



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 10 976 T2** 2007.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 408 953 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/27** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 10 976.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/05297**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 724 984.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/067921**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(30) Unionspriorität:

271681 P 27.02.2001 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:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(72) Erfinder:

**PLATA-SALAMAN, Carlos,R., Ambler, PA 19002,
US; ZHAO, Boyu, Lansdale, PA 19446, US;
TWYMAN, Roy,E., Doylestown, PA 18901, US;
CHOI, Moon, Yong, Towaco, NJ 07082, US;
GORDON, Robert, Robbinsville, NJ 08691, US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: **CARBAMATVERBINDUNGEN ZUR VERWENDUNG BEI DER PRÄVENTION ODER BEHANDLUNG
DER BIPOLAREN ERKRANKUNG**

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

Bereich der Erfindung

[0001] Die Erfindung ist auf die Verwendung einer Carbamatverbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Erkrankung gerichtet. Insbesondere ist die Erfindung auf die Verwendung einer halogenierten 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamat-Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung bipolarer Erkrankung gerichtet.

Hintergrund der Erfindung

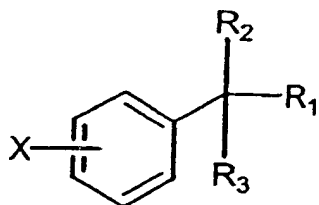
[0002] Die bipolare Erkrankung ist eine fortschreitende psychiatrische Erkrankung (F. Goodwin und K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, 1990). Die bipolare Erkrankung ist durch wiederkehrende Episoden von Stimmungswechseln gekennzeichnet. Diese Episoden können Symptome von Manie, Hypomanie (weniger ernste Formen der Manie), Depression oder eine Kombination von Manie und Depression (Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, März 2000) zeigen. Bipolare Erkrankung Typ I weist mehr manische oder gemischte Stimmungssymptome auf, während die bipolare Erkrankung Typ II durch hauptsächlich depressive Episoden, aber auch durch spontane hypomanische Episoden unterschieden werden kann (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994; Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, März 2000; Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect. Disord., 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Akute Manie ist mit einer gehobenen oder gereizten Stimmung und mit wenigstens drei bis vier klassischen manischen Zeichen und Symptomen (z. B. abnorm gehobene oder gereizte Stimmung, Grandiosität oder überhöhtes Selbstwertgefühl, verringerter Schlafbedarf, rasende Gedanken, Ablenkbarkeit) verbunden (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994). Hypomanie ist mit einer Periode leicht gehobener Stimmung, geschärftem positivem Denken und erhöhter Energie und Aktivitätsspiegel verbunden, aber ohne Beeinträchtigung, die mit manischen Episoden verbunden ist (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994). Schnelle Zyklen werden als Abwechseln zwischen Depression und Manie/Erregung definiert (Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect. Disord., 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Die Cyclothymische Erkrankung ist eine abgeschwächte bipolare Erkrankung, die durch häufige kurze Folgen von symptomatischer Depression und hypomanischen Episoden (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Auflage 4, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994) gekennzeichnet ist.

[0003] Es wurde hypothetisiert, daß die Rückfälle der bipolaren Erkrankung durch elektrophysiologisches/neurophysiologisches Kindling verursacht werden (F. Goodwin and K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, S. 405–407, 1990; Ghaemi S. N., Boiman E. E., Goodwin F. K., Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder, Biol. Psychiatry, 1999, 45(2), 137–44; Stoll A. L., Severus W. E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction und kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77–89; Goldberg J. F., Harrow M., Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study, Biol. Psychiatry, 1994, 1, 35(1), 70–2).

[0004] Um bipolare Erkrankung zu behandeln, werden Stimmungsstabilisatoren verwendet (Sadock B. J., Sadock B. A., Post R. M. Treatment of bipolar disorders, Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2000, Vol. 1, 1385–1430). Etablierte Stimmungsstabilisatoren zeigen anti-Kindling-Effekte (Stoll A. L., Severus W. E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction und kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77–89). Antikonvulsiva und Antiepileptika, die anti-Kindling-Effekte zeigen, sind wichtige Alternativen und Hilfsmittel bei der Behandlung der bipolaren Erkrankung (Post R. M., Denicoff K. D., Frye M. A., Dunn R. T., Leverich G. S., Osuch E., Speer A., A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century, Neuropsychobiology, 1998, 38(3), 152–66; Janowsky D. S., New Treatments of Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 1999, 1(2), 111–113) einschließlich bei bipolarer Erkrankung mit schnellen Zyklen (Shelton M. D., Calabrese J. R., Current Concepts in Rapid Cycling Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 2000, 2(4), 310–315) und bei der Behandlung und Vorbeugung der akuten Manie (Lennkh C., Simhandl C., Current aspects of valproate in bipolar disorder, Int. Clin. Psychopharmacol., 2000, 15(1), 1–11; Tohen M., Grundy S., Management of acute mania, J. Clin. Psychiatry, 1999, 60 (Suppl 5) 31–4; Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F. A., Giedke H., Walden J., Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, pla-

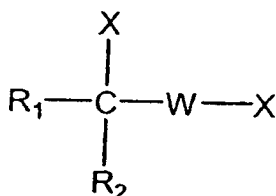
cebo-controlled, multicenter study, European Valproate Mania Study Group, J. Clin. Psychopharmacol., 2000, 20(2), 195–203; Sachs G. S., Printz D. J., Kahn D. A., Carpenter D., Docherty J. P., The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000, Postgrad. Med., 2000, Spec Nr: 1–104).

[0005] Im U.S. Patent Nr. 3,265,728 von Bossinger et al. wurden substituierte Phenylalkylcarbamatverbindungen als nützlich zur Behandlung des zentralen Nervensystems beschrieben, die tranquilisierende, sedierende und Muskelrelaxationseigenschaften aufweisen der Formel:

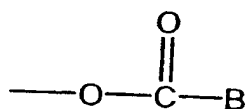


worin R_1 entweder Carbamat oder Alkylcarbamat ist, das von 1 bis 3 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe enthält; R_2 entweder Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl oder Hydroxyalkyl ist, die von 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthalten; R_3 entweder Wasserstoff oder Alkyl ist, das von 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält; und X ein Halogen, Methyl, Methoxy, Phenyl, Nitro oder Amin sein kann.

[0006] Im U.S. Patent Nr. 3,313,692 von Bossinger et al. wurde ein Verfahren zum Induzieren von Beruhigung und Muskelrelaxation mit Carbamaten beschrieben, durch Verabreichen einer Verbindung der Formel:

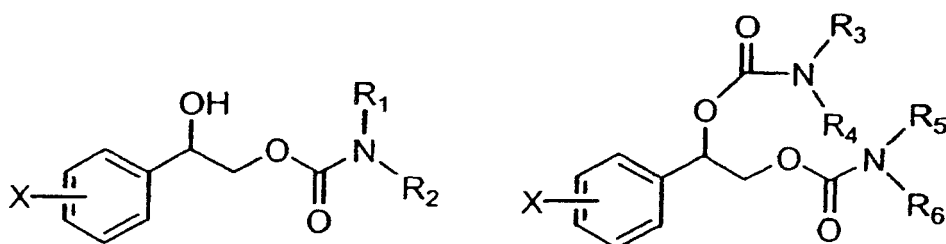


in der W einen aliphatischen Rest darstellt, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält, worin R_1 einen aromatischen Rest darstellt, R_2 Wasserstoff oder einen Alkylrest darstellt, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält und X Wasserstoff oder Hydroxy oder Alkoxy oder Alkylrest darstellt, die weniger als 4 Kohlenstoffatome enthalten oder der Rest:



in dem B einen organischen Aminrest darstellt aus der Gruppe bestehend aus Heterozyklen, Ureido und Hydrazinoresten und dem Rest $-N(R_3)_2$, worin R_3 Wasserstoff oder einen Alkylrest darstellt, der weniger als 4 Kohlenstoffatome enthält.

[0007] Im U.S. Patent Nr. 6,103,759 von Choi et al. wurden auch optisch reine Formen von Halogen-substituierten 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamaten und Dicarbamaten als wirksam zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems einschließlich Krämpfen, Epilepsie, Schlaganfall und Muskelspasmus beschrieben; und als nützlich bei der Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems insbesondere als Antikonvulsiva, Antiepileptika, neuroprotektive Mittel und zentral fungierende Muskelrelaxantien der Formeln:



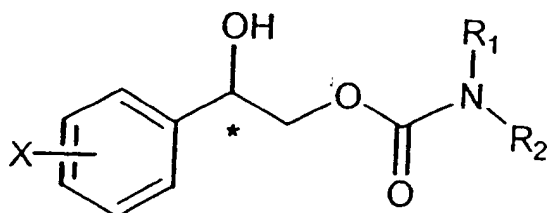
worin ein Enantiomer vorherrscht und worin der Phenylring bei X mit einem bis fünf Halogenatomen ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom oder Jodatomen substituiert ist, und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 jeweils ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradekettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit einem bis vier Kohlenstoffatomen,

die wahlweise mit einer Phenylgruppe, mit Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkyloxy, Amino, Nitro und Cyano substituiert sind. Es wurden reine enantiomere Formen und Enantiomeren-Gemische beschrieben, wobei eines der Enantiomere in dem Gemisch für die Verbindungen vorherrscht, die durch die obigen Formeln dargestellt werden; vorzugsweise herrscht eines der Enantiomere bis zu einem Ausmaß von ungefähr 90% oder mehr vor; und am meisten bevorzugt von ungefähr 98% oder mehr.

[0008] Es wurde zuvor keine Halogen-substituierte 2-Phenyl-1,2-ethandiolmonocarbamat-Verbindung der Formel (I) als nützlich zur Vorbeugung oder Behandlung bipolarer Erkrankung beschrieben. Kürzliche präklinische Studien haben zuvor nicht erkannte pharmakologische Eigenschaften aufgedeckt, die vorschlagen, daß eine Verbindung der Formel (I) nützlich zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung ist. Daher ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung zu lehren.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung gerichtet:



(Formel I)

worin

Phenyl an X mit einem bis fünf Halogenatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Jod, substituiert ist; und

R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl; worin (C_1-C_4) -Alkyl wahlweise mit Phenyl substituiert ist (worin Phenyl wahlweise mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano substituiert ist).

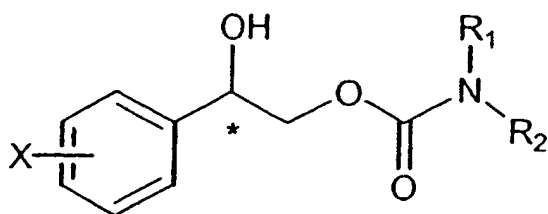
[0010] Ausführungsformen der Erfindung schließen die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung, umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und eine Verbindung der Formel (I) ein.

[0011] Ausführungsformen der Erfindung schließen die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung in einem dafür bedürftigen Subjekt ein.

[0012] Ausführungsformen der Erfindung schließen die Verwendung eines Enantiomers der Formel (I) oder eines Enantiomeren-Gemisches ein, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht. Für Enantiomeren-Gemische, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht, herrscht vorzugsweise ein Enantiomer der Formel (I) bis zu einem Ausmaß von ungefähr 90% oder mehr vor. Weiter bevorzugt herrscht ein Enantiomer der Formel (I) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 98% oder mehr vor.

Genaue Beschreibung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung einer therapeutischen wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung gerichtet:



(Formel I)

worin

Phenyl an X mit einem bis fünf Halogenatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Jod substituiert ist; und

R₁ und R₂ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl; worin (C₁-C₄)-Alkyl wahlweise mit Phenyl substituiert ist (worin Phenyl wahlweise mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano substituiert ist).

[0014] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Verlangsamung oder Verzögerung des Verlaufs einer bipolaren Erkrankung ein.

[0015] Die vorliegende Erfindung schließt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) ein, worin X Chlor ist; vorzugsweise ist X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert.

[0016] Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) ein, worin R₁ und R₂ vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

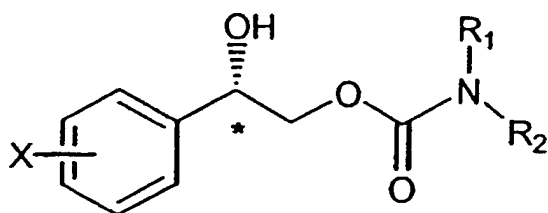
[0017] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers der Formel (I) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht, worin X Chlor ist; vorzugsweise ist X an der ortho-Position des Phenylrings substituiert.

[0018] Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung eines Enantiomers der Formel (I) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht, worin R₁ und R₂ vorzugsweise aus Wasserstoff ausgewählt sind.

[0019] Für Enantiomeren-Gemische, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht, herrscht vorzugsweise ein Enantiomer der Formel (I) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 90% oder mehr vor. Weiter bevorzugt herrscht ein Enantiomer der Formel (I) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 98% oder mehr vor.

[0020] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers der Formel (I), oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (I) vorherrscht, zur Herstellung eines Medikaments zur Verlangsamung oder Verzögerung des Verlaufs der bipolaren Erkrankung.

[0021] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers der Formel (Ia) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (Ia) vorherrscht:



Formel (Ia)

worin

Phenyl an X mit einem bis fünf Halogenatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Jod substituiert ist; und

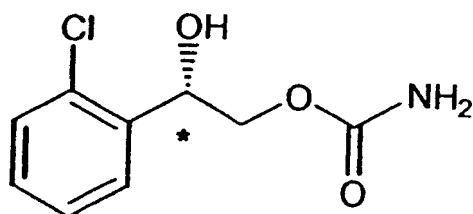
R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl; worin (C_1-C_4) -Alkyl wahlweise mit Phenyl substituiert ist (worin Phenyl wahlweise mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Nitro und Cyano substituiert ist).

[0022] Die vorliegende Erfindung schließt die Verwendung eines Enantiomers der Formel (Ia) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (Ia) vorherrscht, worin X Chlor ist; und worin X vorzugsweise an der ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

[0023] Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung eines Enantiomers der Formel (Ia) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (Ia) vorherrscht, worin R_1 und R_2 vorzugsweise ausgewählt sind aus Wasserstoff.

[0024] Bei Enantiomeren-Gemischen, worin ein Enantiomer der Formel (Ia) vorherrscht, herrscht vorzugsweise ein Enantiomer der Formel (Ia) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 90% oder mehr vor. Weiter bevorzugt herrscht ein Enantiomer der Formel (I) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 98% oder mehr vor.

[0025] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers der Formel (Ib) oder Enantiomeren-Gemisches ein, worin ein Enantiomer der Formel (Ib) vorherrscht, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung:



Formel (Ib)

[0026] Bei Enantiomeren-Gemischen, worin ein Enantiomer der Formel (Ib) vorherrscht, herrscht ein Enantiomer der Formel (Ib) vorzugsweise bis zu dem Ausmaß von ungefähr 90% oder mehr vor. Weiter bevorzugt herrscht ein Enantiomer der Formel (Ib) bis zu dem Ausmaß von ungefähr 98% oder mehr vor.

[0027] Eine Ausführungsform der Erfindung schließt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Enantiomers der Formel (Ib) oder Enantiomeren-Gemische ein, worin ein Enantiomer der Formel (Ib) vorherrscht, zur Herstellung eines Medikaments zur Verlangsamung oder Verzögerung des Verlaufs einer bipolaren Erkrankung.

[0028] Es können andere Kristallformen der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Verbindungen vorliegen, die als solche als in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen gedacht sind.

[0029] Für den Fachmann ist es ersichtlich, daß die Verbindungen der Erfindung als Razemate, Enantiomere und Enantiomeren-Gemische davon vorliegen können. Ein Carbamat-Enantiomer, das aus der Gruppe bestehend aus Formel (I), Formel (Ia) und Formel (Ib) ausgewählt ist, enthält ein asymmetrisches chirales Kohlenstoffatom an der Benzylposition, das der aliphatische Kohlenstoff ist, der an den Phenylring angrenzt (dargestellt durch das Sternchen in den Strukturformeln).

[0030] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können wie in dem vorher zitierten Bossinger '728-Patent, Bossinger'692-Patent und Choi'759-Patent beschrieben hergestellt werden.

[0031] Es ist vorgesehen, daß die Definition jedes Substituenten oder Variablen bei einer bestimmten Stelle in einem Molekül unabhängig von seinen Definitionen woanders in dem Molekül ist. Es wird verstanden, daß Substituenten und Substitutionsmuster der Verbindungen dieser Erfindung durch einen Fachmann ausgewählt werden können, um Verbindungen bereitzustellen, die chemisch stabil sind und die leicht durch im Stand der Technik bekannte Techniken synthetisiert werden können, sowie durch die hier dargestellten Verfahren.

[0032] Die vorliegende Erfindung sieht die Verwendung für die Herstellung eines Medikaments zum Vorbeugen oder Behandeln einer bipolaren Erkrankung in einem dafür bedürftigen Subjekt vor. Bipolare Erkrankung

schließt ein, ohne darauf begrenzt zu sein, bipolare Erkrankung Typ I, bipolare Erkrankung Typ II, Cyclothymische Erkrankung, schnelle Zyklen, ultradiane Zyklen, bipolare Depression, akute Manie, gemischte Manie, Hypermanie und Episoden, die mit einer bipolaren Erkrankung assoziiert sind.

[0033] Ein Beispiel der vorliegenden Erfindung umfaßt ein Verabreichen an ein Subjekt einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und eine Verbindung der Formel (I). Die vorliegende Erfindung schließt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung ein.

[0034] Ein weiteres Beispiel der vorliegenden Erfindung umfaßt ein Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in Verbindung mit einem oder mehreren Mitteln, die zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung nützlich sind.

[0035] Eine Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutischen Zusammensetzungen davon kann durch jede herkömmliche Art der Verabreichung verabreicht werden, einschließlich, aber nicht begrenzt auf oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intravenös (iv), intramuskulär (im), subcutan (sc), transdermal, buccal, nasal, sublingual, ocular, rektal und vaginal. Zusätzlich kann die Verabreichung direkt an das Nervensystem einschließen, aber nicht begrenzt auf intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intrathecal, intracisternal, intraspinal oder peri-spinalen Wege der Verabreichung durch Abgabe über intracraniale oder intravertebrale Nadeln oder Katheter mit oder ohne Pumpvorrichtungen. Für einen Fachmann ist es leicht ersichtlich, daß jede Dosis oder Häufigkeit der Verabreichung, die den hier beschriebenen wirksamen therapeutischen Effekt bereitstellt, für die Anwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

[0036] Die therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutischen Zusammensetzung davon kann von ungefähr 0,01 mg/kg/Dosis bis ungefähr 100 mg/kg/Dosis sein. Vorzugsweise kann die therapeutisch wirksame Menge von ungefähr 0,01 mg/kg/Dosis bis ungefähr 25 mg/kg/Dosis sein. Weiter bevorzugt kann die therapeutisch wirksame Menge von ungefähr 0,01 mg/kg/Dosis bis ungefähr 10 mg/kg/Dosis sein. Am meisten bevorzugt kann die therapeutisch wirksame Menge von ungefähr 0,01 mg/kg/Dosis bis ungefähr 5 mg/kg/Dosis sein. Daher kann die therapeutisch wirksame Menge des wirksamen Inhaltsstoffs, der pro Dosierungseinheit enthalten ist (z. B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Suppositorium, Teelöffel-voll und dergleichen), wie hier beschrieben, von ungefähr 1 mg/Tag bis ungefähr 7000 mg/Tag für ein Subjekt sein, das z. B. ein Durchschnittsgewicht von ungefähr 70 kg aufweist.

[0037] Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen der Subjekte (einschließlich Faktoren, die mit dem bestimmten zu behandelnden Subjekt assoziiert sind, einschließlich Subjektalter, Gewicht und Diät, Stärke des Präparats, das Fortschreiten des Krankheitszustand und die Art und Zeit der Verabreichung) und der Verwendung einer bestimmten Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutischen Zusammensetzung davon, variieren.

[0038] Die optimalen zu verabreichenden Dosierungen können durch den Fachmann leicht festgestellt werden und werden zu dem Erfordernis führen, die Dosis einem entsprechenden therapeutischen Spiegel anzupassen. Die Verwendung von entweder täglicher Verabreichung oder post-periodischer Dosierung kann angewendet werden. Vorzugsweise wird eine Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutischen Zusammensetzung davon zur Vorbeugung oder Behandlung bipolarer Erkrankung oral oder parenteral verabreicht.

[0039] Gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung kann eine hier beschriebene Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutische Zusammensetzung davon separat zu verschiedenen Zeitpunkten während des Verlaufs der Therapie oder gleichzeitig in geteilter Kombination oder einzelnen Kombinationsformen verabreicht werden. Zweckmäßigerweise kann eine Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutische Zusammensetzung davon in einer einzelnen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die gesamte tägliche Dosierung kann über kontinuierliche Abgabe oder in geteilten Dosen von zwei, drei oder viermal täglich verabreicht werden. Die vorliegende Erfindung soll daher so verstanden werden, alle solchen Verfahren und Systeme von simultaner oder wechselnder Behandlung zu umfassen und der Ausdruck „Verabreichen“ ist dementsprechend zu interpretieren.

[0040] Der Ausdruck „Subjekt“ wie hier verwendet, betrifft ein Tier, vorzugsweise ein Säugetier, am meisten bevorzugt einen Menschen, der das Objekt der Behandlung, der Beobachtung oder des Experiments ist. Der Ausdruck „therapeutisch wirksame Menge“, wie hier verwendet, bedeutet die Menge an wirksamer Verbindung

oder pharmazeutischem Mittel, die die biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebesystem, Tier oder Mensch auslöst, das/der durch einen Forscher, Veterinär, Mediziner oder anderes klinisches Personal untersucht wird, und das die Verminderung der Symptome der Erkrankung oder der zu behandelnden Erkrankung einschließt.

[0041] Wie hier verwendet, ist der Ausdruck „Zusammensetzung“ dazu gedacht, ein Produkt zu umfassen, das die spezifischen Inhaltsstoffe in spezifischen Mengen umfaßt, sowie jedes Produkt, das direkt oder indirekt aus Kombinationen der spezifischen Inhaltsstoffen in spezifischen Mengen resultiert.

[0042] Um eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung herzustellen, wird eine Verbindung der Formel (I) als der wirksame Inhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Träger entsprechend herkömmlichen pharmazeutischen Mischtechniken eng miteinander vermischt, wobei der Träger in Abhängigkeit von der Form des zum Verabreichen erwünschten Präparats (z. B. oral oder parenteral) eine große Anzahl an Formen annehmen kann. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger sind im Stand der Technik gut bekannt. Beschreibungen einiger dieser pharmazeutisch akzeptablen Träger können in *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, veröffentlicht durch die American Pharmaceutical Association und der Pharmaceutical Society of Great Britain, gefunden werden.

[0043] Verfahren zum Formulieren von pharmazeutischen Zusammensetzungen wurden in einer Vielzahl von Publikationen beschrieben, wie zum Beispiel *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1–3*, herausgegeben durch Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1–2*, herausgegeben durch Avis et al; und *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volumes 1–2*, herausgegeben durch Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.

[0044] Vorzugsweise liegt eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer Einheitsdosierungsform, wie zum Beispiel einer Tablette, Pille, Kapsel, Filmtablette, Gelkapsel, Lutschtablette, Granulat, Pulver, sterilen parenteralen Lösung oder Suspension, abgemessenes Aerosol oder Flüssigkeitsspray, Tropfen, Ampulle, Autoinjektionsvorrichtung oder Suppositorium zur Verabreichung durch orale, intranasale, sublinguale, intraoculare, transdermale, parenterale, rektale, vaginale, Inhalation- oder Insufflationsmittel vor. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form vorhanden sein, die für einmal wöchentliche oder einmal monatliche Verabreichung geeignet ist oder die angepaßt sein kann, um ein Präparat zur intramuskulären Injektion bereitzustellen.

[0045] Beim Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine feste Dosierungsform zur oralen Verabreichung aufweist, wie zum Beispiel einer Tablette, Pille, Kapsel, Filmtablette, Gelkapsel, Lutschtablette, Granulat oder Pulver (wobei jedes sofortiges Freisetzung, zeitliches Freisetzung und kontinuierliche Freisetzungsumformulierungen einschließt), schließen geeignete Träger und Hilfsstoffe, ohne darauf begrenzt zu sein, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Schmiermittel, Sprengmittel und dergleichen ein. Falls gewünscht, können Tabletten durch Standardtechniken Zucker-beschichtet, Gelatine-beschichtet, Film-beschichtet oder enterisch beschichtet werden.

[0046] Zum Herstellen einer festen Dosierungsform wird der wirksame Hauptinhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Träger (z. B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie zum Beispiel Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Klebemitteln, Sprengmitteln, Schmiermitteln, Antiklebmitteln und Gleitmitteln) gemischt. Lösungsmittel und Geschmacksmittel können einer kaubaren festen Dosierungsform zugegeben werden, um die Schmackhaftigkeit der oralen Dosierungsform zu verbessern. Zusätzlich können zur Erleichterung der Identifizierung des Arzneimittels oder für ästhetische Zwecke Färbemittel und Beschichtungen zugegeben oder auf der festen Dosierungsform angewendet werden. Diese Träger werden mit dem pharmazeutischen Wirkstoff formuliert, um eine akkurate, entsprechende Dosis des pharmazeutischen Wirkstoffs mit einem pharmazeutischen Freisetzungsprofil bereitzustellen.

[0047] Beim Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Flüssigkeitsdosierungsform aufweist, können zur oralen, topischen oder parenteralen Verabreichung jedes der nützlichen pharmazeutischen Mittel oder Hilfsstoffe verwendet werden. Folglich schließen für flüssige Einheitsdosierungsformen, wie zum Beispiel Suspensionen (z. B. Kolloide, Emulsionen und Dispersionen) und Lösungen, geeignete Träger und Zusatzstoffe, ohne darauf begrenzt zu sein, pharmazeutisch akzeptable Vernetzungsmittel, Dispergierungsmittel, Flockungsmittel, Verdickungsmittel, pH-kontrollierende Mittel (z. B. Puffer), osmotische Mittel, Färbemittel, Geschmacksmittel, Duftstoffe, Konservierungsmittel (z. B. zur Kontrolle des mikrobiellen Wachstums usw.) ein, und ein flüssiges Vehikel kann verwendet werden. Nicht alle der oben gelisteten Bestandteile sind für jede Flüssigkeitsdosierungsform erforderlich. Die Flüssigformen, in denen die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder zur Injektion eingeschlossen werden können schließen

ein, ohne darauf begrenzt zu sein, wäßrige Lösungen, geeignete aromatisierte Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit genießbaren Ölen, wie zum Beispiel Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel.

Biologische experimentelle Beispiele

[0048] Die Wirksamkeit einer Verbindung der Formel (I) zur Verwendung bei der Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung wurde in den nachfolgenden experimentellen Beispielen evaluiert, die dazu gedacht sind, die Erfindung zu veranschaulichen, aber nicht zu begrenzen.

Hippocampales Kindled-Rattenmodell

[0049] In dem hippocampalen Kindling-Modell (Lothman E W, et al., Epilepsy Res., 1988, 2(6) 367-79) wurden adulten männlichen Sprague-Dawley Ratten bipolare Elektroden operativ implantiert. Die Anfallsauswertung wurde mittels der folgenden Stadien gemessen: (1) Mund und Gesichtsbewegungen; (2) vorherige Symptome plus Kopfnicken; (3) vorherige Symptome plus vorderer Extremitäten-Klonus; (4) vorherige Symptome plus Aufzucht; und (5) vorherige Symptome plus Fallen.

Anfallsauswertung für hippocampales Kindled-Rattenmodell

[0050] Ein Enantiomer der Formel (Ib) wurde intraperitoneal verabreicht, wobei die Ergebnisse davon in Tabelle 1 angegeben werden.

Tabelle 1

Testzeit : 15 Min.			
Dosis (mg/kg)	# geschützt/ # getestet	Anfallsauswertung ± S.E.M.	Zeit nach Entladung (Sek.) ± S.E.M.
12,5	2/7	3,43 ± 0,53	52,00 ± 10,88
25	4/7	2,29 ± 0,78	38,29 ± 13,48
37,5	5/7	2,29 ± 0,75	38,00 ± 11,87

[0051] Der berechnete ED₅₀-Wert für die Reduktion des Anfalls von 5 zu 3 oder weniger war ungefähr 22,5 mg/kg mit 95% Konfidenzintervall von 12,5 bis 37,5 mg/kg.

Elektrisch-Kindled-Rattenmodell

[0052] Ein ähnlicher Effekt wurde für das Enantiomer der Formel (Ib) auch in dem elektrisch-Kindled-Rattenmodell gefunden (Racine R., J. Clin. Neurophysiol., 1972, 32, 281–294), das ein alternatives Kindling-Modell ist. Die elektrische Stimulation durch Kornealektroden induziert einen Ablauf von Verhaltensanfällen die ähnlich zu solchen sind, die beim hippocampalen Kindling erhalten werden.

[0053] Adulte männliche Wistar-Ratten wurden für 4 Sekunden (8 mA; 60 Hz) über Kornealektroden für ein Minimum von Stadium-5-Anfällen elektrisch gekindled. Tieren, die zehn aufeinanderfolgenden Stadium-5-Anfälle zeigten, wurde das Enantiomer der Formel (Ib) gegeben, um festzustellen, ob die Verbindung die Anfälle reduzieren oder ausheben kann.

[0054] Eine Stunde nach oraler Verabreichung wurden die % Anfallsaktivität als eine kombinierte Anfallsaktivität für jedes Tier für die Gesamtanzahl der Tiere pro Gruppe bewertet; % Schutz ist durch subtrahieren der % Anfallsaktivität von 100% abgeleitet.

[0055] Tabelle 2 listet Daten auf, die die Wirksamkeit eines oral verabreichten Enantiomers der Formel (Ib) auf das Ausmaß der Stadium-5-Anfälle in dem elektrisch-Kindled-Rattenmodell zeigen.

[0056]

Tabelle 2

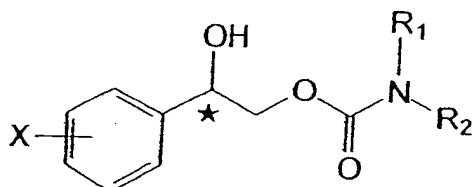
Anti-Kindling Effekte nach Formel (Ib) in elektrisch-Kindled-Ratten

Dosis (mg/kg)	n	% Anfalls- aktivität	% Schutz	ED ₅₀ (mg/kg)
1	3	93,3	6,7	4,2
3	3	46,7	53,3	
10	3	33,3	66,7	
100	3	0	100	

[0057] Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, daß ein Enantiomer der Formel (Ib) potente anti-Kindling Effekte in sowohl dem hippocampalen Kindled- und dem elektrisch-Kindled-Rattenmodell aufweist.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung nach Formel (I):



Formel (I)

wobei

Phenyl an X mit ein bis vier Halogenatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Jod, substituiert ist; und

R₁ und R₂ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl; wobei (C₁-C₄)-Alkyl wahlweise mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl wahlweise mit Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amin, Nitro und Cyan, substituiert ist);

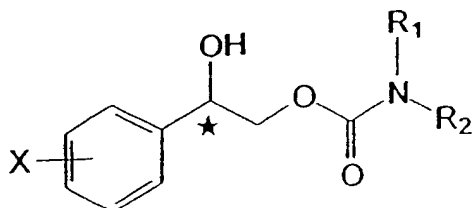
zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder zur Behandlung einer bipolaren Erkrankung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei X Chlor ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei X an der Ortho-Position des Phenylrings substituiert ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R₁ und R₂ aus Wasserstoff ausgewählt sind.

5. Verwendung eines Enantiomers nach Formel (I) oder enantiomeren Mischung, wobei ein Enantiomer nach Formel (I) vorherrscht:



Formel (Ia)

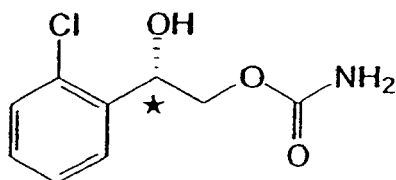
wobei

Phenyl an X mit ein bis vier Halogenatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Jod substituiert ist; und

R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl; wobei (C_1-C_4) -Alkyl wahlweise mit Phenyl substituiert ist (wobei Phenyl wahlweise mit Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amin, Nitro und Cyan, substituiert ist);

zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer bipolaren Erkrankung.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Enantiomer nach Formel (I) ein Enantiomer nach Formel (Ib) ist:



Formel (Ib)

7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 5, wobei die bipolare Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus bipolarer Erkrankung Typ I, bipolarer Erkrankung Typ II, zyklotymischer Erkrankung, schnellem Wechsel, ultradianem Wechsel, bipolarer Depression, akuter Manie, Manie, gemischten Manien, Hypomanien und Schüben, die mit einer bipolaren Erkrankung assoziiert sind.

8. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 5, wobei die therapeutisch wirksame Menge von etwa 0,01 mg/Kg/Dosis bis etwa 100 mg/Kg/Dosis ist.

9. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 5, wobei die Verbindung oder das Enantiomer zur Herstellung eines Medikaments zur Verlangsamung oder zur Verzögerung des Verlaufs der bipolaren Erkrankung verwendet wird, wobei bei einer dafür bedürftigen Person eine therapeutisch wirksame Menge eines Enantiomers nach Formel (I) oder eine enantiomere Mischung, wobei ein Enantiomer nach Formel (I) vorherrscht, verabreicht wird.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die therapeutisch wirksame Menge von etwa 0,01 mg/Kg/Dosis bis etwa 100 mg/Kg/Dosis ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen