

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/115975 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/135 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)  
A61K 31/451 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/4748 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/053248

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. April 2007 (03.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 015 733.8 4. April 2006 (04.04.2006) DE  
10 2006 016 991.3 11. April 2006 (11.04.2006) DE

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

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: HERMANN, Holger, Lars [DE/CH]; Woller-  
auerstr. 46, CH-8834 Schindellegi (CH).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(74) Anwälte: FICHTER, Robert usw.; 81677 München  
(DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

(54) Title: USE OF *kappa* OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST-CONTAINING COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF  
DISSOCIATIVE DISORDERS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND KAPPA-OPIOIDREZEPTOR-ANTA-  
GONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON DISSOZIATIVEN STÖRUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a composition comprising *kappa* opioid receptor antagonists for producing a drug  
for the treatment of dissociative disorders in humans.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend *kappa*-Opioidrezeptor-Anta-  
gonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von dissoziativen Störungen beim Menschen.



WO 2007/115975 A2

## Verwendung von Zusammensetzungen enthaltend *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Behandlung von dissoziativen Störungen

### Gebiet der Erfindung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten oder die Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments jeweils zur Behandlung von dissoziativen Störungen beim Menschen.

10

Unter dem im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendeten Oberbegriff „dissoziative Störungen“ sind insbesondere spezifische Persönlichkeitsstörungen (F60 der ICD-10), emotional instabile Persönlichkeitsstörungen (F60.3 der ICD-10), kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen (F61 der ICD-10) sowie psychische Erkrankungen, in denen dissoziative Symptomkomplexe (gegebenenfalls neben anderen Symptomkomplexen) eine zentrale Rolle spielen, zu verstehen.

15

### Dissoziative Störungen

20

Unter dissoziativen Störungen versteht man allgemein den teilweisen oder völligen Verlust der normalen Integration der Erinnerung an die Vergangenheit, des Identitätsbewusstseins, der Wahrnehmung unmittelbarer Empfindungen sowie der Kontrolle von Körperbewegungen und Symptome, bei denen es zur Abspaltung von psychischen Funktionen wie des Erinnerungsvermögens, eigener Gefühle (beispielsweise Schmerz, Angst, Hunger, Durst), der Wahrnehmung der eigenen Person und/oder der Umgebung kommt.

25

Eher chronische Störungen, besonders Lähmungen und Gefühlsstörungen, entwickeln sich, wenn der Beginn der dissoziativen Störung mit unlösbaren Problemen oder interpersonellen Schwierigkeiten verbunden war. Diese Störungen wurden früher als verschiedene Formen der "Konversionsneurose oder Hysterie" klassifiziert. Sie werden als ursächlich psychogen angesehen, in enger zeitlicher Verbindung mit traumatisierenden Ereignissen, unlösbaren oder unerträglichen Konflikten oder gestörten Beziehungen.

30

Anpassungsstörungen werden durch ein außergewöhnlich belastendes Lebensereignis ausgelöst, das eine akute Belastungsreaktion hervorruft, oder durch eine besondere Veränderung im Leben, die zu einer anhaltend unangenehmen Situation geführt hat.

- 5 Obwohl weniger schwere psychosoziale Belastungen („life events“) den Beginn und das Erscheinungsbild auch zahlreicher anderer Störungen auslösen und beeinflussen können, ist ihre ätiologische Bedeutung doch nicht immer ganz klar. Im Gegensatz dazu entstehen die im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgeführten Störungen immer als direkte Folge einer akuten schweren Belastung oder eines kontinuierlichen
- 10 Traumas. Das belastende Ereignis oder die andauernden, unangenehmen Umstände sind primäre und ausschlaggebende Kausalfaktoren, und die Störung wäre ohne ihre Einwirkung nicht entstanden.

Die dissoziativen Störungen im Rahmen dieser Erfindung betreffen allgemein dissozia-

15 tive Störungen im Sinne der internationalen Klassifizierung der Krankheiten (ICD-10), dissoziative Störungen im Rahmen von Persönlichkeitsstörungen, dissoziative Störungen im Rahmen von abnormen Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle und im Rahmen von posttraumatischen Belastungsstörungen. Die dissoziativen Störungen sind bevorzugt ausgewählt aus dissoziativen Störungen oder Konversionsstörungen,

20 dissoziative Amnesie, dissoziative Fugue, dissoziativer Stupor, Trance- und Besessenheitszustände, dissoziative Bewegungsstörung, dissoziative Krampfanfälle, dissoziative Sensibilitäts- und Empfindungsstörungen, nicht näher bezeichnete dissoziative Störungen und gemischte dissoziative Störungen der genannten. Bei dem Auftreten dissoziativer Zustände bei Persönlichkeitsstörungen sind diese bevorzugt ausgewählt aus spe-

25 zifischen Persönlichkeitsstörungen, paranoide Persönlichkeitsstörung, schizoide Persönlichkeitsstörung, dissoziale Persönlichkeitsstörung, emotional instabile Persönlichkeitsstörung, histrionische Persönlichkeitsstörung, anankastische Persönlichkeitsstörung, ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung, abhängige Persönlichkeitsstörung sowie sonstige Persönlichkeitsstörungen oder nicht näher bezeichnete Persön-

30 lichkeitsstörungen, weiterhin die andauernde Persönlichkeitsänderung, die nicht Folge einer Schädigung oder Krankheit des Gehirns ist, die andauernde Persönlichkeitsänderung nach Extrembelastung, die andauernde Persönlichkeitsänderung nach psychischer Krankheit sowie sonstige andauernde Persönlichkeitsänderungen oder nicht näher bezeichnete Persönlichkeitsänderungen. Die Verhaltensstörungen sind bevorzugt

35 ausgewählt aus abnormen Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle wie pathologisches Spielen, pathologische Brandstiftung (Pyromanie), pathologisches Steh-

len (Kleptomanie), Trichotillomanie sowie sonstige abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle und nicht näher bezeichnete abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle.

#### 5 Posttraumatische Belastungsstörung

Besonders ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die posttraumatische Belastungsstörung zu berücksichtigen. Diese entsteht als eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer, mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde. Typische Merkmale sind das wiederholte Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen (Nachhallerinnerungen, Flashbacks), Träumen oder Alpträumen, die vor dem Hintergrund eines andauernden Gefühls von Betäubtsein und emotionaler Stumpfheit auftreten. Ferner finden sich Gleichgültigkeit gegenüber anderen Menschen, Teilnahmslosigkeit der Umgebung gegenüber und Freudlosigkeit oder ein Gefühl des Unbeteiligtseins im Sinne eines Dissoziationserlebens sowie Vermeidung von Aktivitäten und Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen könnten. Meist tritt ein Zustand von vegetativer Übererregtheit mit Vigilanzsteigerung, einer übermäßigen Schreckhaftigkeit und Schlafstörung auf. Angst und Depression sind häufig mit den genannten Symptomen und Merkmalen assoziiert und Suizidgedanken sind nicht selten.

#### Emotional instabile Persönlichkeitsstörung

25 Beispiele für Persönlichkeitsstörungen, die zum Teil gravierende Auswirkungen für die betreffende Person haben können, sind ferner die emotional instabile Persönlichkeitsstörung (auch als Borderline-Syndrom bekannt), aber auch andere gemischte Persönlichkeitsstörungen.

30 Unter emotional instabiler Persönlichkeitsstörung versteht man eine Persönlichkeitsstörung mit deutlicher Tendenz, Impulse ohne Berücksichtigung von Konsequenzen auszuagieren, verbunden mit unvorhersehbarer und launenhafter Stimmung. Es besteht eine Neigung zu emotionalen Ausbrüchen und eine Unfähigkeit, impulshaftes Verhalten zu kontrollieren. Zum Erscheinungsbild gehören sehr wechselhafte Stimmungen und Affekte, ein zerrüttetes Selbstbild, sehr unterschiedlich ausgeprägte Arten von traumabedingten Dissoziationen und damit verbundene Autoaggression.

Zur Behandlung von emotional instabiler Persönlichkeitsstörung (Borderline Syndrom) sind bereits eine Vielzahl von Therapieverfahren entwickelt worden, meistens jedoch mit nur mäßigem Erfolg.

5

### Aufgabe und Lösung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, alternative und gegebenenfalls verbesserte Behandlungsmethoden von dissoziativen Störungen zur Verfügung zu stellen.

10

Die Aufgabe wird durch die Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend mindestens einen *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten oder die Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend mindestens einen *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments jeweils zur Behandlung von dissoziativen Störungen gelöst.

15

Der mindestens eine *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist kann hierbei in reiner Form, als pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester, Ether, Tautomer und/oder Hydrat vorliegen.

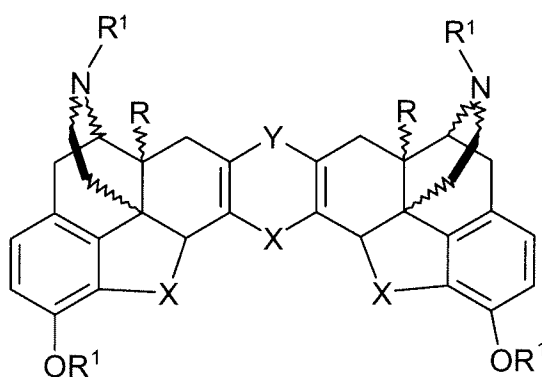
20 Als *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten können Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate eingesetzt werden, wie sie beispielsweise von D. Metcalf und A. Coop in The AAPS Journal 2005; 7 (3) Art. 71 (Oktober 27, 2005) Seite 704 bis 722 beschrieben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

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

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können verschiedene *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten verwendet werden, beispielsweise selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten oder solche, die auch mit anderen Rezeptorzentren interagieren. Letztere weisen beispielsweise bei den unterschiedlichen Opioidrezeptoren gemischte Agonist- und Antagonist-Anteile auf. Beispielsweise kann Buprenorphin (gemäß der nachfolgenden Formel VI) sowohl als *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist als auch als *mu*-Opioidrezeptor-Agonist wirken. Vollständige Agonisten, die auf alle Opioidrezeptoren unspezifisch wirken und somit andere Wirkungsweisen entfalten, können bei der vorliegenden Erfindung als Zusatzstoff Verwendung finden, der weitere vorteilhafte Wirkungen in die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellte Präparaten einbringt. Ein Beispiel für die letzt genannte Klasse ist Naloxon.

#### Selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten

Möglich ist die Verwendung von selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel I:



I,

20 worin

- die Reste R, R¹ und X jeweils gleich oder verschieden sein können,
- X unabhängig voneinander O, NH, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder S ist,
- Y -(CHR¹)<sub>m</sub> mit m = 0, 1 oder 2 ist,
- R¹ H, lineares oder verzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl, lineares oder verzweigtes C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C<sub>2-12</sub>-Alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Heterocycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Heterocycloalkenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-14</sub>-Aryl oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-14</sub>-Heteroaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub>

oder -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und

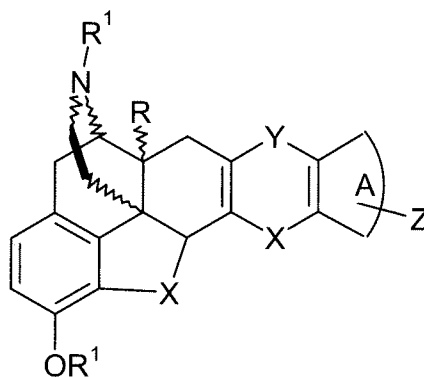
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- und R Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub>,
- 5 -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder R<sup>1</sup> ist,

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

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

Weiterhin möglich ist die Verwendung von selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel II:

15



II ,

worin

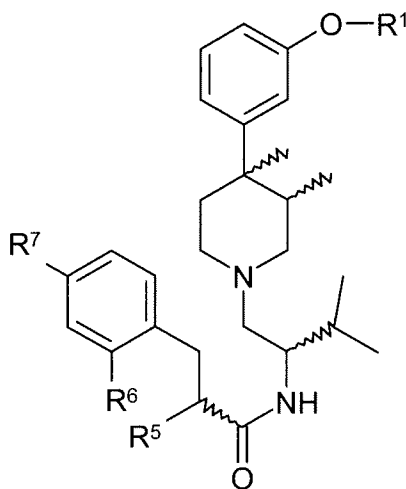
- die Reste R, R<sup>1</sup> und X jeweils gleich oder verschieden sein können,
- 20 - R, R<sup>1</sup>, X und Y wie bei Formel I definiert sind,
- der Ring A einen 5-14-gliedrigen, aliphatischen, heteroaliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen, mono- oder bicyclischen Ring (vorzugsweise 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen oder heteroaromatischen Ring) darstellt, der gegebenenfalls mit Z substituiert sein kann,
- 25 wobei Z Halogen, lineares oder verzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl, lineares oder verzweigtes C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C<sub>2-12</sub>-Alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Heterocycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-Heterocycloalkenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-14</sub>-Aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-14</sub>-Heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

- $\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{NH})\text{-NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  
 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{N-CN})\text{NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C=O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C=O-C}_{1-6}\text{-Alkyl-NH-C=O-}$   
 $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{NH})\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$   
 $\text{(C=NH)NH}_2$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C=O-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$   
 5  $\text{C=O-NH-Aryl}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C=O-NH-C}_{1-6}\text{-Alkylaryl}$  ist, wobei alle Reste unsubstituiert  
 oder mit Halogen,  $\text{-NO}_2$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{-N(C}_{1-6}\text{-Alkyl)}_2$ ,  $\text{-NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$   
 oder  $\text{-O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  substituiert sein können, ein oder mehrere Wasserstoffatome  
 durch  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , Aryl oder  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkylaryl}$  ersetzt sein können und eine Methy-  
 lengruppe der obigen Reste durch  $\text{-(C=O)-}$  ersetzt sein kann, und  
 10 – n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,  
 oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate  
 davon.

Zu den *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten die unter die allgemeine Formel II fallen  
 15 zählen beispielsweise Indolmorphinane und Amidine, wie Guanidinnaltrindol (GNTI)  
 sowie Derivate und Isomere davon.

Weiterhin möglich ist die Verwendung von selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-  
 Antagonisten der allgemeinen Formel III:

20



III ,

worin

- $\text{R}^1$  die unter der allgemeinen Formel I definierte Bedeutung hat (vorzugsweise H  
 und  $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ ),



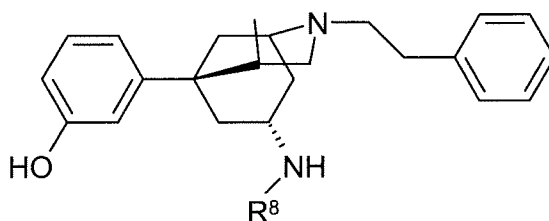
8

- $R^5$  und  $R^6$  H, -OH, -SH, -NH oder -N- $C_{1-6}$ -Alkyl ist und  $R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls zusammen einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern, insbesondere 6 Gliedern, bilden können, und
  - $R^7$  H, -OH oder -O- $C_{1-6}$ -Alkyl, insbesondere -OH, ist,
- 5 oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Verbindungen, die unter die allgemeine Formel III fallen sind unter anderem so genannte nicht-Epoxy-morphinane, wie JDtic, trans-(3R, 4R)-Dimethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)piperidin, Derivate und Isomere davon.

10

Weiterhin möglich ist die Verwendung von selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Strukturformel IV:



IV ,

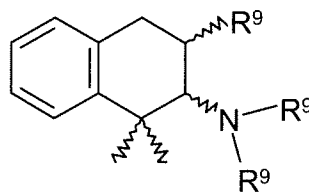
15

worin

- $R^8$  H,  $-(C=O)(CH_2)_n$ Piperidin,  $-(C=O)(CH_2)_nN(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$  oder  $-(C=O)(CH_2)_nN(C=NH)NH_2$  ist,
  - 20 - n wie bei Formel I definiert ist, und
  - gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch substituiertes oder unsubstituiertes  $R^1$  (wie in Formel I definiert) ersetzt sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann,
- oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate
- 25 davon. Vorzugsweise ist n 2 oder 3 und  $C_{1-6}$ -Alkyl ist Methyl.

Weiterhin möglich ist die Verwendung von selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel V:

9



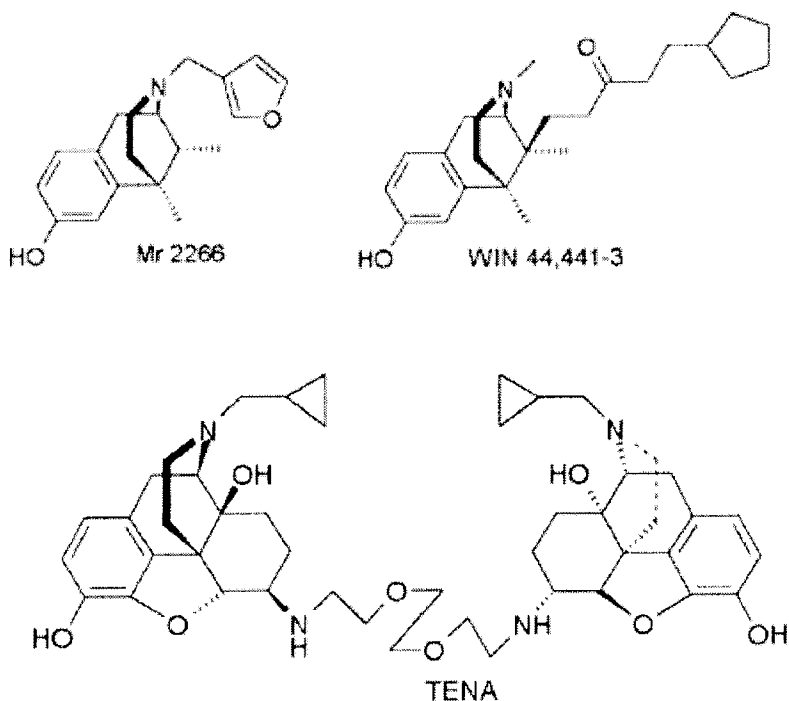
V ,

worin

- die Reste  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und  $R^1$  (wie in Formel I definiert) oder ein Cinnamat, vorzugsweise  $C_{1-3}$ -Alkyl, sind,
- eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann und zwei der Reste  $R^9$  gegebenenfalls einen carbocyclischen oder heterocyclischen aliphatischen oder aromatischen Ring bilden,

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

Weitere mögliche selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind kompetitive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, wie die im Stand der Technik bekannten Verbindungen Mr 2266, WIN 44,441 (Quadazocin) oder Triethylenglykolnaltrexamin (TENA) der nachfolgenden Formeln:

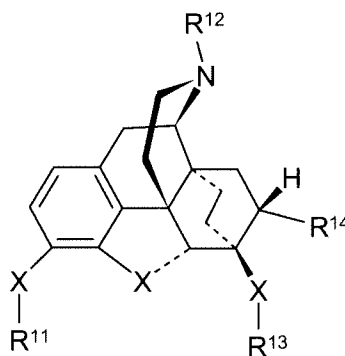


bei denen

- gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch substituiertes oder unsubstituiertes  $R^1$  (wie in Formel I definiert) oder ein Cinnamat
- 5 und eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann, und
- wobei O wahlweise durch S, NH oder N- $C_{1-6}$ -Alkyl ersetzt sein kann, oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon. Vorzugsweise ist  $R^1$   $C_{1-3}$ -Alkyl.

10 *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten, Buprenorphin und dessen Derivate

Weiterhin möglich ist die Verwendung von *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der allgemeinen Formel VI,



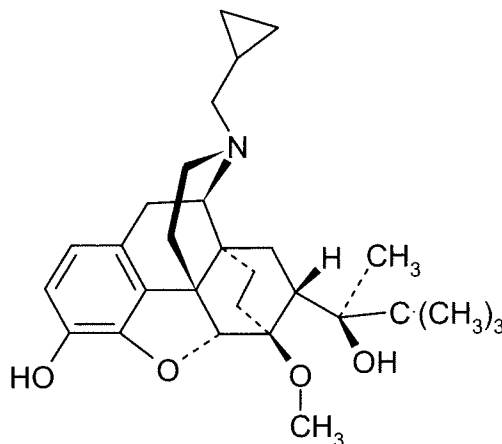
VI,

15 worin

- X unabhängig voneinander O, NH, N- $C_{1-6}$ -Alkyl oder S ist,
- $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils unabhängig voneinander H, lineares oder verzweigtes  $C_{1-12}$ -Alkyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkynyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Cycloalkenyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Heterocycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Heterocycloalkenyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{6-14}$ -Aryl oder  $-(CH_2)_n$ - $C_{6-14}$ -Heteroaryl sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N( $C_{1-6}$ -Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub> oder -O- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann, und
- 25 – n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, oder pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin

- X O ist,
  - $R^{11}$  H oder lineares  $C_{1-6}$ -Alkyl ist,
  - $R^{12}$   $-(CH_2)_n$ - $C_{3-4}$ -Cycloalkyl mit  $n = 1$  oder  $2$  ist,
  - 5 -  $R^{13}$  H oder lineares  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, und
  - $R^{14}$  verzweigtes  $C_{5-8}$ -Alkyl ist, das gegebenenfalls durch -OH substituiert ist, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.
- 10 Besonders bevorzugt ist, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel VI die folgende Struktur hat (2-(N-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-7 $\alpha$ -yl)-3,3-dimethyl-2-butanol (Buprenorphin)):



15

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

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

Gegebenfalls sind bei der Anwendung der oben genannten Verbindungen in Form von Medikamenten noch pharmazeutisch annehmbare Träger sowie Hilfs- und Zusatzstoffe beigemischt.

25

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

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bis VI, oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether und/oder Hydrate, werden bevorzugt in einer Menge von 1 mg bis 1000 mg eingesetzt, besonders bevorzugt von 10 mg bis 600 mg und insbesondere von 50 mg bis 500 mg, jeweils pro Darreichungsform, entsprechend 0,01 mg bis 13 mg, besonders bevorzugt 0,1 mg bis 8 mg und insbesondere 0,6 mg bis 7 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Verabreichung kann in Form von Pulver, Tabletten, Lösung, Zäpfchen oder Pflaster, jeweils mit verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung erfolgen. Auch andere Darreichungsformen, die eine orale, intravenöse, buccale, transdermale, subkutane, rektale, inhalative, nasale oder sublinguale Verabreichung ermöglichen, sind denkbar. Bei der inhalativen Verabreichung kann es notwendig sein, weitere (Träger-)Substanzen beizumischen (Aerosole, Vernebelungshilfsstoffe). Bei der nasalen Verabreichung wird ein bereitgestelltes Pulver beispielsweise erhitzt und der entstehende Rauch eingeatmet.

25

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann eine Verbindung der Formel VI und gegebenenfalls/oder ein oder mehrere selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der Formeln I bis V oder jeweils pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon zusammen mit mindestens einem Opioidrezeptor-Antagonisten verwendet werden.

30

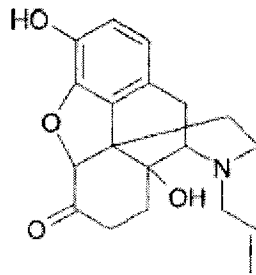
Bevorzugte Opioidrezeptor-Antagonisten sind durch eine geringe orale Bioverfügbarkeit, bevorzugt geringer als 5%, gekennzeichnet. Derartige Substanzen unterliegen bei oraler Darreichung einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und werden daher rasch abgebaut. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendbaren Antagonisten weisen eine Bioverfügbarkeit von weniger als 5%, bevorzugt weniger als 3%, besonders bevorzugt weniger als 1% auf. Unter Bioverfügbarkeit ist hierbei der Anteil in

35

Prozent bzw. Gewichtsprozent des Wirkstoffes, der bei oraler Verabreichung der erfindungsgemäßen Mischung unverändert im Blut erscheint, zu verstehen. (Die Bioverfügbarkeit eines intravenös injizierten Arzneimittels ist definitionsgemäß 100%. Zur weitergehenden Definition wird auf Rainer K. Liedtke, Wörterbuch der Klinischen Pharmakologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1980 verwiesen. Die Bioverfügbarkeit ist auch im WHO Annex 9, 1996 definiert.)

Ein besonders bevorzugter Opioidrezeptor-Antagonist ist Naloxon, das folgende Strukturformel aufweist:

10



Die Opioidrezeptor-Antagonisten, insbesondere Naloxon, können gemäß der vorliegenden Erfindung in allen üblichen Darreichungsformen verabreicht werden. Bevorzugt sind physiologisch akzeptable wasserlösliche Salze wie Hydrochlorid oder Hydrochlorid-dihydrat. Der Opioidrezeptor-Antagonist kann im erfindungsgemäßen Präparat entweder in retardierter oder in nicht-retardierter Form vorliegen. Bevorzugt ist die nicht-retardierte Form.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung denkbare und bevorzugte Kombinationen bzw. Einzelsubstanzen sind nachfolgend angegeben („/“ symbolisiert eine Kombination). Die Symbole A, B und C bedeuten dabei:

A = selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon, insbesondere der Formeln I bis V;

B = Buprenorphin und/oder dessen Derivate oder jeweils pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon, insbesondere der Formel VI;

C = Opioidrezeptor-Antagonist (bevorzugt Naloxon) oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

- A;
- 5 - B;
- A // B;
- A // C;
- B // C;
- A // B // C.

10

Im Rahmen einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Zusammensetzung, umfassend Buprenorphin, mindestens einen Opioidrezeptor-Antagonisten und gegebenenfalls mindestens einen selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten verwendet.

15

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis VI erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren. Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI und insbesondere Buprenorphin sei auf The Merck Index, 13. Auflage, 2001, S. 252 und die darin zitierten Literaturstellen verwiesen. Derivate des Buprenorphin können auch ausgehend von Buprenorphin durch übliche Verfahren hergestellt werden. Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis V sei insbesondere auf „The AAPS Journal 2005; 7 (3) Art. 71 (Oktober 27, 2005) Seite 704 bis 20 722“ und die darin zitierten Literaturstellen verwiesen.

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

30

Gerade auch die so genannten selbstdestruktiven Verhaltensweisen mit parasuizidalen Handlungen, Selbstverletzungen und Suizidversuchen sprechen auf Buprenorphin, *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten und Mischungen von Buprenorphin mit Naloxon 35 und/oder *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten an.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Herstellungsbeispiele und medizinischen Anwendungsbeispiele näher beschrieben, ohne dass sie durch diese begrenzt werden soll.

5 **Herstellungsbeispiele:**

Bei den nachfolgenden Herstellungsbeispielen werden jeweils die angegebenen arzneilich wirksamen Bestandteile mit den folgenden Hilfsstoffen vermischt und zu einer Retardfilmtablette verpresst:

10

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

15

**Herstellungsbeispiel 1:**

200 mg Buprenorphin.

**Herstellungsbeispiel 2:**

20 200 mg Buprenorphin und 100 mg Binaltorphimin (BNI).

**Herstellungsbeispiel 3:**

12 mg bzw. 16 mg Buprenorphin.

25 **Herstellungsbeispiel 4:**

12 mg Buprenorphin und 2 mg Naloxon.

**Medizinische Anwendungsbeispiele:**

30 In den medizinischen Anwendungsbeispielen 1 bis 2 wird Buprenorphin alleine oder in Verbindung mit einem *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten oder in Verbindung mit einem Opioidrezeptor-Antagonisten, speziell mit einem gering bioverfügbaren Opioidrezeptor-Antagonisten bei menschlichen Patienten mit der Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörungen oder dissoziativen Störungen eingesetzt.

35



In den medizinischen Anwendungsbeispielen 3 und 4 wird Buprenorphin alleine oder in Verbindung mit einem *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten bei Patienten mit der Diagnose emotional instabiler Persönlichkeitsstörung als Möglichkeit der Behandlung der Persönlichkeitsstörung und der Reduktion der damit einhergehenden sozialen, somatischen und psychiatrischen Folgen verwendet.

#### Medizinisches Anwendungsbeispiel 1:

Buprenorphin wird als Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 12 mg in sublingualer Applikationsform einem Patienten mit der Diagnose posttraumatische Belastungsstörungen mit den entsprechenden psychiatrischen Symptomen verabreicht. Nach Erhöhung auf 16 mg Buprenorphin-Dosis pro Tag verringerte sich das Auftreten der Flashback-Situationen deutlich, so dass die Patientin aus der stationären in ambulante Behandlung übernommen werden konnte. Auch ein Jahr nach Behandlungsbeginn mit Buprenorphin finden sich bei der Patientin eine signifikante Besserung der Flashback-Symptome und der Intrusion in den Alltag, sowie eine durch die Patientin angegebene subjektiv deutlich empfundene Besserung der Stumpfheit und emotionalen Schwingungsfähigkeit und der durch die Patientin als intrusiv erlebten Dissoziationsgefühlen.

#### Medizinisches Anwendungsbeispiel 2:

Buprenorphin wird einem Patienten als mucoadhäsives Sachet mit einem Buprenorphin-Anteil von 12 mg und einem Naloxon Anteil von 2 mg zur Behandlung von dissoziativen Störungen verabreicht. Zentrale Punkte der psychiatrischen Symptomatik, die bei der Patientin zu finden waren, zeigten Störungen des Identitätsbewusstseins, der Wahrnehmung unmittelbarer Empfindungen sowie der Kontrolle von Körperbewegungen. Innerhalb einer Woche der Verabreichung der Mischung von Buprenorphin und Naloxon als Sublingualtablette zeigten sich eine Verminderung der Identitätsstörung sowie eine Verbesserung der Kontrolle über die Körperbewegungen. Die Verbesserung stabilisierte sich nach etwa 4 Wochen auf ein für Patientin und Behandler als positives Ergebnis und deutliche Symptomreduktion erlebtes Niveau.

#### Medizinisches Anwendungsbeispiel 3:

Buprenorphin wird als mucoadhäsives Sachet mit einem Wirkstoffgehalt von 12 mg einem Patienten mit der Diagnose emotional instabiler Persönlichkeits-Störung verabreicht. Es wurde eine vollständige Remission des selbstverletzenden Verhaltens beobachtet. Die Verbesserung stabilisierte sich nach der täglichen Einnahme von 12 mg und ist auch nach einem Jahr stabil in Bezug auf das vollständige Fehlen von Selbst-

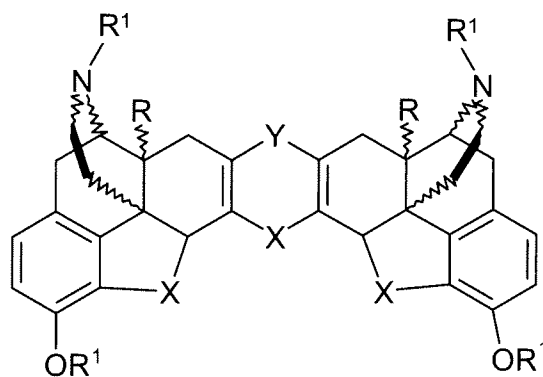
verletzungen. Bei zwei anderen Patientinnen fand sich eine signifikante Verringerung der Schneidehäufigkeit als zentrales Merkmal der Borderline-Erkrankung.

Medizinisches Anwendungsbeispiel 4:

- 5 Buprenorphin wird als Sublingualtablette mit einem Wirkstoffgehalt von 12 mg und einem Naloxonanteil von 3 mg einem Patienten mit der Diagnose emotional instabile Persönlichkeitsstörung verabreicht. Hier zeigte sich eine deutliche für den Beobach-
- 10 tungszeitraum von zwei Jahren erkennbare Reduktion des selbstverletzenden Verhaltens. Über die klinische Wirkung hinaus konnte in den psychiatrischen Evaluationsskalen: Symptom Checklist 90 (SCL-90-R), Clinical Global Impression Scale (CGI) for severity of illness (Global Improvement and Efficacy not rated), Dissoziation Evaluation (DES), strukturiertes klinisches Interview für dissoziative Störungen SKID durchgehend eine signifikante Besserung gezeigt werden. Das Niveau der Untersuchungsskalen blieb die gesamte Untersuchungsdauer stabil.

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von dissozia-  
5 tiven Störungen beim Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung von spezifischen Persönlich-  
keitsstörungen (F60 der ICD-10), emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen  
(F60.3 der ICD-10), kombinierten und anderen Persönlichkeitsstörungen (F61  
10 der ICD-10) sowie psychischen Erkrankungen, in denen dissoziative Symptom-  
komplexe, gegebenenfalls neben anderen Symptomkomplexen, eine zentrale  
Rolle spielen, bevorzugt von posttraumatischen Belastungsstörungen.
3. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
15 zeichnet, dass der *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist ein selektiver *kappa*-  
Opioidrezeptor-Antagonist oder ein pharmazeutisch annehmbares/r Salz, Ester,  
Ether, Tautomeres und/oder Hydrat davon ist.
4. Verwendung nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
20 der selektive *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist eine Verbindung der allgemei-  
nen Formel I, II, III, IV oder V ist:



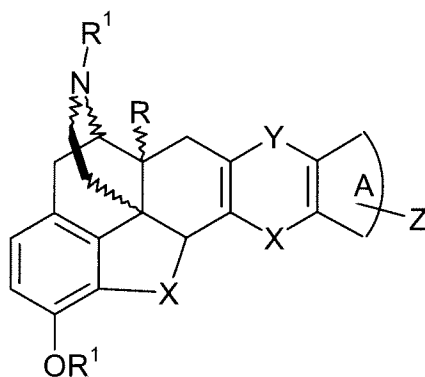
I,

25 worin

- die Reste R, R¹ und X jeweils gleich oder verschieden sein können,
- X unabhängig voneinander O, NH, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder S ist,
- Y -(CHR¹)<sub>m</sub> mit m = 0, 1 oder 2 ist,

19

- $R^1$  H, lineares oder verzweigtes  $C_{1-12}$ -Alkyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkynyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Cycloalkenyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Heterocycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-8}$ -Heterocycloalkenyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{6-14}$ -Aryl oder  $-(CH_2)_n$ - $C_{6-14}$ -Heteroaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub> oder -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,
- und R Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder  $R^1$  ist;



II ,

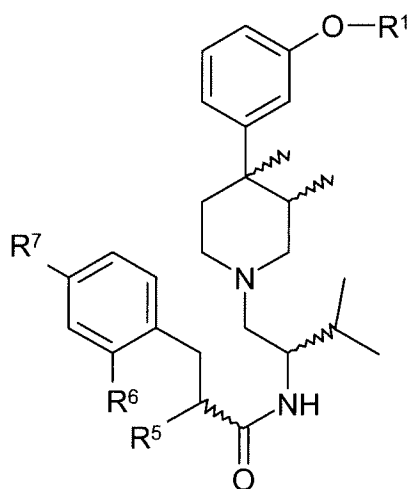
15 worin

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

20

NH(C=S)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(C=NH)S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(C=NH)NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=O-NH-C<sub>1-8</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=O-NH-Aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=O-NH-C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl ist, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub> oder -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein können, ein oder mehrere Wasserstoffatome durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl ersetzt sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und

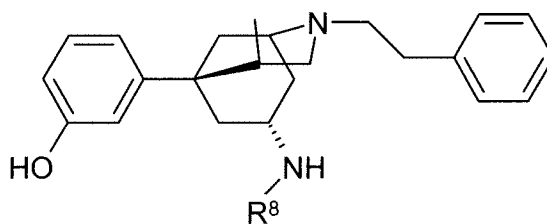
- n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;



III ,

worin

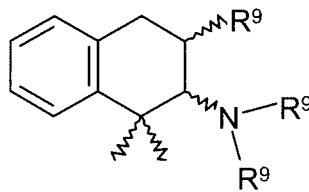
- R¹ die unter der allgemeinen Formel I definierte Bedeutung hat, bevorzugt H und C<sub>1-3</sub>-Alkyl ist,
- R⁵ und R⁶ H, -OH, -SH, -NH oder -N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist und R⁵ und R⁶ gegebenenfalls zusammen einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern, insbesondere 6 Gliedern, bilden können, und
- R⁷ H, -OH oder -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, insbesondere -OH, ist;



IV ,

worin

- $R^8$  H,  $-(C=O)(CH_2)_n$ Piperidin,  $-(C=O)(CH_2)_nN(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$  oder  $-(C=O)(CH_2)_nN(C=NH)NH_2$  ist,
- n wie bei Formel I definiert ist, und
- gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch substituiertes oder unsubstituiertes  $R^1$  ersetzt sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann;



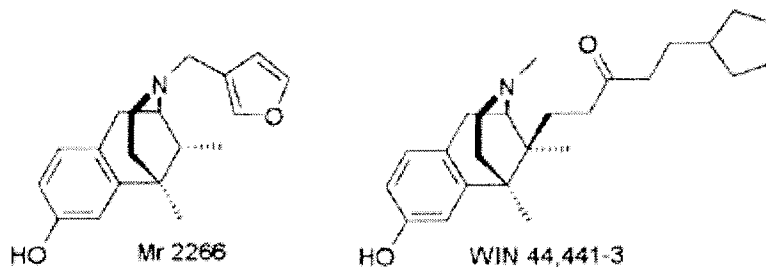
V ,

worin

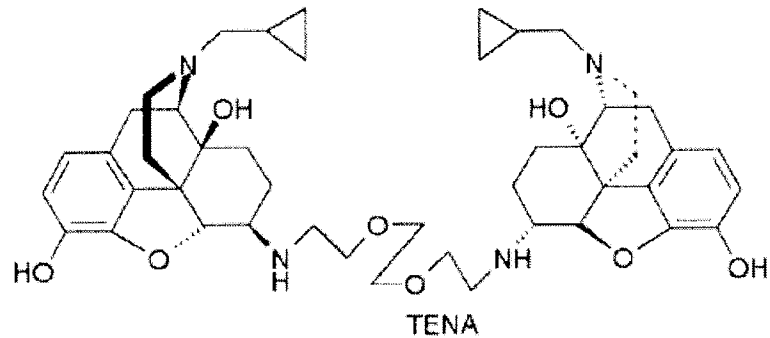
- die Reste  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und  $R^1$  (wie in Formel I definiert) oder ein Cinnamat, vorzugsweise  $C_{1-3}$ -Alkyl, sind,
- eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann und zwei der Reste  $R^9$  gegebenenfalls einen carbocyclischen oder heterocyclischen aliphatischen oder aromatischen Ring bilden;

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

5. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der selektive  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Antagonist eine Verbindung der nachfolgenden Formeln ist:



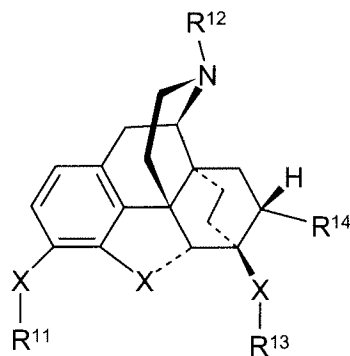
22



bei denen

- gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome ersetzt sein können durch substituiertes oder unsubstituiertes  $R^1$  (wie in Formel I definiert) oder ein Cinnamat und eine Methylengruppe der obigen Reste durch  $-(C=O)-$  ersetzt sein kann, und
- wobei O wahlweise durch S, NH oder N- $C_{1-6}$ -Alkyl ersetzt sein kann, oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass der  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Antagonist eine Verbindung der allgemeinen Formel VI ist:



VI,

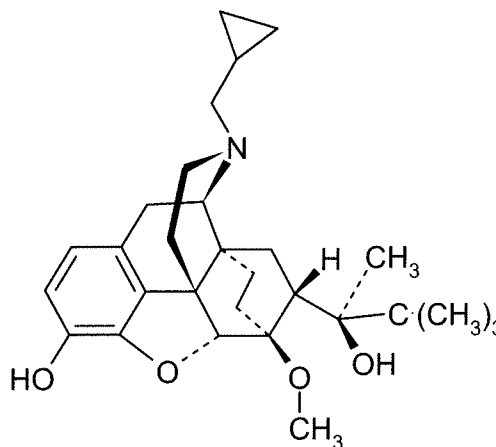
worin

- X unabhängig voneinander O, NH, N- $C_{1-6}$ -Alkyl oder S ist,
- $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils unabhängig voneinander H, lineares oder verzweigtes  $C_{1-12}$ -Alkyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, lineares oder verzweigtes  $C_{2-12}$ -Alkynyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ -Cycloalkenyl,

- $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ -Heterocycloalkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ -Heterocycloalkenyl,  $-(CH_2)_n-C_{6-14}$ -Aryl oder  $-(CH_2)_n-C_{6-14}$ -Heteroaryl sind, wobei alle Reste unsubstituiert oder mit Halogen, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH(C=NH)NH<sub>2</sub> oder -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein können und eine Methylengruppe der obigen Reste durch -(C=O)- ersetzt sein kann, und  
 5        - n jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,  
 oder pharmazeutisch annehmbarer Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

- 10    7.    Verwendung nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
       - X O ist,  
       - R<sup>11</sup> H oder lineares C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist,  
       - R<sup>12</sup>  $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ -Cycloalkyl mit n = 1 oder 2 ist,  
       - R<sup>13</sup> H oder lineares C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist, und  
 15        - R<sup>14</sup> verzweigtes C<sub>5-8</sub>-Alkyl ist, das gegebenenfalls durch -OH substituiert ist,  
 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether, Tautomere und/oder Hydrate davon.

- 20    8.    Verwendung nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass der *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonist eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 25        oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester, Ether und/oder Hydrate davon ist.



9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung mindestens einen selektiven *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten der Ansprüche 3 bis 5 und mindestens einen *kappa*-Opioidrezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 6 bis 8 umfasst.
- 5
10. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung ferner einen Opioidrezeptor-Antagonisten, bevorzugt Naloxon, umfasst.
- 10
11. Medikament, umfassend die Zusammensetzungen nach einem der vorangehenden Ansprüche.
12. Medikament nach vorangehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form von Pulver, Tabletten, Kapsel, Sublingualtablette, Lösung, Zäpfchen oder Pflaster, jeweils mit verzögerter oder ohne verzögerte Freisetzung, vor-
- 15
13. Medikament nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass es ferner einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Hilfsstoff enthält.
- 20
14. Verfahren zur Herstellung eines Medikaments nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestandteile der Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 vermischt werden.