



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 20 325 T2 2008.01.17

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 621 198 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 20 325.2

(96) Europäisches Aktenzeichen: 05 023 971.4

(96) Europäischer Anmeldetag: 29.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.02.2006

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 23.05.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 17.01.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
770210 29.01.2001 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:
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:

Uwahodo, Yasufumi, Tokushima-shi, Tokushima
771-1151, JP; Jordan, Shaun, Maryland, MD21704,
US; Kikuchi, Tetsuro, Tokushima-shi, Tokushima
771-0104, JP; Tottori, Katsura, Itano-gun,
Tokushima 771-1345, JP; Hirose, Tsuyoshi,
Tokushima-shi, Tokushima 770-0021, JP

(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: Substituierte Carbostyrylderivate als 5-HT1A-Subtyp Agonisten

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

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von spezifischen Carbostyryl-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von spezifischen Störungen des zentralen Nervensystems, die mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Subtyp assoziiert sind.

Stand der Technik

[0002] Das US-Patent Nr. 5,006,528, das europäische Patent Nr. 367,141 und die japanische Offenlegungsschrift Kokai 7-304 740 (1995) enthalten dieselbe chemische Strukturformel wie die Carbostyryl-Derivate in der vorliegenden Erfindung; und ihre pharmakologischen Eigenschaften sind günstige Arzneimittelbehandlungen bei Schizophrenie.

[0003] Carbostyryl-Verbindungen, wie die, die in der japanischen Offenlegungsschrift Kokai 9-301 867 (1997) offenbart sind, sind für die Behandlung von Angstzuständen verwendbar.

[0004] Die Carbostyryl-Derivate, die im europäischen Patent Nr. 226 441 offenbart sind, haben die Gattung der Carbostyryl-Derivate in der vorliegenden Erfindung und sind für die Behandlung von Hypoxie nützlich.

[0005] Zusätzlich zu den obigen haben auch die Carbostyryl-Derivate, die im US-Patent Nr. 4,734,416, im kanadischen Patent Nr. 1,117,110, im GB-Patent Nr. 2,017,701, in den deutschen Patenten 2,911,108, 1,912,105 und 2,953,723, den japanischen Offenlegungsschriften Nrn. 54-130,587 (1979), 55-127,371 (1980) und 62-149,664 (1987) offenbart sind, die Gattung der Carbostyryl-Derivate der vorliegenden Erfindung und sie haben antihistaminische Aktivitäten und Zentralnerven-kontrollierende Aktivitäten.

[0006] Es wird berichtet, daß Aripiprazol (7-[4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, auch bekannt als OPC-14597, BMS-337,039 und OPS-31) mit hoher Affinität an Dopamin-D₂-Rezeptoren und mit moderater Affinität an Dopamin D₃- und 5-HT₇-Rezeptoren bindet (Masashi Sasa et al., CNS Drug Reviews, Bd. 3, Nr. 1, S. 24-33).

[0007] Außerdem wird berichtet, daß Aripiprazol präsynaptische dopaminerige Autorezeptor-Agonistaktivität, postsynaptische D₂-Rezeptor-Antagonistaktivität und D₂-Rezeptor-Partialagonistaktivität besitzt (T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Hirose, T. Miwa, Y. Oshiro und S. Morita: J. Pharmacol. Exp. Ther., Bd. 274, S. 329 (1995); T. Inoue, M. Domae, K. Yamada und T. Furukawa: J. Pharmacol. Exp. Ther., Bd. 277, S. 137, (1996)).

[0008] Allerdings wurde nicht berichtet, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung Agonistenaktivität beim 5-HT_{1A}-Rezeptorsubtyp haben.

[0009] Es wurde beschrieben, daß therapeutische Interventionen unter Verwendung von 5-HT_{1A}-Rezeptor-liganden nützliche Arzneimittelbehandlungen für Alkoholmißbrauch sein können (Mark Kleven et al., European Journal of Pharmacology, Bd. 281 (1995), S. 219-228).

[0010] Es wurde auch beschrieben, daß 5-HT_{1A}-Agonisten-Arzneimittel für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen, die mit neuronaler Degeneration verbunden sind, welche aus ischämischen Events bei Säugern resultiert, nützlich sein können (US-Patent Nr. 5,162,375).

[0011] Es wurde auch beschrieben, daß 5-HT_{1A}-Rezeptor-Hypersensitivität die biologische Basis für die erhöhte Häufigkeit von Migräneattacken bei streßreichen und Angstzuständen sein könnte (Massimo Leone et al., Neuro Report, Bd. 9, S. 2605-2608 (1998)).

[0012] Kürzlich wurde berichtet, daß (-)-(R)-2-[4-[[3,4-Dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)methyl]amino]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidmonohydrochlorid (BAY-3702), ein 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist, neuroprotektive, anxiolytische und Antidepressivum-artige Wirkungen in Tiermodellen hat (Jean De Vry et al., European Journal of Pharmacology, Bd. 357 (1998), S. 1-8).

[0013] Es wurde auch berichtet, daß 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten antiemetische Mittel mit breitem Spektrum

zu sein scheinen (Mary C. Wolff et al., European Journal of Pharmacology, Bd. 340 (1997), S. 217-220; A.B. Alfieri et al., British Journal of Cancer (1995), Bd. 72, S. 1013-1015; Mary C. Wolff et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1995, Bd. 52, Nr. 3, S. 571-575; James B. Lucot, European Journal of Pharmacology, 1997, Bd. 253, S. 53-60).

[0014] Serotonin spielt bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Störungen, einschließlich Alzheimer-Krankheit, Depression, Nausea und Erbrechen, Eßstörungen und Migräne eine Rolle (siehe Rasmussen et al., "Chapter 1, Recent Progress in Serotonin 5HT_{1A} Receptor Modulators", in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Bd. 30, Abschnitt I, S. 1-9, 1995, Academic Press, Inc.). WO 00/16777 offenbart, daß ein 5HT_{1A}-Rezeptor-Agonist, Buspiron, bei der Behandlung einer Vielzahl von Symptomen, die mit ADHD assoziiert sind, wirksam ist, und daß eine kombinierte Verwendung eines D2-Rezeptoragonisten und 5-HT_{1A}-Agonisten wirksame Behandlungen für ADHD und Parkinson-Erkrankung liefert.

[0015] 5HT_{1A}-Agonisten sind in der Behandlung kognitiver Beeinträchtigung bzw. Wahrnehmungsbeeinträchtigung bei Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit oder seniler Demenz wirksam. US 5,824,680 offenbart, daß ein 5-HT_{1A}-Agonist, Ipsapiron, bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit wirksam ist, indem das Gedächtnis verbessert wird. US 4,687,772 beschreibt, daß ein 5-HT_{1A}-Partialagonist, Buspiron, zur Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses bei Patienten, die einer Behandlung bedürfen, einsetzbar ist. WO 93/04681 offenbart, daß eine Verwendung von 5-HT_{1A}-Partialagonisten zur Behandlung oder Prävention von kognitiven Störungen eingesetzt wurde, die mit Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit oder seniler Demenz assoziiert sind.

[0016] 5-HT_{1A}-Agonisten sind auch in der Behandlung von Depression wirksam. US 4,771,053 beschreibt, daß ein 5-HT_{1A}-Rezeptorpartialagonist, Gepiron, bei der Linderung von bestimmten primären depressiven Störungen, zum Beispiel schwerer Depression, endogener Depression, typischer Depression mit Schwermüdigkeit und atypischer Depression einsetzbar ist. WO 01/52855 offenbart, daß die kombinierte Verwendung des 5-HT_{1A}-Rezeptorpartialagonisten Gepiron mit einem Antidepressivum wirksam Depression behandeln kann.

[0017] Der 5-HT_{1A}-Rezeptorpartialagonist Buspiron lindert motorische Störungen, zum Beispiel neuroleptisch induzierten Parkinsonismus und extrapyramidalen Symptome. Diese Beobachtungen sind in US 4,438,119 offenbart. Darüber hinaus kehren 5-HT_{1A}-Agonisten neuroleptisch induzierte Katalepsie bei Nagern um, welche Bewegungsbeeinträchtigungen nachahmen, die bei einer Parkinson-Krankheit beobachtet werden (Mark J. Millan, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Bd. 295, S. 853-861). So kann Aripiprazol eingesetzt werden, um eine Psychose bei geriatrischen Patienten, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit oder seniler Demenz zu behandeln, da es starke partialagonistische Aktivitäten bei D₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren besitzt. Zusätzlich könnten diese Patienten infolge dieser Eigenschaften von Aripiprazol keine extrapyramidalen Symptome erfahren.

[0018] Bisher wird Schizophrenie so verstanden, daß sie durch Hyperaktivität im dopaminerigen System des Gehirns verursacht wird. Aus diesem Grund wurden einige Arzneimittel mit starker dopaminerigen Rezeptor-blockierender Aktivität entwickelt. Diese typischen antipsychotischen Arzneimittel bzw. Antipsychotika sind bei den Behandlungen auf die positiven Symptome von Schizophrenie, welche Halluzinationen, Wahnvorstellungen und dgl. umfassen, wirksam. Während des letzten Jahrzehnts wurde eine Vielzahl atypischer Antipsychotika bzw. atypischer antipsychotischer Arzneimittel entwickelt, die Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin umfassen. Diese Arzneimittel haben weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen und haben andere Aktivitäten zusätzlich zu ihren DA-Rezeptor-blockierenden Aktivitäten. Im Gegensatz zu typischen Antipsychotika, zum Beispiel Chlorpromazin, Haloperidol usw., wird beschrieben, daß atypische Antipsychotika wirksamer gegen die negativen Symptome und die kognitiven Beeinträchtigungen, die mit Schizophrenie verbunden sind, sind als typische Antipsychotika, und atypische Antipsychotika haben auch weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen (S. Miyamoto, G.E. Duncan, R.B. Mailman und J.A. Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Bd. 2, S. 25 (2000)). Obgleich atypische Antipsychotika eine geeignete Pharmakotherapie für Schizophrenie bereitstellen, sind jedoch bestimmte Patienten gegenüber den Antipsychotika-Therapien mit diesen Arzneimitteln resistent. Diese Patienten sprechen entweder nicht an oder können refraktär werden (d.h. können sich ängstlich, deprimiert fühlen oder kognitive Dysfunktion haben) als Reaktion auf die antipsychotische Therapie. Diese behandlungsresistenten Patienten stellen dahingehend ein Problem dar, wie ein Arzt eine geeignete Therapie bereitstellen kann.

[0019] Derzeit zeigt eine Reihe von behandlungsresistenten und behandlungsrefraktären Schizophreniepatienten Symptome, die auf eine Vielzahl von bekannten wirksamen Klassen und Dosen typischer oder atypischer antipsychotischer Arzneimittel bzw. Antipsychotika nicht adäquat reagieren. Darüber hinaus können die-

se Patienten auch hartnäckige Schizophreniepatienten oder chronische Schizophreniepatienten sein, die oft wiederholt in Krankenhäuser eingeliefert und entlassen werden (R.R. Conely und R.W. Buchanan: Schizophr. Bull., Bd. 23, S. 663 (1997)).

[0020] Symptome von Patienten, die behandlungsresistenten und behandlungsrefraktären Schizophreniepatienten entsprechend, involvieren nicht nur die positiven Symptome, sondern auch die negativen Symptome und Emotionsstörungen sowie kognitive Beeinträchtigungen (d.h. kognitive Dysfunktion oder kognitive Störungen). (K. Akiyama und S. Watanabe: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Band 3, S. 423 (2000)).

[0021] Kognitive Beeinträchtigung existiert getrennt von psychischen Symptomen bei einer schizophrenen Person. Eine medizinische Behandlung ist demnach ziemlich wichtig, da die kognitive Beeinträchtigung das sozial anpaßbare Verhalten dieser Personen stören kann (C. Hagger, P. Buckley, J.T. Kenny, L. Friedmann, D. Ubogy und H.Y. Meltzer: Biol. Psychiatry, Bd. 34, S. 702, (1993), T. Sharma und D. Mockler: J. Clin. Psychopharmacol., Bd. 18 (Erg. 1), S. 128 (1998)).

[0022] Derzeit ist Clozapin ein Antipsychotikum, das gegen behandlungsresistente Schizophrenie wirksam ist. Clozapin (vermarktet unter dem Namen Clozaril) wurde 1990 durch FDA für die Behandlung und Handhabung schwerkranker schizophrener Personen zugelassen, die auf eine Standard-Antipsychotikum-Therapie nicht adäquat ansprechen (M.W. Jann: Pharmacotherapy, Bd. 11, S. 179(1991)). Es wurde beschrieben, daß Clozapin gegen kognitive Beeinträchtigungen bei behandlungsresistenten schizophrenen Patienten wirksam ist (C. Hagger, P. Buckley, J.T. Kenny, L. Friedman, D. Ubogy und H.Y. Meltzer: Biol. Psychiatry, Bd. 34, S. 702 (1993); M.A. Lee, P.A. Thompson und H.Y. Meltzer: J. Clin. Psychiatry, Bd. 55 (Erg. B), S. 82 (1994); D.E.M. Fujii, I. Ahmed, M. Jokumsen und J.M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Bd. 9, S. 240 (1997)). Es wird zum Beispiel beschrieben, daß Clozapin kognitive Beeinträchtigungen bei der Aufmerksamkeit, Reaktionszeit, fließendem Sprechen usw. bei behandlungsresistenten schizophrenen Patienten verbessert (M.A. Lee, P.A. Thompson und H.Y. Meltzer: J. Clin. Psychiatry, Bd. 55 (Erg. B), S. 82 (1994)). Es wurde auch berichtet, daß Clozapin wirksame Verbesserungen bei kognitiven Beeinträchtigungen beim objektiven Beurteilungsmaßstab Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Full Scale (D.E.M. Fujii, I., Ahmed, M. Jokumsen und J.M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Bd. 9, S. 240 (1997)) liefert.

[0023] Es wurde bewiesen, daß der 5-HT_{1A}-Rezeptor eine Rolle bei der therapeutischen Wirksamkeit von Clozapin gegen behandlungsresistente und kognitive Beeinträchtigungen spielt. Diese Beziehung wurde durch ein Bindungsexperiment unter Verwendung der humanen 5-HT_{1A}-Rezeptoren gezeigt (S.L. Mason und G.P. Reynolds: Eur. J. Pharmacol., Bd. 221, S. 397 (1992)). Darüber hinaus wurde mit Fortschreiten der Molekularpharmakologie klar, daß 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Partialagonistaktivität eine wichtige Rolle bei kognitiven Beeinträchtigungen bzw. Wahrnehmungsbeeinträchtigungen spielt (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verrielle und M.J. Millan: Neuropharmacology, Bd. 35, S. 119 (1996)).

[0024] Zusätzlich wurde berichtet, daß die Zahl der 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen Cortex von chronisch schizophrenen Patienten, die als behandlungsresistent klassifiziert wurden, erhöht ist. Diese Beobachtung wurde durch einen kompensatorischen Prozeß erklärt, wonach die Manifestation von schweren Symptomen chronischer Schizophrenie das Resultat einer beeinträchtigten neuronalen Funktion ist, die durch hypofunktionelle 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelt wird (T. Hashimoto, N. Kitamura, Y. Kajimoto, Y. Shirai, O. Shirakawa, T. Mita, N. Nishino und C. Tanaka: Psychopharmacology, Bd. 112, S. 35 (1993)). Daher wird eine Verringerung der neuronalen Transmission, die durch 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelt wird, bei behandlungsresistenten schizophrenen Patienten erwartet. Demnach kann die klinische Wirksamkeit von Clozapin mit seiner Partialagonistaktivität auf die 5-HT_{1A}-Rezeptoren in Verbindung stehen (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verrielle und M.J. Millan: Neuropharmacology, Bd. 35, S. 119, (1996)). 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität kann mit den klinischen Wirkungen von Clozapin in Verbindung stehen, und die Hypothese wird durch eine Positronenemissionstomographie-Studie bei Primaten gestützt, die zeigte, daß Clozapin mit Gehirn-5-HT_{1A}-Rezeptoren bei einer therapeutisch wirksamen Dosis wechselwirkt (Y.H. Chou, C. Halldin und L. Farde: Int. J. Neuropsychopharmacol., Bd. 4 (Suppl. 3), S. S130 (2000)). Darüber hinaus verbesserte Tandospiron, das als selektiver 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist bekannt ist, kognitive Beeinträchtigungen bei chronisch schizophrenen Patienten (T. Sumiyoshi, M. Matsui, I. Yamashita, S. Nohara, T. Uehara, M. Kurschi und H.Y. Meltzer: J. Clin. Pharmacol., Bd. 20, S. 386 (2000)). Während bei Tierversuchen nicht alle Berichte immer nahelegen, daß 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität mit einer kognitiven Beeinträchtigung verbunden sein kann, verbessert jedoch 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin), das als selektiver 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist bekannt ist, Lern- und Gedächtnisbeeinträchtigungen, die durch Scopolamin, das als muscariner Rezeptorantagonist bekannt ist, induziert werden, was eine Beziehung zwischen 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität und Verbesserungen bei kognitiven Beeinträchtigungen nahelegt (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin: Eur. J. Neurosci., Bd. 10, S. 221 (1998);

A. Meneses und E. Hong: Neurobiol. Learn. Mem., Bd. 71, S. 207 (1999)).

[0025] Atypische Antipsychotika, zum Beispiel Risperidon und Olanzapin, kamen nach Clozapin auf den Markt, und es wird berichtet, daß diese Arzneimittel kognitive Beeinträchtigungen bei behandlungsresistenten schizophrenen Patienten verbessern (M.F. Green, B.D. Marshall, Jr., W.C.

[0026] Wirshing, D. Ames, S.R. Marder, S. McGurk, R.S. Kern und J. Mintz: Am. J. Psychiatry, Bd. 154, S. 799 (1997); G. Bondolifi, H. Dufour, M. Patris, J.P. May, U. Billeter, C.B. Eap und P. Baumann, für die Risperidon-Studiengruppe: Am. J. Psychiatry, Bd. 155, S. 499 (1998); A. Breier, S.H. Hamilton: Biol. Psychiatry, Bd. 45, S. 403 (1999)).

[0027] Im Gegensatz zu Berichten, daß Clozapin gegen behandlungsresistente Schizophrenie moderat wirksam sei, waren Risperidon und Olanzapin typische Antipsychotika in ihrer Wirksamkeit gegen behandlungsresistente Schizophrenie nicht konsistent überlegen. So binden Risperidon und Olanzapin mit niedrigerer Affinität an humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren (S. Miyamoto, G.E. Duncan, R.B. Mailman und J.A. Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Bd. 2, S. 25 (2000)) und so können diese Arzneimittel in klinisch wirksamen Dosen Aktivitäten durch humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren durchführen.

[0028] Daher geht man derzeit davon aus, daß Clozapin gegen behandlungsresistente Schizophrenie wirksam ist (D.W. Bradfor, M.H. Chakos, B.B. Sheitman, J.A. Lieberman: Psychiatry Annals, Bd. 28, S. 618 (1998); A. Inagaki: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Bd. 3, S. 787 (2000)).

[0029] Wie oben erläutert wurde, ist 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität zur Verbesserung von behandlungsresistenter Schizophrenie oder kognitiver Beeinträchtigung, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht wird, von Bedeutung. Clozapin ist gegen behandlungsresistente Schizophrenie wirksam, allerdings ist seine Verwendung infolge seiner schweren Nebenwirkung der Erzeugung von Agranulocytose begrenzt, was es notwendig macht, daß Patienten sich periodischen Bluttests unterziehen. Unter diesen Umständen besteht der ernsthafte Wunsch nach der Entwicklung eines sicheren Antipsychotikums mit starker Voll- oder Partial-Agonistaktivität auf 5-HT_{1A}-Rezeptoren.

[0030] Die Carbostyryl-Verbindung der vorliegenden Erfindung bindet mit hoher Affinität und zeigt starke Partialagonistaktivität auf die 5-HT_{1A}-Rezeptoren und hat höhere intrinsische Aktivität (etwa 68 %) im Vergleich zu der von Clozapin. Daher hat die Verbindung der vorliegenden Erfindung eine 5-HT_{1A}-Rezeptoragonistaktivität, die stärker ist als die Agonistaktivität von Clozapin. Somit kann die erfindungsgemäße Carbostyryl-Verbindung ein stärkeres und in hohem Maße sicheres Arzneimittel zur Heilung von kognitiven Beeinträchtigungen, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, kognitiven Beeinträchtigungen, die durch lange bestehende Schizophrenie verursacht werden, kognitiven Beeinträchtigungen, die durch chronische Schizophrenie und dgl. verursacht werden, darstellen, wenn man vergleiche mit anderen derzeit verfügbaren pharmakotherapeutischen Behandlungen anstellt. Das heißt, die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann sich als wirksame und sichere Arzneimitteltherapie für kognitive Beeinträchtigungen erweisen, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, für kognitive Beeinträchtigungen, die durch langandauernde Schizophrenie verursacht werden, für kognitive Beeinträchtigungen, die durch chronische Schizophrenie usw. verursacht werden, die auf derzeit verfügbare Antipsychotika, ausgewählt aus Chlorpromazin, Haloperidol, Sulpirid, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Pimozid, Zotepin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulpirid, nicht ansprechen.

[0031] Die Carbostyryl-Verbindung in der vorliegenden Erfindung kann insbesondere eine starke und hochsichere Arzneimitteltherapie gegen kognitive Beeinträchtigungen sein, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch langanhaltende Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch chronische Schizophrenie usw. verursacht werden, die sowohl auf ein bis drei typischen Antipsychotika, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorpromazin, Haloperidol und Perphenazin, als auch auf ein atypisches Antipsychotikum, das aus Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulpirid ausgewählt ist, nicht ansprechen.

[0032] Darüber hinaus kann die Verbindung in der vorliegenden Erfindung eine starke und hochsichere Arzneimitteltherapie gegen kognitive Beeinträchtigungen sein, welche durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch langanhaltende Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch chronische Schizophrenie usw. verursacht werden, die sowohl auf zwei typische Antipsychotika, ausgewählt aus Chlorpromazin, Haloperidol und Perphenazin, als auch ein atypisches Antipsychotikum, ausgewählt aus Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisul-

prid, nicht ansprechen.

[0033] Darüber hinaus kann die Verbindung in der vorliegenden Erfindung eine starke und hochsichere Arzneimitteltherapie gegen kognitive Beeinträchtigungen sein, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch unverbesserliche bzw. langanhaltende Schizophrenie verursacht werden, oder gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch chronische Schizophrenie verursacht werden, die sowohl auf ein bis zwei typische Antipsychotika, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorpromazin und Haloperidol, als auch ein atypisches Antipsychotikum, ausgewählt aus Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulprid, nicht ansprechen.

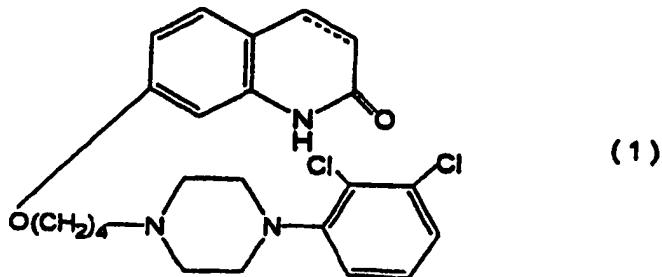
[0034] Darüber hinaus kann die Verbindung in der vorliegenden Erfindung eine starke und hochsichere Arzneimitteltherapie gegen kognitive Beeinträchtigungen sein, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht werden, gegen kognitive Beeinträchtigungen, die durch unverbesserliche bzw. langanhaltende Schizophrenie verursacht werden, oder gegen kognitive Beeinträchtigung, die durch chronische Schizophrenie verursacht wird, die sowohl auf typische Antipsychotika, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorpromazin und Haloperidol, als auch ein atypisches Antipsychotikum, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulprid, nicht ansprechen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0035] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Carbostyryl-Verbindung der Formel (1) gemäß Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten, der an einer Störung des zentralen Nervensystems, die mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Subtyp assoziiert ist, leidet, gemäß Anspruch 1, bereitgestellt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0036] Als die 5-HT_{1A}-Subtypagonist-Verbindung zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung werden Carbostyryl-Derivate, die durch die folgende Formel (1) dargestellt werden, verwendet:



worin die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Positionen im Carbostyrylgerüst eine Einfach- oder Doppelbindung ist.

[0037] Die Verbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel (1) sind bekannte Verbindungen, die in Publikationen, z.B. im US-Patent 5,006,528 offenbart sind oder die leicht durch Verfahren, die in der oben genannten Publikation beschrieben sind, hergestellt werden können.

[0038] Das Carbostyryl-Derivat, das durch die Formel (1) in der vorliegenden Erfindung dargestellt wird, kann in einfacher Weise in sein Säureadditionssalz überführt werden, indem es mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure umgesetzt wird. Beispiele für eine solche Säure umfassen anorganische Säuren, zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Bromwasserstoffsäure; organische Säuren, zum Beispiel Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure und Benzoesäure.

[0039] Das Lösungsmittel von Solvaten ist ein Lösungsmittel, das herkömmlicherweise beim Umkristallisieren verwendet wird. Beispiele für Solvate umfassen Hemihydrate, Hydrate und Alkoholate, zum Beispiel Ethanoate, Methanolate und Isopropanolate.

[0040] Die gewünschten Verbindungen, die durch die oben genannten Reaktionen hergestellt werden, können in einfacher Weise isoliert und gereinigt werden, und zwar durch übliche Trennverfahren wie Lösungsmittelextraktion, Verdünnung, Umkristallisation, Säulenchromatographie und präparative Dünnschichtchromatographie.

[0041] Der starke Partial-5-HT_{1A}-Rezeptoragonist in der vorliegenden Erfindung ist für verschiedene Erkrankungen des zentralen Nervensystems einsetzbar, die mit einem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Subtypen in Verbindung stehen, ausgewählt aus Wahrnehmungsbeeinträchtigungen, verursacht durch behandlungsresistente Schizophrenie, langandauernde bzw. unverbesserliche Schizophrenie oder chronische Schizophrenie.

[0042] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können geeigneterweise zu pharmazeutisch annehmbaren Formulierungen verarbeitet werden (siehe US-Patent Nr. 5,006,528, europäisches Patent Nr. 367,141 und japanische Offenlegungsschrift 7-304,740 (1995) und japanische Patentanmeldung Nr. 2000-194976).

[0043] Die Dosierung dieser pharmazeutischen Präparate kann geeigneterweise in Abhängigkeit von dem Verabreichungsweg, dem Alter des Patienten, dem Geschlecht und anderen Faktoren, Schwere der Krankheit und anderen Faktoren gewählt werden. Im allgemeinen liegt jedoch die täglich Dosis der aktiven Ingredienzverbindung vorzugsweise im Bereich von 0,0001 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Es ist wünschenswert, daß die aktive Ingredienzverbindung in jeder Einheitsdosierungsform in einer Menge von 0,001 bis 1000 mg, insbesondere 0,01 bis 100 mg, bevorzugter 0,1 bis 50 mg, noch bevorzugter 1 mg bis 20 mg, enthalten ist.

Pharmakologische Tests

1. Materialien und Verfahren

1.1. Testverbindung

[0044] 7-{4-[(4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl)butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl (Aripiprazol) wurde als Testverbindung eingesetzt.

1.2 Referenzverbindungen

[0045] Serotonin (5-HG) und WAY-100635 (N-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridimyl)cyclohexancarboxamid, ein 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist, hergestellt von RBI (Natick, MA) wurden als Referenzverbindungen verwendet.

1.3 Vehikel

[0046] Dimethylsulfoxid (DMSO), hergestellt von Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), wurde als Vehikel verwendet.

1.4. Vorbereitung von Test- und Referenzverbindungen

[0047] Eine Testverbindung wurde in 100 % Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst, um 100 µM Stammlösungen zu erhalten (Endkonzentration an DMSO in allen Teströrchen, die die Testverbindung enthalten, war 1 %, V/V). Alle anderen Referenzverbindungen wurden durch dasselbe Verfahren unter Verwendung von 2-fach destilliertem Wasser anstelle von DMSO vorbereitet.

1.5 Experimentelles Verfahren für den [³⁵S]GTPγS-Bindungsassay

[0048] Test- und Referenzverbindungen wurden in dreifacher Ausführung bei 10 verschiedenen Konzentrationen (0,01, 0,1, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 10000 und 50000 nM) auf ihre Wirkungen auf Basal-[³⁵S]GTPγS-Bindung an h5-HT_{1A}-CHO-Zellmembranen untersucht. Reaktionen wurden in 5 ml-Glasteströrchen, die 8 µl Test/Referenzarzneimittel vermischt mit 792 µl Puffer (25 mM Tris HCl, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,1 mM EGTA, pH = 7,4), enthaltend GDP (1 µM), [³⁵S]GTPγS (0,1 nM) und h5-HT_{1A}-CHO-Zellmembranen (10 µg Protein/Reaktion); NEN Life Science Products, Boston, MA; Katalog # CRM0,5, Charge # 501-60024, GenBank # X13556), durchgeführt. Die Reaktionen liefen für 60 min bei Raumtemperatur ab und wurden durch schnelle Filtration durch Whatman GF/B-Filterpapier unter Verwendung einer Brandel-Erntevorrichtung und Waschen mit 4 × 3 ml eiskaltem Puffer beendet. ³⁵S-Radioaktivität, die an das Filterpapier gebunden war, wurde unter Verwendung einer Flüssigkeitsszintillationszählung (1272 Clinigamma, LKB/Wallach) gemessen.

1.6 Experimentelles Verfahren zur Bestimmung der Bindungsaffinität der Testverbindung (Aripiprazol) für den h5-HT_{1A}-Rezeptor

[0049] Die Testverbindung wurde in dreifacher Form bei verschiedenen Konzentrationen (0,01, 0,1, 1, 10, 50,

100, 500, 1000, 5000 und 10000 nM) untersucht, um ihre Verdrängung von [³H]8-OH-DPAT (1 nM; NEN Life Sciences; Katalog # NET 929, Charge #3406035, spezifische Aktivität = 124,9 Ci/mmol)-Bindung an h5-HT_{1A}-Rezeptoren in CHO-Zellmembranen (15 bis 20 µg Protein; NEN Life Science Products, Katalog # CRM035, Charge # 501-60024) zu bestimmen. Membranen (396 µl) wurden in 5 ml-Glasröhren inkubiert, die [³H]8-OH-DPAT (396 µl), Testverbindung oder Vehikel (8 µl) und Puffer A (50 mM Tris.HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 0,1 T (G/V) Ascorbinsäure, pH 0 7,4) enthielten. Alle Assays liefen für 60 min bei Raumtemperatur ab und wurden durch schnelle Filtration durch Whatman GF/B-Filterpapier (vorher in Puffer B; 50 mM Tris.HCl, pH = 7,4, eingeweicht) beendet, wobei ein Brandel-Erntegerät und 4 Waschgänge mit 1 ml eiskaltem Puffer B verwendet wurden; nichtspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 10 µM (+)-8-OH-DPAT bestimmt.

1.7 Bestimmte Parameter

[0050] Serotonin (5-HT) ist ein vollständiger 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist, der eine Zunahme der Basal-[³⁵S]GTP_yS-Bindung an h5-HT_{1A} Rezeptoren in rekombinanten CHO-Zellemembranen stimuliert. Die Testverbindung wurde bei 10 Konzentrationen untersucht, um ihre Wirkungen auf Basal-[³⁵S]GTP_yS-Bindung im Vergleich zu der, die durch 10 µM 5-HT erzeugt wird, zu bestimmen. Die relative Wirksamkeit (EC₅₀, 95 % Konfidenzintervall und die intrinsische Agonistaktivität (% von E_{max} für 10 µM 5-HT) wurde für jede Verbindung durch nicht-lineare Regressionsanalyse von vollständigen Konzentration-Wirkung-Daten pro Analyse errechnet. Die Bindungsaffinität der Testverbindung mit dem h5-HT_{1A}-Rezeptor wurde durch ihre Fähigkeit bestimmt, eine [³H]8-OH-DPAT-Bindung an CHO-Zellmembranen, die diesen Rezeptor exprimieren, zu verhindern. Eine nicht-lineare Regressionsanalyse der Kompetitionsbindungsdaten wurde verwendet, um eine Inhibierungskonstante (IC₅₀, 95 % Konfidenzintervall) zu errechnen, welche die Konzentration der Testverbindung angibt, die die Hälfte der h5-HT_{1A}-Stellen besetzt, die spezifisch durch [³H]8-OH-DPAT besetzt sind. Die Affinität von h5-HT_{1A}-Rezeptoren für eine Testverbindung (Ki, 95 % Konfidenzintervall) wurde durch die folgende Gleichung errechnet: Ki = (IC₅₀)/(1+([³H]8-OH-DPAT)/Kd), worin Kd für [³H]8-OH-DPAT mit h5-HT_{1A} = 0,69 nM (NEN Life Sciences) steht. Alle Schätzungen für die Arzneimittelbindungsaffinität, Wirksamkeit und intrinsische Wirksamkeit auf den h5-HT_{1A}-Rezeptor wurden berechnet, wobei GraphPad Prism version 3.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, CA) verwendet wurde.

2. Resultate

[0051] Testverbindung und 5-HT produzierten Konzentrations-abhängige Zunahmen über die basale [³⁵S]GTP_yS-Bindung. 1 % DMSO, das allein getestet wurde, hatte keine Wirkung auf die basale oder Arzneimittel-induzierte [³⁵S]GTP_yS-Bindung.

[0052] Die Testverbindung (EC₅₀ = 2,12 nM), 5-HT (EC₅₀ = 3,67 nM), stimulierte stark die basale [³⁵S]GTP_yS-Bindung. Schätzungen der Stärke und der intrinsischen Agonistwirksamkeit wurden durch eine nichtlineare Regressionsanalyse mit Korrelationskoeffizienten (r^2)>0,98 für jeden Fall abgeleitet (Tabelle 1). Die Testverbindung übte Partialagonistenwirksamkeiten im Bereich 65 bis 70 % aus. WAY-100635 produzierte keine signifikante Veränderung (ungepaarter Student's t-Test) bei der basalen [³⁵S]GTP_yS-Bindung für alle getesteten Konzentrationen (Tabelle 1). Allerdings inhibierte WAY-100635 die Effekte von 5-HT und der Testverbindung auf die [³⁵S]GTP_yS auf 5h-HT_{1A}-Rezeptoren in CHO-Zellmembranen (Tabelle 2). Tabellen 1 und 2 sind unten angegeben.

[0053] Die Testverbindung bewies eine Hochaffinitätsbindung an h5-HT_{1A}-Rezeptoren in CHO-Zellmembranen (IC₅₀ = 4,03 nM, 95 % Konfidenzintervall = 2,67 bis 6,08 nM; Ki = 1,65 nM, 95 Konfidenzintervall = 1,09 bis 2,48 nM).

Tabelle 1

Stärke (EC_{50}) und intrinsische Agonistenwirksamkeit (E_{max}) von Testverbindung und Referenzarzneimittel in einem Assay auf h5-HT_{1A} [³⁵S]GTP γ S-CHO-Zellmembranbindung

Arzneimittel	EC_{50} , nM (95 % Konfidenzintervall)	E_{max} (% \pm SEM)	Korrelationskoeffizient (r^2)
Testverbindung	2,12 (0,87 bis 5,16)	68,13 \pm 3,16	0,986
5-HT	3,67 (1,56 bis 8,63)	98,35 \pm 4,47	0,986
WAY-100635	-	-	-

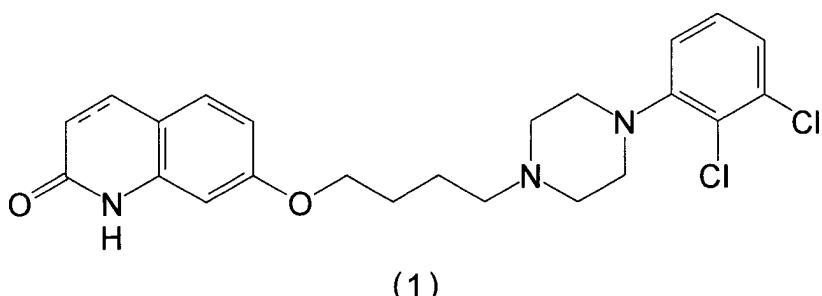
Tabelle 2

Inhibitorische Stärke (IC_{50}) von WAY-100635 gegenüber einer 1 μ M-Konzentration an 5-HT und Testverbindung in einem Assay auf h5-HT_{1A} [³⁵S]GTP γ S CHO-Zellmembran-Bindung

Arzneimittelkombination	WAY-100635-Inhibierung, IC_{50} , nM (95 % Konfidenzintervall)	Korrelationskoeffizient (r^2)
5-HT + WAY-100635	217,1 (127,4 bis 369,7)	0,988
Testverbindung + WAY-100635	392,2 (224,1 bis 686,2)	0,989

Patentansprüche

1. Verwendung einer Carbostyrylverbindung der Formel (1):



worin die gestrichelte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats hiervon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems, die mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Subtyp assoziiert sind, ausgewählt aus kognitiver Beeinträchtigung, die durch behandlungsresistente Schizophrenie verursacht wird, kognitiver Beeinträchtigung, die durch unverbesserliche Schizophrenie verursacht wird, oder kognitiver Beeinträchtigung, die durch chronische Schizophrenie verursacht wird.

2. Verwendung gemäss Anspruch 1, worin die Störung nicht auf antipsychotische Arzneimittel anspricht, die aus Chlorpromazin, Haloperidol, Sulpirid, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Pimozid, Zotepin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulprid ausgewählt sind.

3. Verwendung gemäss Anspruch 2, worin die Störung nicht auf
(i) 1-3 typische, antipsychotische Arzneimittel, die aus Chlorpromazin, Haloperidol und Perphenazin ausgewählt sind, und
(ii) ein atypisches antipsychotisches Arzneimittel, das aus Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Amisulprid

ausgewählt ist, anspricht.

4. Verwendung gemäss Anspruch 3, worin die Störung nicht auf zwei der typischen antipsychotischen Arzneimittel anspricht.
5. Verwendung gemäss Anspruch 3, worin die Störung nicht auf Chlorpromazin und/oder Haloperidol anspricht.
6. Verwendung gemäss Anspruch 5, worin die Störung nicht auf Chlorpromazin und Haloperidol anspricht.
7. Verwendung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Carbostyrylverbindung 7-{4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]butoxyl}-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen