg/kg und die letale Dosis von DFP erhielten, überlebten über 5 Stunden hinaus. Ratten, die eine Kombination von Mecamylamin und 2-PAM und dann die letale Dosis von DFP erhielten, überlebten alle. Es wäre günstig, die Mecamylamindosis durch Applikation von nur dem effektiven Isomer zu erniedrigen.

[0089] Alpha₄-, jedoch nicht alpha₃- und alpha₇-Nikotinacetylcholinrezeptoruntereinheiten werden von dem temporalen Kortex bei der Alzheimer'schen Erkrankung verloren. Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren, die mit tritiummarkierten Agonisten markiert werden, werden in dem zerebralen Kortex bei der Alzheimer'schen Erkrankung (AD) reduziert. Autopsiegewebe aus dem temporalen Kortex von 14 AD-Fällen und 15 altersangepassten Kontrollpatienten wurden unter Verwendung von Immunblotting mit Antikörpern gegen rekombinante Peptide, spezifisch für alpha₃-, alpha₄- und alpha₇-Untereinheiten, in Verbindung mit [³H]Epibatidinbindung verglichen. Antikörper gegen alpha₃, alpha₄ und alpha₇, erzeugten eine Hauptbande auf Westernblots bei 59,51 bzw. 57 kDa. [³H]Epibatidinbindung und alpha₄-ähnliche Immunreaktivität (unter Verwendung von Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne und cytoplasmatische Schleife der alpha₄-Untereinheit) waren in AD-Fällen im Vergleich mit Kontrollpatienten ($p < 0,02$) und mit einer Untergruppe von Kontrollpatienten ($n = 9$) für die früheren zwei Parameter reduziert, die vor dem Tod nicht

rauchten ($p < 0,05$). [³H]Epibatidinbindung und cytoplasmatische alpha₄-ähnliche Immunreaktivität waren signifikant erhöht in einer Untergruppe an Kontrollpatienten ($n = 4$), die vor dem Tod geraucht hatten ($p < 0,05$). Es gab keine signifikanten Änderungen in alpha₃- oder alpha₇-ähnlicher Immunreaktivität im Zusammenhang mit AD oder Tabakverwendung. Die selektive Verwicklung von alpha₄ hat Folgen für das Verstehen der Rolle von nikotinischen Rezeptoren bei AD und möglichen therapeutischen Zielen (Martin-Ruiz C. M. et al. *Neurochem* 1999 Oktober; 73 (4): 1635–40).

[0090] Von der vorangegangenen Beschreibung und den Beispielen ist beabsichtigt, dass sie die offenbare Erfindung nur erläutern, nicht beschränken.

Patentansprüche

1. Verwendung von exo-S-Mecamylamin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, im Wesentlichen frei von exo-R-Mecamylamin, bei der Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen im Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin das exo-S-Mecamylamin oder Salz in einer Menge von 0,5 mg bis 20 mg verwendet wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Medikament exo-S-Mecamylamin Hydrochlorid umfasst.
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3 worin das Medikament zur Verwendung bei oraler Verabreichung, intravenöser Verabreichung, in einer transdermalen Formulierung, einem transdermalen Pflaster, einer festen Zubereitung oder einer verzögert freisetzenden Formulierung angepasst ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, worin das Medikament für die Verwendung in einer verzögert freisetzenden Formulierung und in einer Tablette, Kapsel oder einer Gelkapsel angepasst ist.
6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin
 - (a) das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 95 Gew.-% und das exo-R-Mecamylamin weniger als 5 Gew.-% ausmacht;
 - (b) das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99 Gew.-% und das exo-R-Mecamylamin weniger als 1 Gew.-% ausmacht;
 - (c) das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99,5 Gew.-% und das exo-R-Mecamylamin weniger als 0,5 Gew.-% ausmacht; oder
 - (d) das im Wesentlichen reine exo-S-Mecamylamin mehr als 99,7 Gew.-% und das exo-R-Mecamylamin weniger als 0,3 Gew.-% ausmacht.

7. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin die neuropsychiatrische Störung eine manisch depressive Psychose, Depression, eine Angstneurose, Schizophrenie, eine Krampfanfall auslösende Störung, die Parkinsonsche Erkrankung, das hyperkinetische Syndrom des Kindesalters (ADS), das Tourette-Syndrom, eine obsessiv-kompulsive Reaktion, die Hämichystonie, die Corea-Huntingdon, eine Kokainabhängigkeit, eine Alkoholabhängigkeit, eine Amphetaminabhängigkeit oder eine Opiatabhängigkeit ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, worin das Medikament an die intravenöse, transdermale, intrathekale, orale Verabreichung oder an die Verabreichung mittels Bolusinjektion angepasst ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, worin das Medikament für die Verabreichung 1 bis 4 mal täglich geeignet ist.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

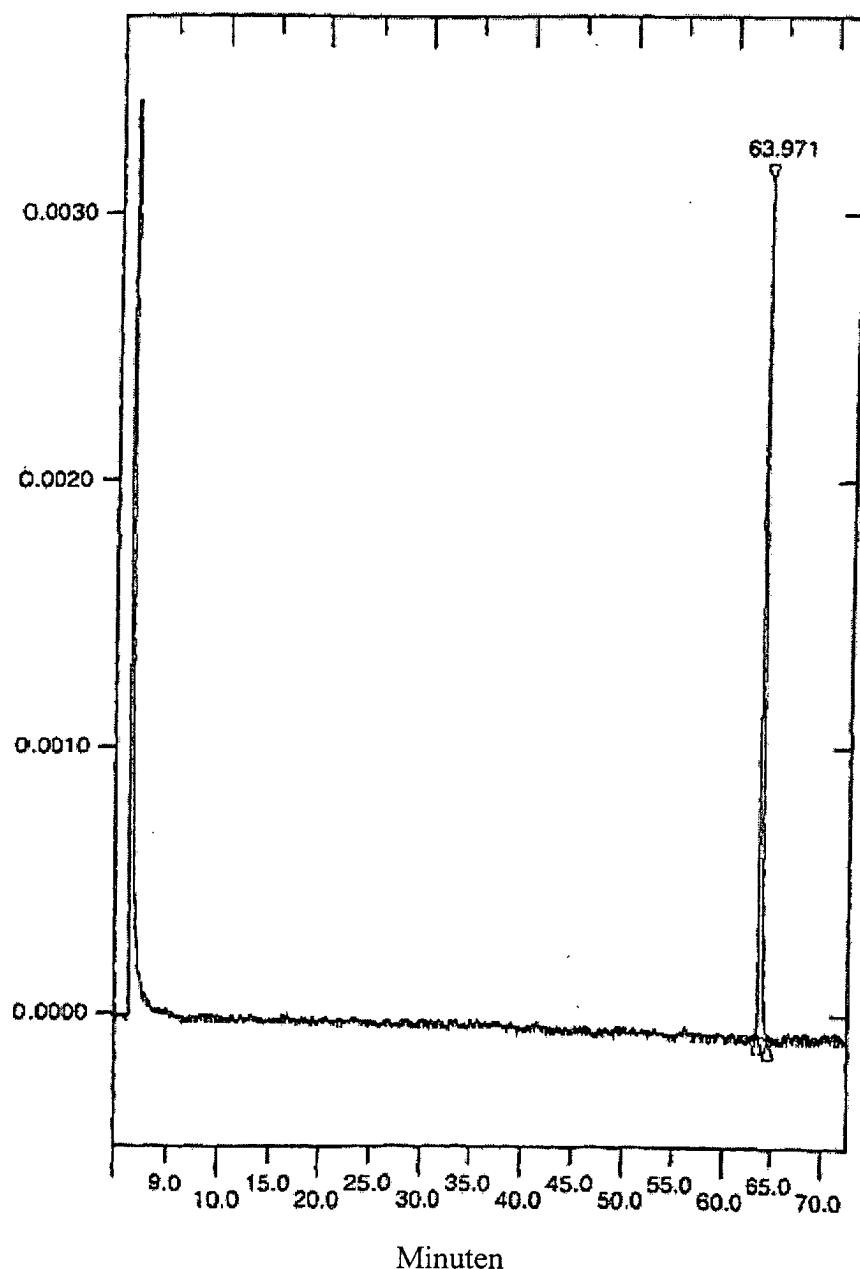
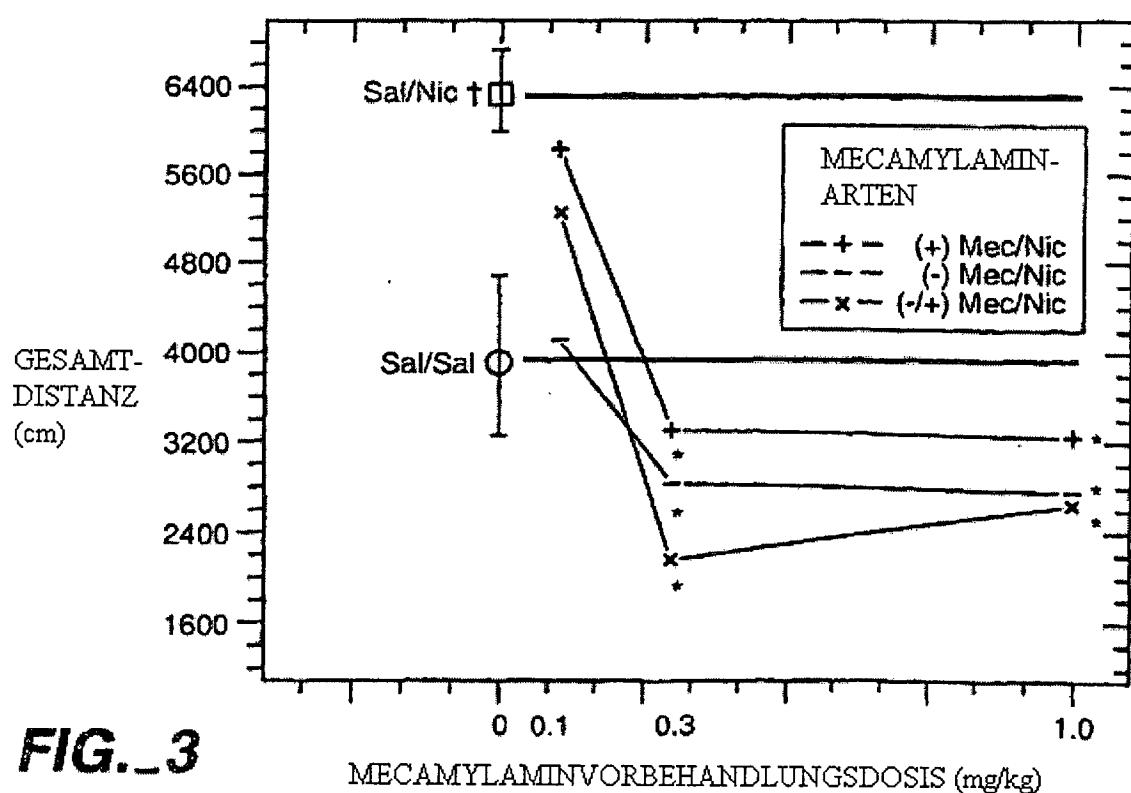
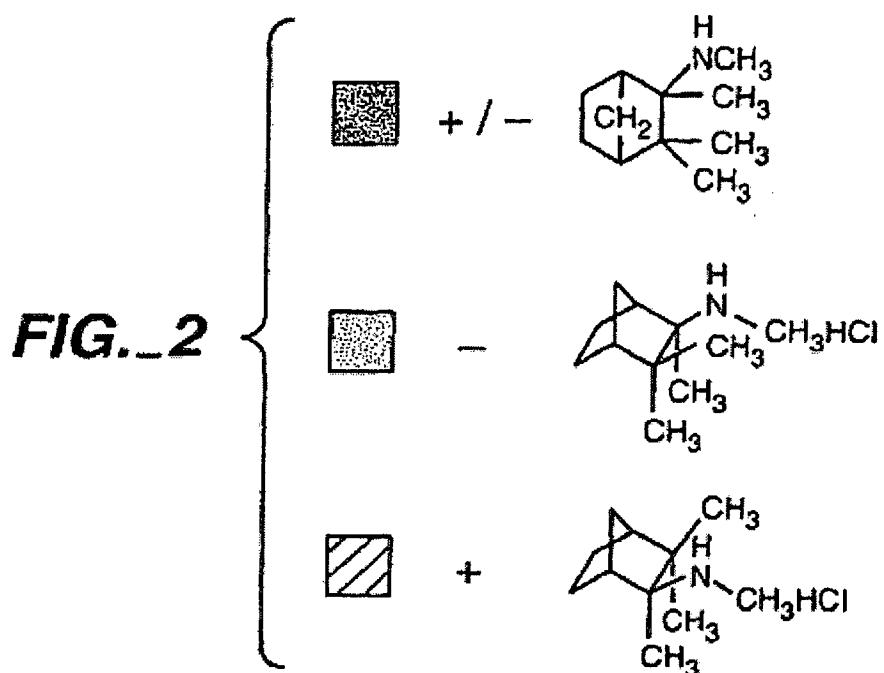


FIG. 1



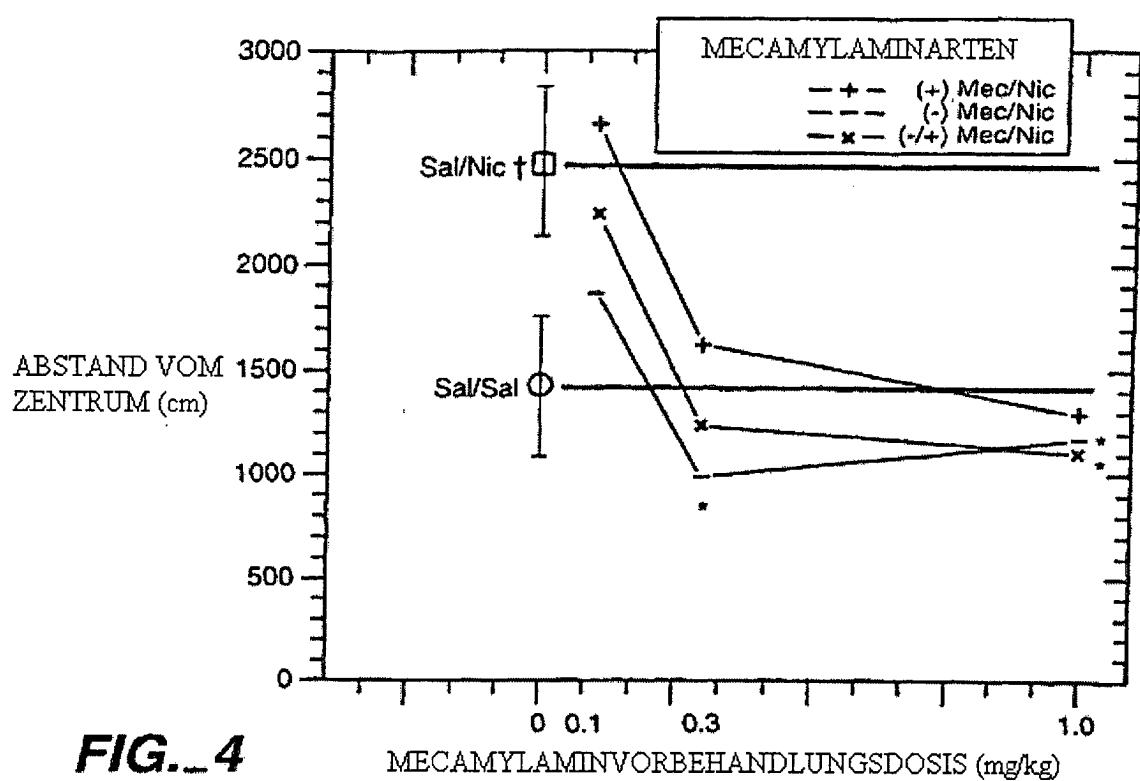
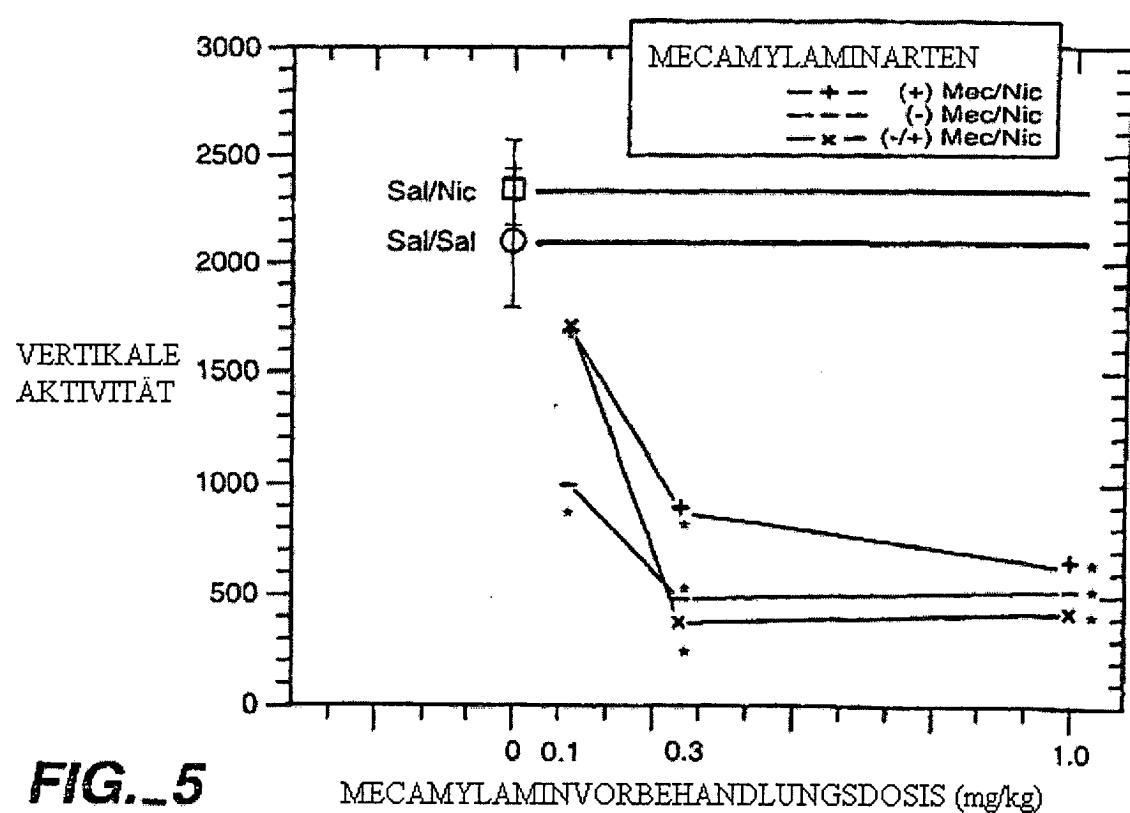


FIG. 4



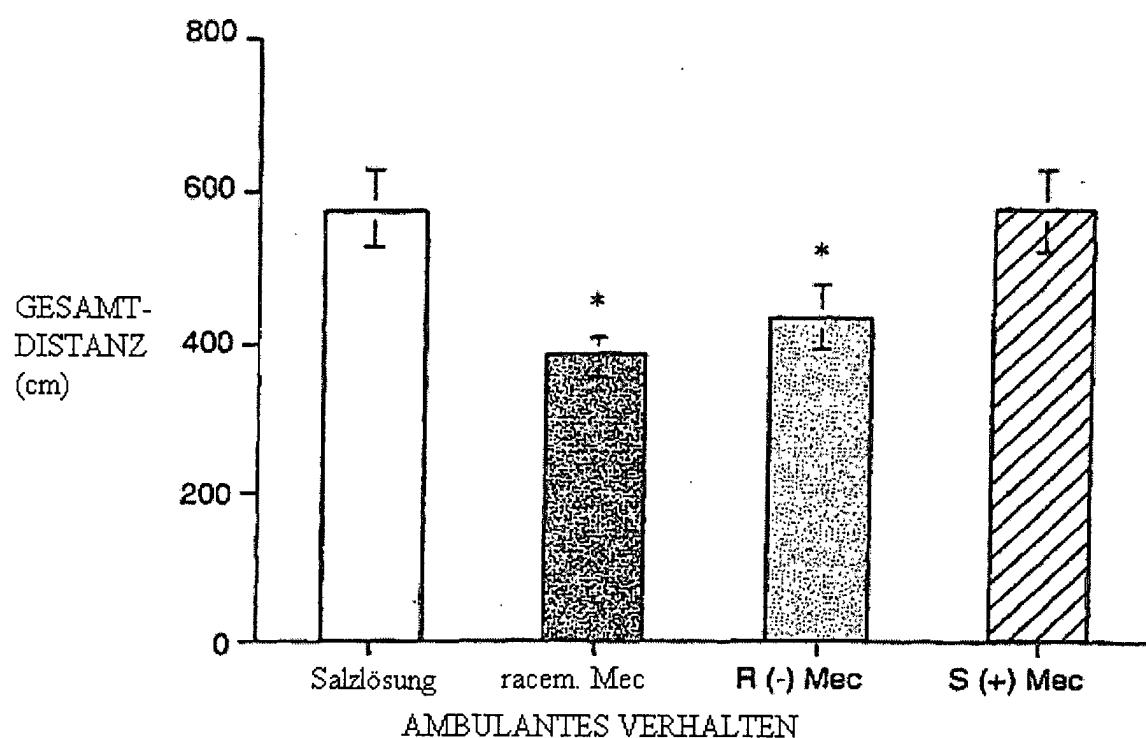


FIG._6

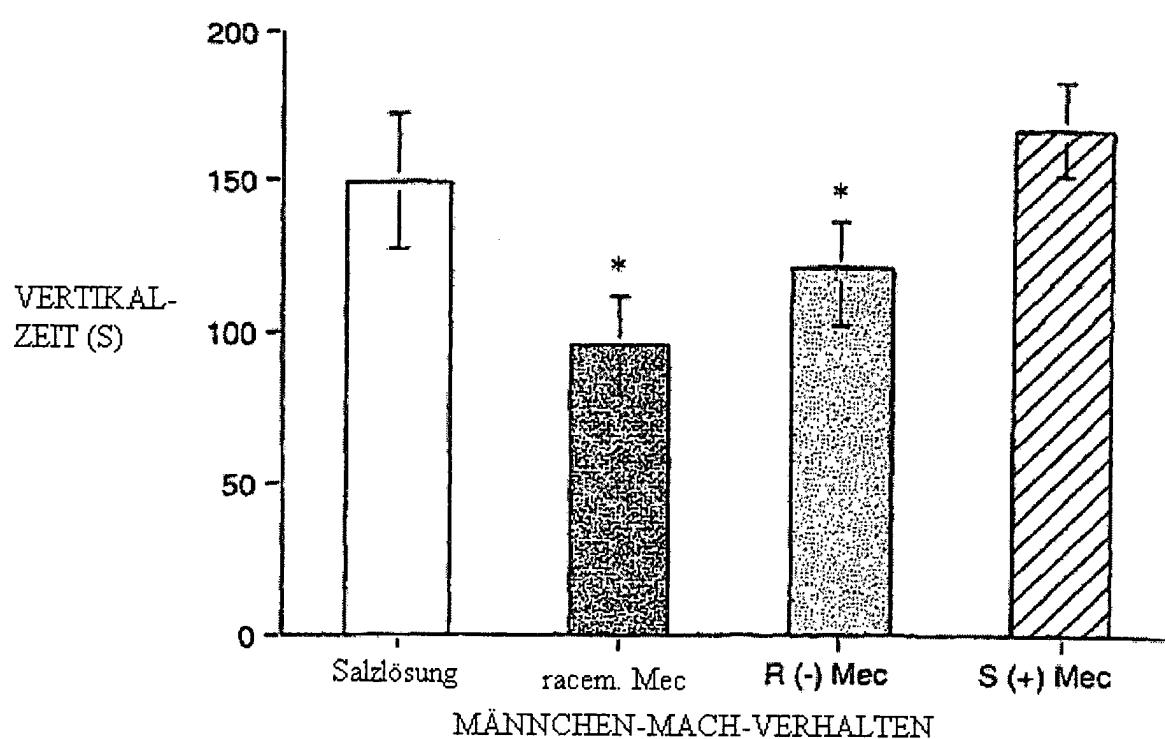


FIG._7

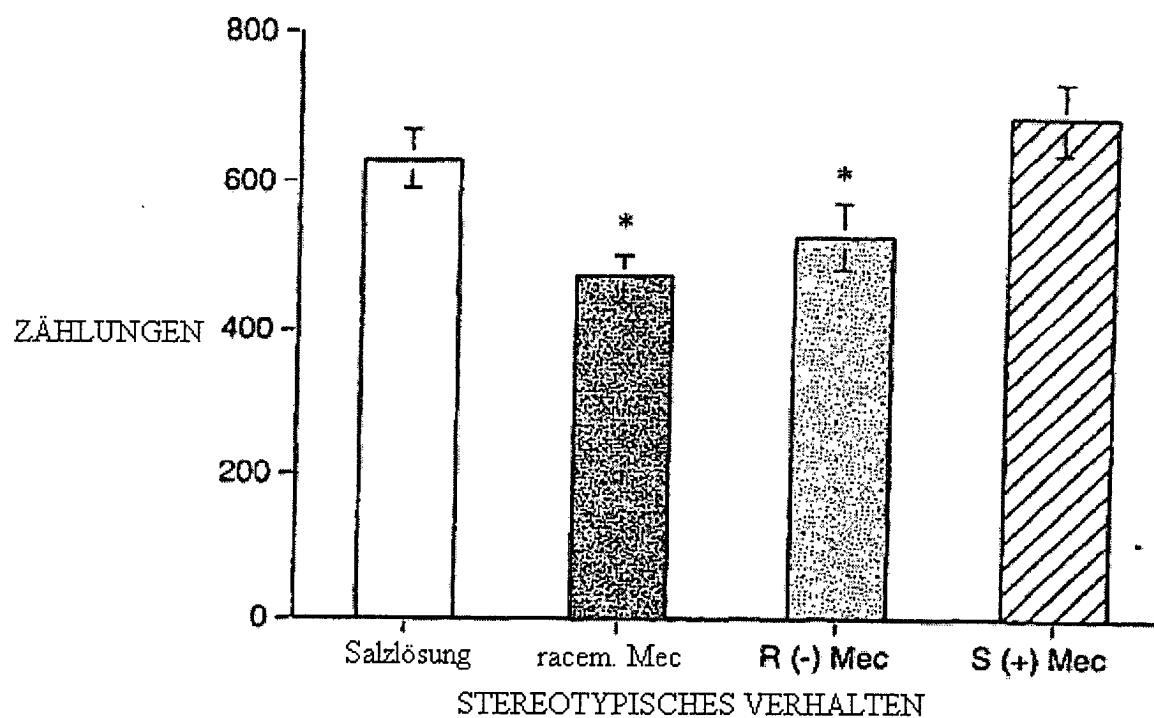
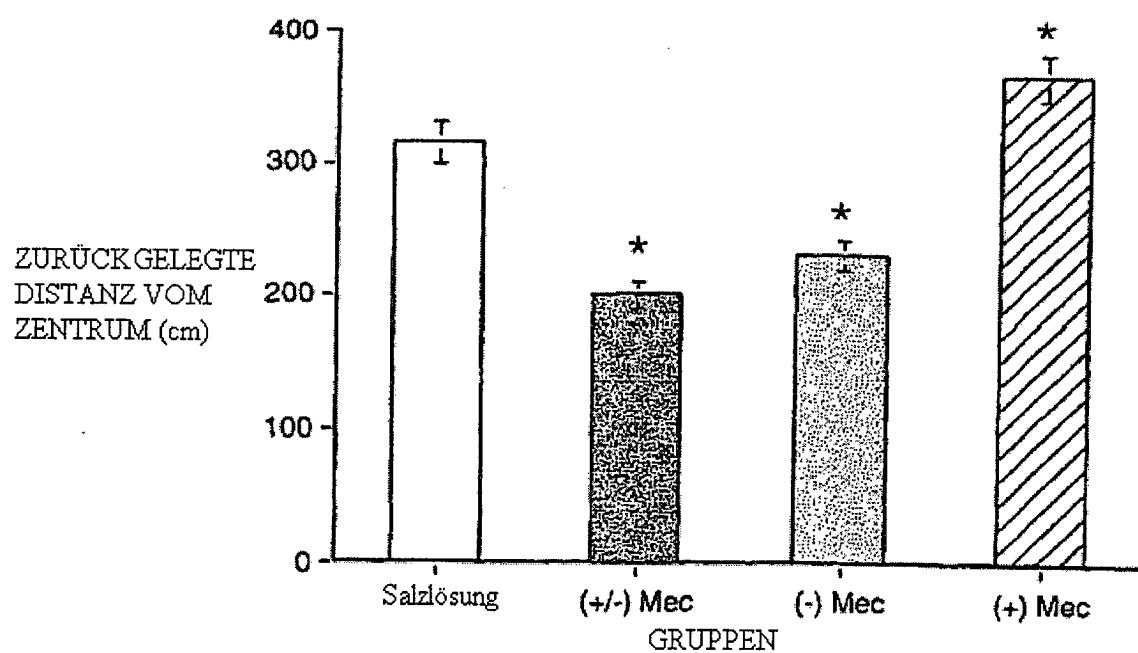
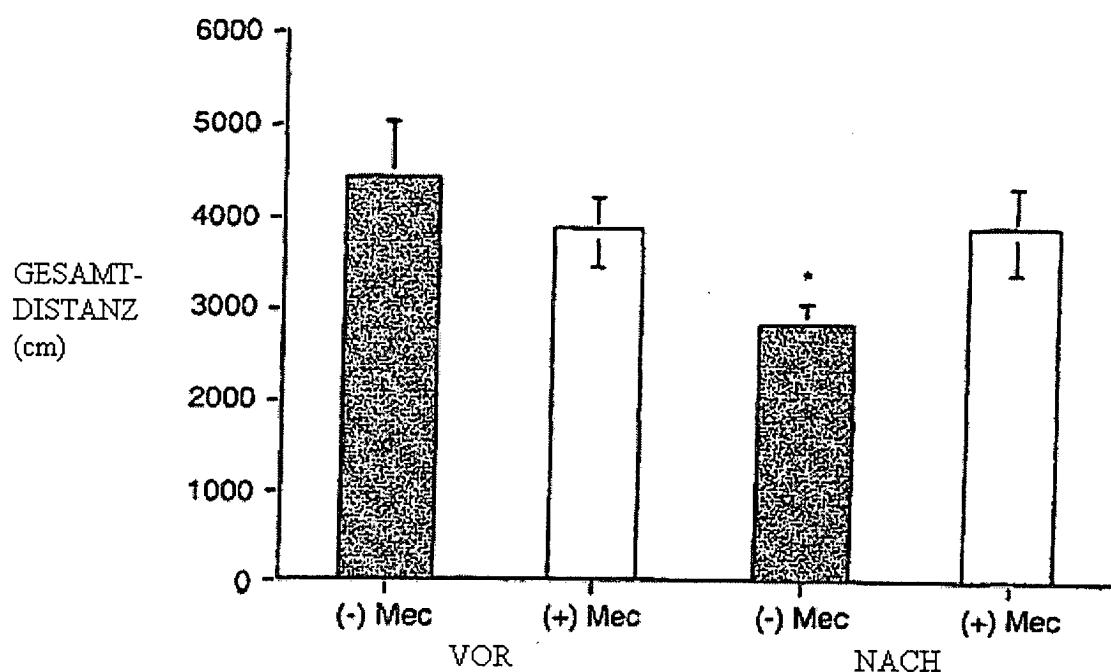


FIG._8



Mittlere zurückgelegte Distanz vom Zentrum nach Injektion;
 * $p < 0,05$; Behandlung gegen Salzlösungskontrolle

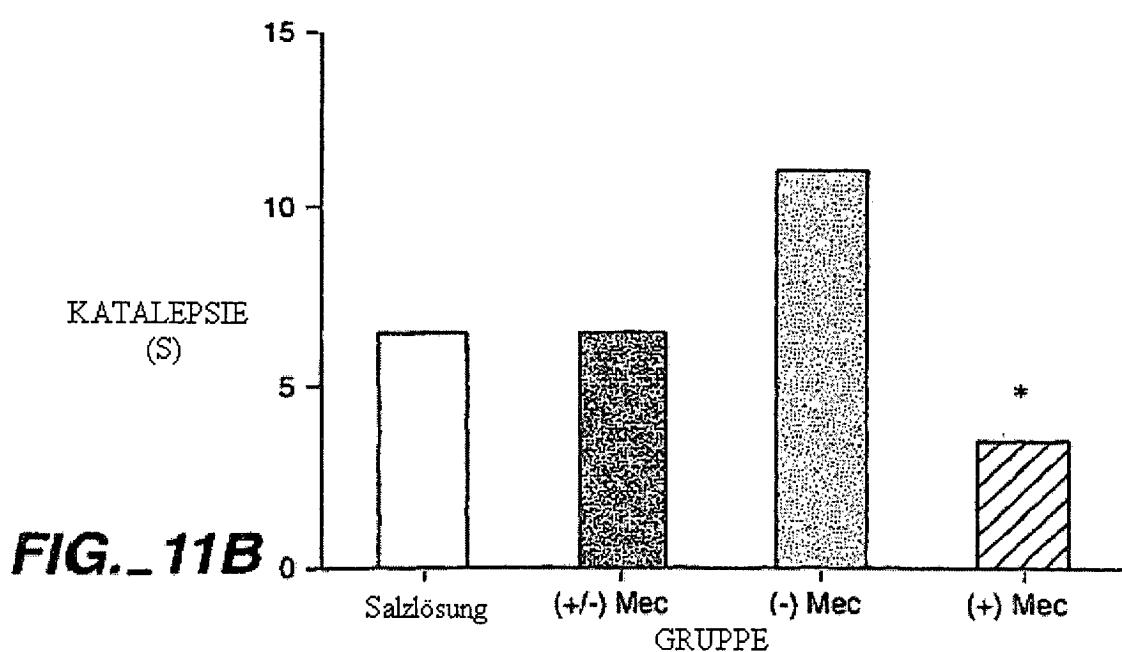
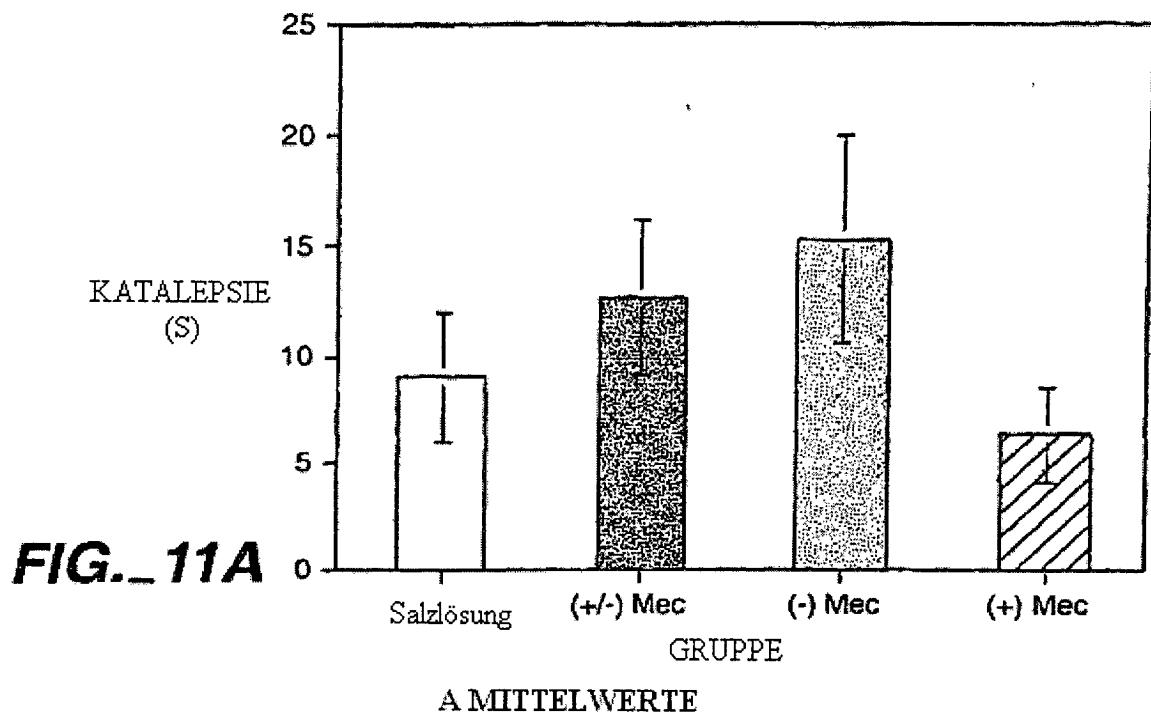
FIG._9



Lokomotorische Antwort auf Nikotin alleine 24 Stunden vor und 24 Stunden nach einer 2-Tages-Behandlung mit Mecamylamin/Nikotin-Kombination;

* p<0,01, vor gegen nach, gepaarter 2-seitiger t-Test

FIG._10



* p<0,02, Mann-Wittney-U, (-)M gegen (+)M

WIRKUNGEN VON MECAMYLAMINISOMEREN UND DES RACEMATS AUF
HALOPERIDOLINDUZIERTE KATALEPSIE