(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 20 145 T2** 2006.02.16

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 221 952 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 20 145.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/02662**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 966 200.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/024798**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.09.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **12.04.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.07.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/454*** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9912415 **01.10.1999** **FR**

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

(73) Patentinhaber:
Sanofi-Aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:
Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(72) Erfinder:
BOURRIE, Bernard, F-34980 Saint Gely du Fesc, FR; CASELLAS, Pierre, F-34090 Montpellier, FR

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON EINEM ANTAGONIST DER ZENTRALEN KANNABINOIDREZEPTOREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung eines Antagonisten der zentralen Cannabinoidrezeptoren, die CB_1-Rezeptoren genannt werden.

[0002] Spezieller bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung eines Antagonisten der CB_1-Rezeptoren zur Herstellung von Arzneimitteln, die für die Vorbeugung und die Behandlung der Neuroinflammationskrankheiten, insbesondere die Erkrankungen, die zu einer Demyelinisation führen, wie beispielsweise Multiple Sklerose oder Guillain-Barré-Syndrom, sowie die Virus-Encephalitiserkrankungen, die Schlaganfälle oder die Schädeltraumata, bestimmt sind.

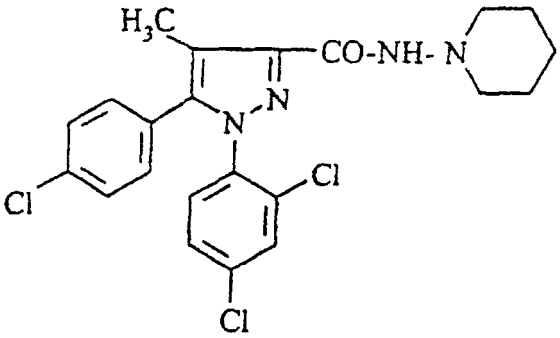
[0003] Die Wirkungen der Cannabinoide beruhen auf einer Wechselwirkung mit spezifischen Rezeptoren mit einer hohen Affinität, die an die G-Proteine gekoppelt sind. Aktuell sind zwei Typen von Rezeptoren beschrieben: die CB_1-Rezeptoren, die hauptsächlich im zentralen Nervensystem vorliegen (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) und die CB_2-Rezeptoren, die im Immunsystem vorliegen (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

[0004] Es ist bekannt, dass Cannabis bestimmte Symptome, die mit der Multiplen Sklerose verbunden sind, wie die Spastizität der Muskeln und Schmerzen, verringern oder unterdrücken kann (CNS Drugs, 1999, 11/5, 327-334).

[0005] Außerdem ist beschrieben, dass Verbindungen, die selektiv auf die Cannabinoid-CB_2-Rezeptoren wirken, bei der Behandlung der entzündlichen Erkrankungen immunitären Ursprungs verwendet werden können (Patentanmeldung WO 98/ 31227).

[0006] Die Verwendung von Agonisten der Cannabinoid-CB_1-Rezeptoren wird für die Vorbeugung und die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen angeführt (Patentanmeldung WO 98/439100).

[0007] N-Piperidino-5-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-4-methylpyrazol-3-carboxamid, im Folgenden Verbindung A genannt, der Formel:



(I)

seine pharmazeutisch annehmbaren Salze und ihre Solvate sind in dem europäischen Patent EP-656 354 als Antagonisten der zentralen Cannabinoid-CB_1-Rezeptoren beschrieben.

[0008] Jetzt hat man gefunden, dass sich die Verabreichung eines Antagonisten der CB_1-Rezeptoren, wie die Verbindung A, ihre pharmazeutischen annehmbaren Salze oder ihre Solvate, für die Vorbeugung und die Behandlung der Neuroinflammationskrankheiten, insbesondere die Erkrankungen, die zu einer Demyelinisation führen, wie beispielsweise Multiple Sklerose oder Guillain-Barre-Syndrom, sowie die Virus-Encephalitiserkrankungen, die Schlaganfälle oder die Schädeltraumata, eignet.

[0009] Gemäß einem ihrer Aspekte betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von N-Piperidino-5-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-4-methylpyrazol-3-carboxamid, eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze oder eines ihrer Solvate für die Herstellung von Arzneimitteln für die Vorbeugung und für die Behandlung solcher Erkrankungen.

[0010] Die Verbindung A und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze werden gemäß dem europäischen Patent EP 656 354 hergestellt, desgleichen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Beschreibung ebendieses Patents hergestellt werden.

[0011] In den pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung für die orale, sublinguale, subkutane, intramuskuläre, intravenöse, transdermale, lokale oder rektale Verabreichung kann der Wirkstoff allein oder in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff in einer Einzelverabreichungsform im Gemisch mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern Tieren und Menschen verabreicht werden. Die geeigneten Einzelverabreichungsformen umfassen die Formen auf oralem Weg, wie die Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Granulate und orale Lösungen oder Suspensionen, die sublingualen und bukkalen Verabreichungsformen, die Aerosole, die Implantate, die subkutanen, transdermalen, intramuskulären, intravenösen, intranasalen Verabreichungsformen und die rektale Verabreichungsformen.

[0012] Die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Verbindung beträgt 0,001 bis 5 mg/kg, vorteilhafterweise 0,01 bis 2,5 mg/kg, vorzugsweise 0,02 bis 2 mg/kg, die auf ein oder mehrere Male zu verabreichen ist. Die Verbindungen werden im Allgemeinen in einer Dosierungseinheit formuliert, die 0,1 bis 500 mg, vorteilhafterweise 1 bis 250 mg, vorzugsweise 2 bis 200 mg Wirkstoff pro Dosierungseinheit enthält, die je nach Notwendigkeit ein Mal, zwei Mal oder mehrere Male gleichzeitig zu verabreichen ist. Obwohl diese Dosierungen Beispiele für durchschnittliche Situationen sind, kann es spezielle Fälle geben, wo höhere oder geringere Dosierungen geeignet sind, solche Dosierungen gehören ebenfalls zu der Erfindung. Je nach üblicher Praxis wird die für jeden Patienten geeignete Dosis vom Arzt je nach dem Verabreichungsweg, dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion besagten Patienten bestimmt.

[0013] Gemäß der vorliegenden Erfindung sind die oralen Verabreichungsformen bevorzugt.

[0014] Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Behandlung der Neuroinflammationskrankheiten, insbesondere die Erkrankungen, die zu einer Demyelinisation führen, wie beispielsweise Multiple Sklerose oder Guillain-Barre-Syndrom; sowie die Virus-Encephalitiserkrankungen, die Schlaganfälle oder die Schädeltraumata.

[0015] Die Aktivität des Antagonisten der Cannabinoid-CB_1-Rezeptoren wurde an dem Modell einer experimentellen allergischen Encephalitis (EAE) untersucht, die ausgelöst wird:

a) bei der Lewis-Ratte durch intraplantare Verabreichung von basischem Myelinprotein (MBP) (Fragment 68-84) in einem mit Mycobacterium tuberculosis angereicherten kompletten Freund-Adjuvans (FCA) gemäß dem von Martin und Near (J. Neuroimmunol., 1995, 241-245) veröffentlichten Protokoll,

b) bei der SjL/j-Maus durch subkutane Verabreichung von Proteolipidpeptid (PLP) (Fragment 139-151) in einem mit Mycobacterium tuberculosis angereicherten kompletten Freund-Adjuvans gemäß dem in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 2499-2504 beschriebenen Protokoll. 24 und 48 Stunden nach dieser Injektion erhalten die Mäuse intravenös eine Suspension von Bordetella pertussis.

[0016] EAE ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die demyelinisierende Läsionen aufweist, die beispielsweise an die der Multiplen Sklerose beim Menschen erinnert.

[0017] In den experimentellen Modellen schwächt die für die Erfindung typische Verbindung, oral oder intraperitoneal ab dem Tag Null der Auslösung der Erkrankung verabreicht, die Erkrankung sehr signifikant ab, eine Abschwächung, die gleichzeitig an den Veränderungen des Gewichts der Tiere (die kranken Tiere weisen einen großen Gewichtsverlust auf) und an der Schwere der Krankheit (die kranken Tiere weisen eine Lähmung der Hinterpfoten auf) gemessen wird. Der Gewichtsverlust der mit der Verbindung A behandelten Tiere ist signifikant geringer als derjenige der Tiere, die nur mit dem Träger behandelt werden. Desgleichen ist die Schwere der Erkrankung in den Gruppen von mit der Verbindung A behandelten Tieren statistisch geringer.

[0018] Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass die Verbindung A, Antagonist der Cannabinoid-CB_1-Rezeptoren, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate günstig in diese Krankheit der neurologischen Dysfunktion eingreifen und so eine klinische Anwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, die demyelinisierende Läsionen verursachen, wie die Multiple Sklerose, finden können.

BEISPIEL 1 Kapsel, dosiert mit 1 mg Antagonist der CB1-Rezeptoren	
Mikronisierte Verbindung A	1,00 mg
Maisstärke	51,00 mg
Lactose Monohydrat	103,33 mg
Polyvidon	4,30 mg
Natriumlaurylsulfat	0,17 mg
Vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	8,50 mg
Gereinigtes Wasser: q.s. für feuchtes Granulieren	
Magnesiumstearat	1,70 mg
Für eine opake weiße Kapsel Nr. 3, befüllt mit 170 mg	

BEISPIEL 2 Kapsel, dosiert mit 10 mg Antagonist der CB1-Rezeptoren	
Mikronisierte Verbindung A	10,00 mg
Maisstärke	51,00 mg
Lactose Monohydrat	94,33 mg
Polyvidon	4,30 mg
Natriumlaurylsulfat	0,17 mg
Vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	8,50 mg
Gereinigtes Wasser: q.s. für feuchtes Granulieren	
Magnesiumstearat	1,70 mg
Für eine opake weiße Kapsel Nr. 3, befüllt mit 170 mg	

BEISPIEL 3 Kapsel, dosiert mit 30 mg Antagonist der CB1-Rezeptoren	
Mikronisierte Verbindung A	30,00 mg
Maisstärke	51,00 mg
Lactose Monohydrat	74,33 mg
Polyvidon	4,30 mg
Natriumlaurylsulfat	0,17 mg
Vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	8,50 mg
Gereinigtes Wasser: q.s. für feuchtes Granulieren	
Magnesiumstearat	1,70 mg

[0019] Für eine opake weiße Kapsel Nr. 3, befüllt mit 170 mg

BEISPIEL 4 Tablette, dosiert mit 30 mg Antagonist der CB1-Rezeptoren	
Mikronisierte Verbindung A	30,00 mg
Lactose Monohydrat	q.s.
Maisstärke	40,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 6cP	5,00 mg
Gereinigtes Wasser: q.s. für feuchtes Granulieren	
Vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	10,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg
Für eine fertige Tablette mit 200 mg	

Patentansprüche

1. Verwendung von N-Piperidino-5-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-4-methylpyrazol-3-carboxamid oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze oder eines seiner Solvate für die Herstellung von Arzneimitteln für die Vorbeugung oder die Behandlung von Erkrankungen, die zu einer Demyelinisation führen, von Virus-Encephalitis, Schlaganfällen oder Schädeltraumata.

2. Verwendung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Arzneimitteln für die Vorbeugung und die Behandlung von Multipler Sklerose.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen