



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 492 T2 2004.09.16**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 238 676 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 492.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 251 153.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **20.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 45/06**

A61K 31/454, A61K 31/496, A61K 31/517,

A61K 31/554, A61K 31/55, A61K 31/5513,

A61P 25/18, A61P 25/22, A61P 25/24

(30) Unionspriorität:

272619 P 01.03.2001 US

(73) Patentinhaber:

Pfizer Products Inc., Groton, Conn., US

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Howard, Harry Ralph, Groton, Connecticut 06340,
US**

(54) Bezeichnung: **Kombination eines Inhibitoren der Serotoninwiederaufnahme und eines atypischen Antipsychotikums zur Behandlung von Depression, Zwangsneurosen und Psychosen**

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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Depression, zwangsneurotischen Störungen (OCD) und Psychose mit verbesserter Wirksamkeit bei einem Säuger, einschließlich des Menschen, durch Verabreichung eines atypischen Antipsychotikums in Kombination mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor (Serotonin reuptake inhibitor = SRI), ausgewählt aus den Verbindungen der Formel II, wie sie in den angefügten Ansprüchen definiert sind, an den Säuger. Sie bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein atypisches Antipsychotikum und einen Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SRI), ausgewählt aus den Verbindungen der Formel II, wie sie in den angefügten Ansprüchen definiert sind, enthält.

[0002] Die europäische Patentanmeldung EP 0 830 864 offenbart Kombinationstherapien für die Behandlung von Psychosen, umfassend eine Verabreichung eines Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitors in Kombination mit einem atypischen Antipsychotikum an Patienten.

[0003] Die PCT-Anmeldung WO 0024399 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, die Fluoxetin und ein Antipsychotikum zur Verwendung bei psychotischen Störungen, Depressionen und Angstzuständen umfassen.

[0004] Eine starke Depression wird durch Gefühle intensiver Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit, mentaler Trägheit und Konzentrationsverlust, pessimistischen Sorgen, Agitation, Minderwertigkeitsgefühlen gekennzeichnet. Es können auch physische Veränderungen auftreten, speziell bei schweren oder "melancholischen" Depressionen. Diese umfassen Schlaflosigkeit oder Hypersomnie, Angstzustände und Gewichtsverlust (oder manchmal Hyperphagie), verminderte Energie und verminderte Libido und Störung des normalen zirkadianen Aktivitätsrhythmus, der Körpertemperatur und vieler endokriner Funktionen.

[0005] Serotonin-selektive Wiederaufnahme-Inhibitoren (Serotonin Selective Reuptake Inhibitors = SSRIs) haben derzeit Wirksamkeit bei der Behandlung von "major depressive disorder" (MDD) und werden im Allgemeinen von Psychiatern anerkannt und von Ärzten zur Grundversorgung als wirksam, gut verträglich und einfach verabreicht. Allerdings sind sie mit unerwünschten Merkmalen assoziiert, z. B. hohes Auftreten sexueller Funktionsstörungen, verzögerter Wirkungsbeginn und ein Grad der Nicht-Ansprechbarkeit, der auf eine Höhe von 30% geschätzt wird (siehe M. J. Gitlin, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1994, 55, 406–413, und R. T. Segraves, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1992, 10(2), 4–10). Vorklinische und klinische Anzeichen haben gezeigt, dass die mit einer SSRI-Therapie verbundene sexuelle Funkti-

onsstörung durch die Verwendung von Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SRI) und Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (DRI), z. B. Bupropion, reduziert werden kann (siehe A. K. Ashton, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59(3), 112–115). Darüber hinaus kann die Kombination von SRI und DRI das Einsetzen einer Wirkung beschleunigen und auch eine Entlastung bei widerspenstigen Patienten bieten, möglicherweise durch einen synergistischen Mechanismus (siehe R. D. Marshall et al., *Journal of Psychopharmacology*, 1995, 9(3), 284–286), und erweist sich bei der Behandlung von Stoffabhängigkeit und Aproxie-Hyperaktivitäts-Störung (ADHD) nach Barrickman et al., *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychology*, 1995, 34(5), 649, und Shekim et al., *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1989, 177(5), 296, als günstig. Ihre Verwendung bei OCD wird von D. J. Stein et al., *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997, 58(3), 119, abgeleitet.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Depression, OCD und Psychose, umfassend Komponenten (a), (b) und (c), wie sie in den beigefügten Ansprüchen definiert sind, wobei die Wirkstoffe "a" und "b" in Mengen vorliegen, die die Zusammensetzung für eine Behandlung von jeweils OCD, Psychose und Depression, die auf eine Behandlung mit traditionellen Antidepressiva-Therapien allein nicht ansprechen, wirksam machen.

[0007] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Behandlung von OCD, Psychose und Depression bei einem Säuger, umfassend Verabreichung an den Säuger jeweils einer als Antidepressivum, Mittel gegen OCD oder als Antipsychotikum wirksame Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie sie oben definiert ist; wobei die Wirkstoffe "a" und "b" in Mengen vorliegen, die die Zusammensetzung jeweils zur Behandlung von OCD, Psychose und Depression mit einer Verbesserung bezüglich der Wirksamkeit, die durch jede Komponente einzeln erreicht wird, wirksam machen.

[0008] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Behandlung von OCD, Psychose und Depression bei einem Säuger, umfassend eine Verabreichung der Komponenten (a) und (b), wie sie definiert sind, an den Säuger, wobei die Wirkstoffe "a" und "b" in Mengen vorliegen, die die Kombination der zwei Mittel für eine Behandlung von OCD, Psychose und Depression jeweils mit einer Verbesserung gegenüber der Wirksamkeit, die durch jede Komponente einzeln bei der Behandlung von OCD, Depression, speziell refraktäre Depression, und Psychose erreicht wird, wirksam machen.

[0009] Es wird klar sein, dass bei Verwendung eines Kombinationsverfahrens der vorliegenden Erfindung, das unmittelbar oben beschrieben wurde, sowohl das atypische Antipsychotikum als auch das SRI-Antide-

pressivum einem Patienten innerhalb eines vernünftigen Zeitraums verabreicht werden. Die Verbindungen können in demselben pharmazeutisch annehmbaren Träger sein und daher gleichzeitig verabreicht werden. Sie können in getrennten pharmazeutischen Trägern vorliegen, z. B. in herkömmlichen oralen Dosierungsformen, die gleichzeitig eingenommen werden. Der Ausdruck "Kombination", wie er oben verwendet wird, bezieht sich auch auf den Fall, dass die Verbindungen in getrennten Dosierungsformen bereitgestellt werden und nacheinander verabreicht werden. Daher kann z. B. das SRI-Antidepressivum als Tablette verabreicht werden, und dann kann das atypische Antipsychotikum innerhalb eines vernünftigen Zeitraums entweder als orale Dosierungsform, z. B. Tablette, oder als sich schnell auflösende orale Dosierungsform verabreicht werden. Mit "schnell auflösende orale Formulierung" ist eine orale Abgabeform gemeint, die, wenn sie auf die Zunge eines Patienten gelegt wird, sich innerhalb von Sekunden auflöst.

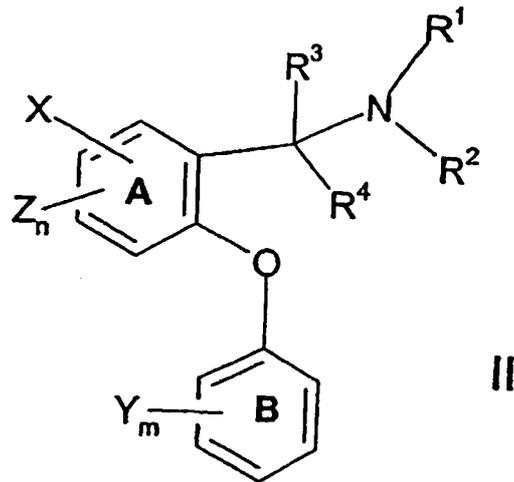
[0010] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die ein atypisches Antipsychotikum und ein SRI-Antidepressivum enthalten, sind für die Behandlung von OCD, Depression, speziell refraktärer Depression, oder Psychose, speziell Schizophrenie, verwendbar. Der Ausdruck "Depression", wie er hier verwendet wird, umfasst depressive Störungen, z. B. "major depressive disorders" mit einer einzelnen Episode oder wiederkehrende depressive Störungen und dysthyme Störungen, depressive Neurose und neurotische Depression; melancholische Depression, einschließlich Anorexie, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit und frühes morgendliches Aufwachen, und psychomotorischer Entwicklungsrückstand; atypische Depression (oder reaktive Depression), einschließlich erhöhtem Appetit, Hypersomnie, psychomotorischer Agitation oder Reizbarkeit, Angst und Phobien, jahreszeitliche Affektstörung oder bipolare Störungen oder manische Depression, z. B. bipolare Psychose I, bipolare Psychose II, cyclothyme Krankheit und OCD.

[0011] Weitere Gemütskrankheiten, die mit dem Ausdruck "Depression" umfasst werden, beinhalten neurotische Depression mit frühem oder spätem Beginn und mit oder ohne atypische Merkmale; Demenz des Alzheimer-Typs mit frühem oder spätem Beginn, mit depressiver Stimmung; vaskuläre Demenz mit depressiver Stimmung, Krankheiten, die durch Alkohol, Amphetamine, Kokain, Halluzinogene, Inhalationsmittel, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika und andere Substanzen induziert werden; schizoaffektive Krankheit des Depressions-Typs und Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung.

[0012] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind speziell zur Behandlung von Depression, insbesondere refraktärer Depression, einsetzbar, bei der die Verwendung eines Antidepressivums im Allgemeinen vorgeschrieben ist. Durch die Verwendung einer Kombination aus einem atypischen

Antipsychotikum und einem SRI-Antidepressivum gemäß der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Depression, speziell refraktäre Depression, bei Patienten zu behandeln, bei denen eine herkömmliche Antidepressivum-Therapie nicht vollständig erfolgreich wäre oder wenn OCD oder Psychose, speziell Schizophrenie, vorliegen.

[0013] Beispiele für Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SRI), die in dem Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung verwendet werden können, sind Verbindungen der folgenden Formel:



worin Phenylring A und Phenylring B jeweils unabhängig voneinander durch eine Naphthylgruppe ersetzt sein können und, wenn Phenylring A durch eine Naphthylgruppe ersetzt ist, der Ethersauerstoff der Formel II und der Kohlenstoff, an den R^3 , R^4 und NR^1R^2 gebunden sind, an benachbarten Ringkohlenstoffatomen der Naphthylgruppe gebunden sind und keines der benachbarten Ringkohlenstoffatome auch einem Kohlenstoffatom des kondensierten Rings der Naphthylgruppe benachbart ist;

n und m unabhängig aus eins, zwei und drei ausgewählt sind;

R^1 und R^2 unabhängig aus Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl, (C_2-C_4) Alkenyl und (C_2-C_4) Alkynyl ausgewählt sind oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome, einschließlich des Stickstoffs, an den R^1 und R^2 gebunden sind, enthält, wobei das zweite Heteroatom, wenn es vorliegt, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig voneinander aus Hydroxy und (C_1-C_6) Alkyl ausgewählt sind;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C_1-C_4) Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, ausgewählt sind oder R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring bilden und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls

mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den R² gebunden ist, und dem Kohlenstoff an den R³ gebunden ist, einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome, einschließlich des Stickstoffs, an den R² gebunden ist, enthält, wobei das zweite Heteroatom, wenn es vorhanden ist, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring gegebenenfalls an verfügbaren Bindungsstellen mit einem bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

jedes X unabhängig aus Phenyl, Heteroaryl (z. B. Furan, Thiophen, Pyrrol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isoxazol, Imidazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,2,4-Thiadiazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,3-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Chinazolin, Chinoxalin, Benzothiophen, Benzofuran, Benzimidazol, Benzisoxazol, Benzisothiazol und Indol) oder Heterocyclus (z. B. Imidazolidin, Oxazolidin, Thiazolidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin)-Gruppen, wie unten definiert, ausgewählt ist und weiter durch Wasserstoff, Halogen (d. h. Fluor, Chlor, Brom, Iod), (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Carbonyl, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO_p(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind, und p null, eins oder zwei ist, substituiert sein kann;

jedes Y unabhängig aus Wasserstoff, Halogen (d. h. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Amino, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO_p(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ unabhängig aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind und p null, eins oder zwei ist, ausgewählt ist; und

jedes Z unabhängig aus Wasserstoff, Halogen (d. h. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy ausgewählt ist;

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Verbindungen der Formel II und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze haben Aktivität bei der Inhibierung der Wiederaufnahme von Serotonin, Dopamin und Norepinephrin.

[0014] In einer Ausführungsform ist der Ring B Phenyl, also nicht durch eine Naphthylgruppe ersetzt. In einer anderen Ausführungsform ist der Phenylring B in den Verbindungen der Formel II durch eine Naphthylgruppe ersetzt.

[0015] In einer bevorzugten Ausführungsform ist,

wenn der Ring B Phenyl ist, jedes Y Wasserstoff oder Halogen. In einer bevorzugteren Ausführungsform ist m 1 oder 2 und ist jedes Y Chlor.

[0016] In einer anderen Ausführungsform werden Verbindungen der Formel II oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon beschrieben, wobei allerdings X ausgewählt ist aus Furan, Thiophen, Pyrrol und 1,2,3-Triazol, und X weiter substituiert sein kann.

[0017] In einer anderen Ausführungsform werden Verbindungen der Formel II oder Salze davon beschrieben, worin jedes Z unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff und Halogen. Vorzugsweise ist Z Wasserstoff.

[0018] In einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel II oder Salze davon beschrieben, wobei R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und unsubstituiertem (C₁-C₄)Alkyl. Vorzugsweise ist einer der Reste R³ und R⁴ Wasserstoff oder sind beide Reste Wasserstoff.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform von Verbindungen der Formel II oder Salzen davon sind R¹ und R² unabhängig voneinander aus Wasserstoff und unsubstituiertem (C₁-C₄)Alkyl ausgewählt. Vorzugsweise ist einer der Reste R¹ und R² Wasserstoff und der andere der Reste R¹ und R² (C₁-C₄)Alkyl. Bevorzugter ist einer der Reste R¹ und R² Wasserstoff und der andere der Reste R¹ und R² Methyl.

[0020] Die Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beziehen sich auch auf die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel II. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel II sind die Salze von Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Salicylsäure, Oxasäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Di-p-toluoylweinsäure, Essigsäure, Schwefelsäure, Iodwasserstoffsäure und Mandelsäure.

[0021] Wenn nichts anderes angegeben wird, beinhaltet der Ausdruck "Halogen", wie er hier verwendet wird, Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0022] Wenn nichts anderes angegeben ist, kann der Ausdruck "Alkyl", wie er hier verwendet wird, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl sein und kann geradkettige und cyclische Gruppierungen, wie auch verzweigte und cyclische Gruppierungen, umfassen.

[0023] Wenn SO_p(C₁-C₆)Alkyl genannt wird und p zwei ist, so gibt dies ein Sulfon an, mit anderen Worten, S(=O)₂(C₁-C₆)Alkyl.

[0024] Der Ausdruck "Behandlung", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf eine Umkehrung, Linderung, Inhibierung des Fortschreitens der Störung oder des Krankheitsbildes, auf die/das sich der Ausdruck bezieht, oder auf eine Verhinderung derselben/desselben oder eines oder mehrerer Symptome eines solchen Krankheitsbildes oder einer solchen Störung. Der Ausdruck "Behandlung", wie er hier ver-

wendet wird, bezieht sich auf die Tätigkeit der Behandlung, wie "behandeln" unmittelbar oben definiert ist.

[0025] Wenn in diesem Zusammenhang auf eine Störung oder ein Krankheitsbild Bezug genommen wird, die/das durch Inhibieren der Wiederaufnahme von Serotonin, Dopamin oder Norepinephrin behandelt werden kann, so bedeutet dies, dass die Störung oder das Krankheitsbild als beitragender Faktor mindestens eine Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrin-vermittelte Neurotransmission aufweist. Die Störung oder das Krankheitsbild kann als beteiligten Faktor ein, zwei oder alle drei der vorstehend genannten Neurotransmissionstypen haben. Darüber hinaus kann auch ein anderer Faktor oder andere Faktoren als Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrin-vermittelte Neurotransmission zu der Störung oder dem Krankheitsbild beitragen. Störungen und Krankheitsbilder, an denen eine Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrinvermittelte Neurotransmission beteiligt sind, können vom Fachmann auf diesem Gebiet festgestellt werden und umfassen z. B. Sucht und Stoffabhängigkeit, Depressionen und Phobie, sind aber nicht beschränkt auf diese.

[0026] Die Verbindungen der Formel II haben optische Zentren und können daher in verschiedenen enantiomeren Konfigurationen auftreten. Die Erfindung umfasst alle Enantiomeren, Diastereomeren und andere Stereoisomeren von solchen Verbindungen der Formel II, wie auch racemische und andere Gemische davon.

[0027] Verbindungen der Formel II umfassen auch Isotopen-markierte Verbindungen, die identisch mit denen in Formel II angegebenen sind, außer dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom ersetzt ist/sind, das eine Atommasse oder eine Massenzahl hat, die von der Atommasse oder Massenzahl, die üblicherweise in der Natur gefunden wird, verschieden ist. Beispiele für Isotope, die in Verbindungen der Erfindung eingebaut werden können, umfassen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor, Iod und Chlor, z. B. ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I und ^{125}I . Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen, die die vorstehend genannten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthalten, liegen im Rahmen der vorliegenden Erfindung. Isotopen-markierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, z. B. solche, in die radioaktive Isotope, wie ^3H und ^{14}C , eingebaut sind, sind in Arzneimittel- und/oder Substrat-Gewebeverteilungs-Assays nützlich. Tritiierte, d. h. ^3H -, und Kohlenstoff-14, d. h. ^{14}C -, Isotope sind wegen ihrer einfachen Herstellung und Detektierbarkeit besonders bevorzugt. Außerdem kann eine Substitution mit schwereren Isotopen, z. B. Deuterium, d. h. ^2H , bestimmte therapeutische Vorteile bieten, die aus einer größeren metabolischen Stabilität resultieren; dies sind z. B. eine erhöhte in vivo-Halbwertszeit oder reduzierte Dosierungsanforderungen. Daher können diese Isotope

unter bestimmten Umständen bevorzugt sein.

[0028] "Chemikalien-Abhängigkeit", wie sie hier verwendet wird, bedeutet abnormale Sucht oder Verlangen nach einem Arzneimittel oder Arzneimittelabhängigkeit. Solche Arzneimittel werden im Allgemeinen dem betroffenen Individuum durch eine Vielzahl von Verabreichungsmitteln verabreicht; diese umfassen orale, parenterale, nasale oder Inhalations-Verabreichung. Beispiele für Chemikalien-Abhängigkeiten, die durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelbar sind, sind Abhängigkeit von Alkohol, Nikotin, Kokain, Heroin, Phenobarbital und Benzodiazepinen (z. B. Valium (Marke)). "Behandlung einer Chemikalien-Abhängigkeit", wie der Ausdruck hier verwendet wird, bedeutet Verringern oder Lindern einer solchen Abhängigkeit.

[0029] Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II umfassen die folgenden Verbindungen der Formel II und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze:

[4-(3,4-Dichlorphenoxy)biphenyl-3-ylmethyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-thiophen-3-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-4-thiophen-3-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-4-furan-2-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-furan-2-ylbenzyl]methylamin;

N-[4'-(3,4-Dichlorphenoxy)-3'-methylaminomethylbiphenyl-3-yl]acetamid;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-thiophen-2-ylbenzyl]methylamin;

[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-4'-fluorbiphenyl-3-ylmethyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-[1,2,3]triazol-1-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-[1,2,3]triazol-2-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-pyridin-2-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-pyridin-3-ylbenzyl]methylamin;

1-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-methylaminomethylphenyl]-1H-pyrazol-3-ylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-pyridin-4-ylbenzyl]methylamin;

[3-(3,4-Dichlorphenoxy)biphenyl-4-ylmethyl]methylamin;

[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-4'-methylbiphenyl-3-ylmethyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-4-thiophen-2-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-pyrimidin-2-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-pyrimidin-4-ylbenzyl]methylamin;

[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2-methylpyrimidin-4-yl)benzyl]methylamin;

{1-[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2-methylpyrimidin-4-yl)phenyl]ethyl}methylamin;
 4-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenyl]-2-methylpyrimidin;
 [2-(4-Chlorphenoxy)-5-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)benzyl]dimethylamin;
 [5-(1-Methyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-(naphthalin-2-yloxy)benzyl]dimethylamin;
 [5-Imidazol-1-yl-2-(naphthalin-2-yloxy)benzyl]dimethylamin;
 1,5,5-Trimethyl-3-[3-methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]imidazolidin-2,4-dion;
 1-Methyl-3-[3-methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]imidazolidin-2,4-dion;
 3-[3-Methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]thiazolidin-2,4-dion;
 3-[3-Methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]oxazolidin-2,4-dion;
 3-[3-Methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]oxazolidin-2-on;
 3-[3-Methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]thiazolidin-2-on;
 1-Methyl-3-[3-methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]imidazolidin-2-on;
 1-Methyl-3-[3-methylaminomethyl-4-(naphthalin-2-yloxy)phenyl]tetrahydropyrimidin-2-on;
 1-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-methylaminomethylphenyl]-3-methyltetrahydropyrimidin-2-on;
 1-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-methylaminomethylphenyl]-3-methylimidazolidin-2-on;
 3-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-methylaminomethylphenyl]thiazolidin-2-on;
 3-[4-(3,4-Dichlorphenoxy)-3-methylaminomethylphenyl]oxazolidin-2-on;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2-methylthiazol-4-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2-methyloxazol-4-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2,5-dimethyloxazol-4-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2,5-dimethylthiazol-4-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(5-methyl-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-[1,2,3]oxadiazol-4-ylbenzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(5-methyl-[1,2,3]thiadiazol-4-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2,4-dimethyloxazol-5-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)benzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylbenzyl]methylamin;
 [2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(3-methyl-[1,2,4]triazol-1-ylbenzyl]methylamin;
 [2-(4-Chlorphenoxy)-5-(3,5-dimethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)benzyl]methylamin;

[2-(4-Chlorphenoxy)-5-tetrazol-1-ylbenzyl]methylamin;
 [2-(4-Chlorphenoxy)-5-(5-methyltetrazol-1-yl)benzyl]dimethylamin;
 [2-(4-Chlorphenoxy)-5-[1,2,4]triazol-4-ylbenzyl]dimethylamin;
 [2-(4-Chlorphenoxy)-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)benzyl]dimethylamin; und
 {1-[2-(3,4-Dichlorphenoxy)-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl} dimethylamin.
 [0030] Geeignete Klassen eines atypischen Antipsychotikums, das in den Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann, umfassen die folgenden Verbindungen:

Abaperidon

7-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4H-1-benzopyran-4-on;

Belaperidon

(1 α ,5 α ,6 α)-3-[2-[6-(4-Fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]ethyl]-2,4(1H,3H)-chinazolindion;

Clozapin

8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzol[b,e][1,4]diazepin;

lloperidon

1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-3-methoxyphenyl]ethanon;

Olanzapin

2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin;

Perospiron

cis-2-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion;

Risperidon

3-[2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

Sertindol

1-[2-[4-[5-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-on;

Tiospiron

8-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion;

Ziprasidon

5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on;

Zotepin

2-[(8-Chlordibenzo[b,f]thiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimethylethanamin;

Quetiapin

5-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol; und

Blonanserin

2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridin.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0031] Die folgenden Referenzen beziehen sich auf neue Biarylether-Derivate, die als Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren einsetzbar sind, die Aktivität als Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor aufweisen und in Kombination mit einem atypischen Antipsychotikum in den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, und auch auf Verfahren zur Herstellung derselben: PCT-Anmeldung Nr. PCT/IB00/01373, eingereicht am 27. Sept. 2000, und PCT-Anmeldung Nr. PCT/IB00/00108, eingereicht am 2. Februar 2000. US-Patent Nr. 4 018 830, erteilt am 19. April 1997, betrifft Phenylthioaralkylamine und 2-Phenylthiobenzylamine, die als Antiarrhythmika wirksam sind.

[0032] WO 97/17325, Datum der internationalen Veröffentlichung 15. Mai 1997, bezieht sich auf Derivate von N,N-Dimethyl-2-(arylthio)benzylamin, die den Serotonin-Transport im Zentralnervensystem selektiv beeinflussen und als Antidepressiva einsetzbar sind.

[0033] Das US-Patent 5 190 965, erteilt am 2. März 1993, und das US-Patent 5 430 063, erteilt am 5. Juli 1995, betreffen Phenoxyphenyl-Derivate, die bei der Behandlung von Depressionen Verwendung gefunden haben.

[0034] Das US-Patent 4 161 529, erteilt am 17. Juli 1979, betrifft Pyrrolidin-Derivate, die anticholesterinämische und hypolipämische Aktivität besitzen.

[0035] Die Provisional US-Anmeldung Nr. 60/121313, eingereicht am 23. Februar 1999, betrifft Biarylether, die Aktivität bei der Inhibierung der Wiederaufnahme von Serotonin und Dopamin haben.

[0036] Die SRI-Antidepressiva der Formel I können hergestellt werden, wie es in der folgenden Patentanmeldung, auf die oben Bezug genommen wurde, beschrieben ist: PCT-Anmeldung Nr. PCT/IB00/01373, eingereicht am 27. September 2000. SRI-Antidepressiva der Formel II können hergestellt werden, wie es in der folgenden Patentanmeldung beschrieben ist, auf die oben Bezug genommen wurde: PCT-Anmeldung Nr. PCT/IB00/00108, eingereicht am 2. Februar 2000.

[0037] Die atypischen Antipsychotika, die zusammen mit einem SRI-Antidepressivum in den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind die Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salze, die in den folgenden Referenzen beschrieben werden:

Abaperidon

7-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4H-1-benzopyran-4-on; US-Patent Nr. 5 736 588, erteilt am 7. April 1998;

Belaperidon

(1 α ,5 α ,6 α)-3-[2-[6-(4-Fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]ethyl]-2,4(1H,3H)-chinazolindion; US-Patent Nr. 5 475 105, erteilt am 12. Dezember 1995;

Clozapin

8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin; US-Patent Nr. 3 539 573, erteilt am 10. November 1970;

lloperidon

1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-3-methoxyphenyl]ethanon; EP-402 644, erteilt am 19. Dezember 1990;

Olanzapin

2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin; US-Patent Nr. 5 229 382, erteilt am 20. Juli 1993;

Perospiron

cis-2-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion; US-Patent Nr. 4 745 117, erteilt am 17. Mai 1988;

Risperidon

3-[2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidinyl]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyri-

do[1,2-a]pyrimidin-4-on; US-Patent Nr. 4 804 663, erteilt am 14. Februar 1989;

Sertindol

1-[2-[4-[5-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-on; US-Patente Nrn. 4 710 500; 5 112 838 und 5 238 945, erteilt am 1. Dezember 1987, 12. Mai 1992, 24. August 1992;

Tiospiron

8-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion; US-Patent Nr. 4 411 901, erteilt am 25. Oktober 1983;

Ziprasidon

5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on; US-Patent Nr. 4 831 031, erteilt am 16. Mai 1989;

Zotepin

2-[(8-Chlordibenzo[b,f]thiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimethylethanamin; US-Patent Nr. 3 704 245, erteilt am 28. November 1972;

Quetiapin

5-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol; US-Patent Nr. 4 879 288, erteilt am 7. November 1989; und

Blonanserin

2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridin; US-Patent Nr. 5 021 421, erteilt am 4. Juni 1991.

[0038] Die Erfindung betrifft sowohl Verwendungen bei Depression, zwangsneurotischen Störungen (OCD) und Psychose, bei denen das atypische Antipsychotikum und das SRI-Antidepressivum oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben als Teil derselben pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen verabreicht werden, wie auch Verwendungen, bei denen diese zwei Wirkstoffe getrennt als Teil eines geeigneten Dosierungsplans, der so konzipiert ist, dass er die Vorteile der Kombinationstherapie erreicht, verabreicht werden. Der geeignete Dosierungsplan, die Menge jeder verabreichten Dosis und spezifische Intervalle zwischen Dosen jedes Wirkstoffs werden von dem Subjekt, das behandelt wird, und der Schwere des Krankheitsbildes abhängen. Bei Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren wird im Allgemeinen das atypische Antipsychotikum an einen erwachsenen Menschen in einer Menge, die von 0,05 bis 1500 mg pro Tag reicht, in Einzeldosen oder aufgeteilten Dosen, vorzugsweise

mit 5 bis 200 mg pro Tag, verabreicht werden. Die Verbindungen können mit einem Plan von bis zu 6 Mal pro Tag, vorzugsweise 1 bis 4 Mal pro Tag, speziell 2 Mal pro Tag, und am günstigsten 1 Mal pro Tag, verabreicht werden. Ein geeigneter Dosierungslevel für das SRI-Antidepressivum ist etwa 0,5 bis 1500 mg pro Tag, vorzugsweise etwa 2,5 bis 1000 mg pro Tag, und speziell etwa 2,5 bis 500 mg pro Tag. Die Verbindungen können mit einem Plan von bis zu 6 Mal pro Tag, vorzugsweise 1 bis 4 Mal pro Tag, speziell 2 Mal pro Tag, und am günstigsten 1 Mal pro Tag, verabreicht werden. Dennoch können Variationen in Abhängigkeit von der Tierspezies, die behandelt wird, und ihrer individuellen Reaktion auf das Medikament, wie auch vom Typ der gewählten pharmazeutischen Formulierung und dem Zeitraum und Intervall, in dem eine solche Verabreichung durchgeführt wird, auftreten. In einigen Fällen können Dosierungslevel unter der unteren Grenze des genannten Bereichs mehr als adäquat sein, während in anderen Fällen auch größere Dosen verwendet werden können, ohne dass gefährliche Nebenwirkungen verursacht werden, vorausgesetzt, dass derart höhere Dosen zuerst in mehrere kleine Dosen zu einer Verabreichung während des Tages aufgeteilt werden.

[0039] Das atypische Antipsychotikum und seine pharmazeutisch annehmbaren Salze und die SRI-Antidepressiva und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die in den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, werden hier auch als "therapeutische Mittel" bezeichnet. Die therapeutischen Mittel können entweder auf oralem oder parenteralem Weg verabreicht werden. Zusammensetzungen, die sowohl ein atypisches Antipsychotikum als auch ein SRI-Antidepressivum oder pharmazeutisch annehmbare Salze von einem oder beiden therapeutischen Mitteln enthalten, werden im Allgemeinen täglich oral oder parenteral in Einzeldosen oder aufgeteilten Dosen verabreicht, so dass die Gesamtmenge jedes verabreichten Wirkstoffs unter die oben beschriebenen Empfehlungen fällt.

[0040] Die therapeutischen Mittel können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln auf jeder der vorher angegebenen Routen verabreicht werden; eine derartige Verabreichung kann in Einzeldosis oder in mehreren Dosen erfolgen. Die therapeutischen Mittel der vorliegenden Erfindung können in einer breiten Vielfalt verschiedener Dosierungsformen verabreicht werden, d. h., sie können mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Lutschbonbons, Pastillen, harten Süßigkeiten, Suppositorien, wässrigen Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren, Sirupen, und dergleichen, kombiniert werden. Solche Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nicht-toxische organische Lösungsmittel, usw. Darüber hinaus können orale pharmazeutische Zusam-

mensetzungen geeigneterweise gesüßt und/oder aromatisiert sein. Im Allgemeinen liegen die pharmazeutischen Mittel der vorliegenden Erfindung, wenn sie getrennt verabreicht werden (d. h. nicht in derselben pharmazeutischen Zusammensetzung), in solchen Dosierungsformen und Konzentrationsniveaus vor, die von 5,0 Gew.-% bis 70 Gew.-% reichen.

[0041] Für eine orale Verabreichung können Tabletten, die verschiedene Exzipientien, wie z. B. mikrokristalline Cellulose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat und Glycin, enthalten, zusammen mit verschiedenen Zerfallsmitteln, z. B. Stärke (und vorzugsweise Mais-, Kartoffel- oder Tapiocastärke), Alginsäure und bestimmte komplexe Silicate, zusammen mit Granulierungsbindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Akazien-gummi, verwendet werden. Außerdem sind Gleitmittel, wie z. B. Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk, oft zu Tablettierungszwecken sehr nützlich. Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in Gelatine-kapseln verwendet werden; bevorzugte Materialien können in diesem Zusammenhang Lactose oder Milchzucker, wie auch Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht, umfassen. Wenn wässrige Suspensionen und/oder Elixiere für eine orale Verabreichung gewünscht werden, kann der Wirkstoff mit verschiedenen Süßungs- oder Aromatisierungsmitteln, Färbemitteln oder Farbstoffen und, wenn es gewünscht wird, Emulgierungs- und/oder Suspendierungsmitteln, zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol, Glycerin und verschiedene Kombinationen davon, kombiniert werden.

[0042] Für eine parenterale Verabreichung können Lösungen eines therapeutischen Mittels entweder in Sesamöl oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendet werden. Die wässrigen Lösungen sollten geeigneterweise gepuffert sein, wenn dies erforderlich ist, und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst isotonisch gemacht werden. Diese wässrigen Lösungen sind zu Zwecken einer intravenösen Injektion geeignet. Die öligen Lösungen sollten für eine intraartikuläre, intramuskuläre und subcutane Injektion geeignet sein. Die Herstellung all dieser Lösungen unter sterilen Bedingungen wird in einfacher Weise durch pharmazeutische Standard-techniken erreicht, die dem Fachmann gut bekannt sind.

[0043] Wie oben angegeben wurde, können das atypische Antipsychotikum und das SRI-Antidepressivum in einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung oder alternativ in individuellen pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung formuliert sein.

[0044] Vorzugsweise liegen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die sowohl ein atypisches Antipsychotikum als auch ein SRI-Antidepressivum enthalten, wie auch die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die zur Abgabe nur eines dieser

Wirkstoffe eingesetzt werden, in Einheitsdosierungsformen, wie Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Lösungen oder Suspensionen oder Suppositorien, zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung, zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation oder zur Verabreichung durch transdermale Pflaster oder durch Absorptionswafer für die bukkale Höhle vor.

[0045] Zur Herstellung fester Zusammensetzungen, wie z. B. Tabletten, wird der Hauptwirkstoff mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tablettieringredienzien, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbit, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummi, und anderen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, z. B. Wasser, vermischt um eine feste Vorformulierungszusammensetzung herzustellen, die ein homogenes Gemisch einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält. Wenn diese Vorformulierungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, so ist damit gemeint, dass der Wirkstoff gleichmäßig durch die Zusammensetzung dispergiert ist, so dass die Zusammensetzung leicht in gleich wirksame Einheitsdosierungsformen, wie Tabletten, Pillen und Kapseln, aufgeteilt werden kann. Die feste Vorformulierungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosierungsformen des oben beschriebenen Typs unterteilt, die typischerweise 0,05 bis etwa 500 mg jedes der therapeutischen Mittel, die in der Zusammensetzung enthalten sind, enthalten. Die Tabletten oder Pillen der Zusammensetzung können beschichtet oder in anderer Weise compoundingiert werden um eine Dosierungsform bereitzustellen, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung liefert. Beispielsweise kann die Tablette oder Pille eine innere Dosierungskomponente und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei die Letztere in Form einer Umhüllung über der erstgenannten vorliegt. Die zwei Komponenten können durch eine Magensaft-resistente Schicht (enterische Schicht) getrennt sein, die dazu dient, einem Zerfall im Magen standzuhalten, und die es ermöglicht, dass die innere Komponente intakt in das Duodenum gelangt oder dass die Freisetzung verzögert wird. Für derartige enterische bzw. Magensaft-resistente Schichten oder Überzüge kann eine Vielzahl von Materialien verwendet werden, z. B. Materialien, die eine Reihe von polymeren Säuren umfassen, und Gemische von polymeren Säuren mit Materialien, wie Shellak, Acetylalkohol und Celluloseacetat.

[0046] Die flüssigen Formen, in die die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Injektion eingearbeitet sein können, umfassen wässrige Lösungen, geeigneterweise aromatisierte Sirupe, wässrige Suspensionen oder Ölsuspensionen, und aromatisierte Emulsionen mit essbaren Ölen, z. B. Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Kokosnussöl, Erdnussöl oder Sojabohnenöl, wie auch Elixiere und

ähnliche pharmazeutische Vehikel. Geeignete Dispergier- oder Suspendiermittel für wässrige Suspensionen umfassen synthetische Gummis und Naturgummis, z. B. Traganth, Akaziengummi, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0047] Bevorzugte Zusammensetzungen zur Verarbeitung eines atopischen Antipsychotikums oder eines anderen therapeutischen Mittels durch Injektion umfassen solche, die das therapeutische Mittel in Verbindung mit einem oberflächenaktiven Mittel (oder Netzmittel oder Tensid) oder in Form einer Emulsion (als Wasser-in-Öl-Emulsion oder Öl-in-Wasser-Emulsion) umfassen.

[0048] Geeignete oberflächenaktive Mittel umfassen insbesondere nicht-ionische Agentien, z. B. Polyoxyethylensorbitane (z. B. Tween™ 20, 40, 60, 80 oder 85) und andere Sorbitane (z. B. Span 20, 40, 60, 80 oder 85). Zusammensetzungen mit einem oberflächenaktiven Mittel werden zweckdienlicherweise zwischen 0,05 und 5% oberflächenaktives Mittel, und vorzugsweise zwischen 0,1 und 2,5% oberflächenaktives Mittel, enthalten. Es wird einzusehen sein, dass andere Ingredientien, wie z. B. Mannit oder andere pharmazeutisch annehmbare Vehikel, wenn es erforderlich ist, zugesetzt werden können.

[0049] Geeignete Emulsionen können unter Verwendung im Handel verfügbarer Fettemulsionen, z. B. Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ und Lipiphysan™, hergestellt werden. Das therapeutische Mittel kann entweder in einer vorgemischten Emulsionszusammensetzung gelöst werden oder kann alternativ in einem Öl (z. B. Sojabohnenöl, Safflowöl, Baumwollsamensöl, Sesamöl, Maisöl oder Mandelöl) und einer Emulsion, die durch Vermischen mit einem Phospholipid (z. B. Eiphospholipide, Sojabohnenphospholipide oder Sojabohnenlecithin) und Wasser gebildet wurde, gelöst werden. Es wird einzusehen sein, dass andere Ingredientien, z. B. Glycerin oder Glucose, zugesetzt werden können um die Tonizität der Emulsion einzustellen. Geeignete Emulsionen werden typischerweise bis zu 20% Öl, z. B. zwischen 5 und 20%, enthalten. Die Fettemulsion wird vorzugsweise Fetttropfchen mit zwischen 0,1 und 1,0 µm, insbesondere 0,1 und 5 µm, umfassen und einen pH im Bereich von 5,5 bis 8,0 haben.

[0050] Zusammensetzungen zur Inhalation oder Insufflation umfassen Lösungen und Suspensionen in pharmazeutisch annehmbaren, wässrigen oder organischen Lösungsmitteln oder Gemischen davon, und Pulver. Die flüssigen oder festen Zusammensetzungen können geeignete pharmazeutisch annehmbare Exzipientien, wie sie oben aufgeführt wurden, enthalten. Die Zusammensetzungen werden vorzugsweise auf dem oralen oder nasalen Atemweg zur Erreichung einer lokalen oder systemischen Wirkung verabreicht. Zusammensetzungen in vorzugsweise sterilen pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln können durch Verwendung von Inertgasen zerstäubt werden. Zerstäubte Lösungen können direkt aus der

Zerstäubungsvorrichtung eingeatmet werden oder die Zerstäubungsvorrichtung kann an eine Gesichtsmaske, ein Zelt oder eine intermittierende positive Druckatemmaschine angeschlossen sein. Eine Lösung, Suspension oder Pulverzusammensetzungen können vorzugsweise oral oder nasal durch Vorrichtungen verabreicht werden, die die Formulierung in geeigneter Weise abgeben.

[0051] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch zur Verabreichung in Form von transdermalen Pflastern unter Verwendung der herkömmlichen Technologie präsentiert werden. Die Zusammensetzungen können auch beispielsweise über Absorptionswafer über die bukkale Höhle verabreicht werden.

[0052] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein atypisches Antipsychotikum und ein SRI-Antidepressivum oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben umfasst, bereit, umfassend In-Kontakt-Bringen eines atypischen Antipsychotikums und des SRI-Antidepressivums oder der pharmazeutisch annehmbaren Salze mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipiens.

[0053] Es wird einzusehen sein, dass die Menge des atypischen Antipsychotikums und des SRI-Antidepressivums, die zur Verwendung in der Behandlung von Depression erforderlich ist, nicht nur mit den besonderen Verbindungen oder Zusammensetzungen, die ausgewählt werden, sondern auch mit dem Verabreichungsweg, der Natur des zu behandelnden Krankheitsbildes und dem Alter und dem Zustand des Patienten variieren wird und letztlich im Ermessen des für den Patienten zuständigen Arztes oder Apothekers liegt.

[0054] Die in vitro-Aktivität der SRI-Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, an den individuellen Monoamin-Wiederaufnahme-Stellen kann unter Verwendung von Rattensynaptosomen oder HEK-293-Zellen, die mit humanem Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrin-Transporter transfiziert sind, nach dem folgenden Verfahren bestimmt werden, welches nach den von S. Snyder et al., (Molecular Pharmacology, 1971, 7, 66–80), D. T. Wong et al., (Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 311–322), H. F. Bradford (Journal of Neurochemistry, 1969, 16, 675–684) und D. J. K. Balfour (European Journal of Pharmacology, 1973, 23, 19–26) beschriebenen angepasst wurde.

[0055] Synaptosome: Männliche Sprague Dawley-Ratten wurden enthauptet, und das Gehirn wurde schnell entfernt. Cortex, Hippocampus und Corpus striatum wurden seziiert und in eiskalten Saccharosepuffer, 1 Gramm in 20 ml Puffer, gelegt (der Puffer wird unter Verwendung von 320 mM Saccharose, enthaltend 1 mg/ml Glucose, 0,1 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS)-Base auf pH 7,4 eingestellt, hergestellt). Die Gewebe werden in einem Glashomogeni-

sierungsrohr mit einem Teflon™-Pistill mit 350 UpM homogenisiert, wobei ein Potters-Homogenisator verwendet wird. Das Homogenisat wird mit 1000 × g für 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wird erneut zentrifugiert, und zwar mit 17.000 × g für 20 Minuten bei 4°C. Das Endpellet wird in einem geeigneten Volumen Saccharosepuffer resuspendiert, was zu einer Aufnahme von weniger als 10% führt.

[0056] Zellpräparation: HEK-293-Zellen, die mit dem humanen Serotonin (5-HT)-, Norepinephrin (NE)- oder Dopamin (DA)-Transporter transfiziert sind, werden in DMEM (Dulbecco's modifiziertes Eagle-Medium, Life Technologies Inc., 9800 Medical Center Dr., Gaithersburg, MD, Katalog-Nr. 11995-065), ergänzt mit 10% dialysiertem FBS (fötales Rinderserum von Life Technologies, Katalog-Nr. 26300-053), 2 mM L-Glutamin und 250 µg/ml G418 für den 5-HT- und NE-Transporter oder 2 µg/ml Puromycin für den DA-Transporter, zur Selektion wachsen gelassen. Die Zellen werden in Gibco-Dreifach-Glasflaschen wachsen gelassen, mit Phosphatgepufferter Salzlösung (Life Technologies, Katalog-Nr. 14190-136) geerntet und zu einer geeigneten Menge verdünnt um eine Aufnahme von weniger als 10% zu erreichen.

[0057] Neurotransmitter-Aufnahme-Assay: Die Aufnahme-Assays werden in Glasröhrchen durchgeführt, die 50 µl Lösungsmittel, Inhibitor oder 10 µM Sertralin, Desipramin oder Nomifensin für den 5-HT-, NE- oder DA-Assay auf nicht-spezifische Aufnahme enthalten. Jedes Röhrchen enthält 400 µl [3H]5-HT (Endkonzentration 5 nM), [3H]NE (Endkonzentration 10 nM) oder [3H]DA (Endkonzentration 5 nM) in modifizierter Krebslösung, die 10 µM Pargylin und Glucose (1 mg/ml) enthält. Die Röhrchen werden auf Eis gelegt, und es werden 50 µl Synaptosome oder Zellen in jedes Röhrchen gegeben. Die Röhrchen werden dann 7 min. (5-HT, DA) oder 10 min. (NE) bei 37°C inkubiert. Die Inkubation wird durch Filtration (GF/B-Filter) beendet, wobei ein Brandel-Zell-Erntegerät mit 96 Vertiefungen verwendet wird; die Filter werden mit modifiziertem Krebspuffer gewaschen und unter Verwendung eines Szintillationszählers, entweder ein Wallac Modell 1214 oder ein Wallac Beta Plate-Modell 1205, gezählt.

[0058] Eine Bestimmung der in vivo-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibierungsaktivität und Wirksamkeit für die erfindungsgemäßen Verbindungen kann durchgeführt werden, indem die Fähigkeit der Verbindung, die Verarmung an Serotonin im vorderen Cortex, induziert durch (+/-)-Parachloramphetamin (PCA) in der Ratte, nach einem Verfahren gemessen wird, das ausgehend von dem von R. W. Fuller, H. D. Snoddy und M. L. Cohen in *Neuropharmacology* 23: 539–544 (1984) beschriebenen angepasst worden war.

[0059] Allgemein ausgedrückt, männliche, weiße Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 160–230 g werden jeweils entweder der Kontrollgrup-

pe (Vehikel) oder Testgruppen zugeteilt. Wenn die Testverbindung bei einer vorgegebenen Dosis subcutan (s. c.) verabreicht wird, wird sie gleichzeitig mit 5 mg/kg Parachloramphetamin (PCA) verabreicht. Drei Stunden nach der Dosis werden die Tiere durch Enthaupten getötet, und die vorderen Cortizes werden entfernt, in Parafilm eingewickelt und in Trockeneis (-78°C) gefroren. Bei oraler Verabreichung (p. o.) werden die Ratten die Nacht vor dem Experiment fasten gelassen und dann 30 min. vor der Verabreichung des PCA (5 mg/kg, s. c.) mit der Testverbindung mit einer gegebenen Dosis behandelt. Nach drei Stunden werden die Tiere getötet, und die Gewebe werden wie oben entfernt.

[0060] Um die Serotonin (5-HT)-Spiegel zu bestimmen, werden die gefrorenen Gewebe mit einem Branson-Ultraschallgerät in 0,5 ml mobiler Phase in Eppendorf-Zentrifugenröhrchen homogenisiert. Proben werden dann bei 11.000 Upm 20 Minuten in einem Sorval SH-MT-Rotor in einer Sorval RCSC-Zentrifuge zentrifugiert. Der so erhaltene Überstand wird in HPLC-Phiole pipettiert, und die 5-HT-Spiegel werden mit HPLC-EC gemessen.

[0061] Die Interpretation der Resultate erfolgt folgendermaßen: Jedes Experiment hat einen Satz von mit Vehikel behandelten Tieren und einen Satz von Tieren, die nur mit PCA behandelt werden. Der mittlere 5-HT-Wert der PCA-Tiere wird von dem mittleren 5-HT-Wert der Vehikeltiere abgezogen. Dies ist das Signal oder das Fenster der Reaktion. Der mittlere 5-HT-Wert jeder Testgruppe wird bestimmt, der Mittelwert der PCA-Gruppe davon abgezogen, und die Menge, durch das Fenster dividiert, ist der prozentuale Schutz aus dem PCA-Effekt für diese Dosis. Um einen ID₅₀-Wert anzugeben, wird eine Linie mathematisch durch die Werte des prozentualen Schutzes gezogen und der 50 Prozent-Level errechnet.

[0062] Alle Titelverbindungen der Formel I und II wurden in vitro auf Serotonin-, Dopamin- und Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmung untersucht, und alle hatten IC₅₀-Werte von 250 nM oder weniger für die Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibierung, 1000 nM oder weniger für die Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibierung und etwa 1000 nM oder weniger für die Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibierung.

[0063] Bei Verabreichung in Kombination, entweder als einzelne pharmazeutische Zusammensetzung oder als getrennte pharmazeutische Zusammensetzungen, werden das atypische Antipsychotikum und ein SRI-Antidepressivum in einem Verhältnis präsentiert, das dem Auftreten der gewünschten Wirkung entspricht. Das Gewichtsverhältnis des atypischen Antipsychotikums zu dem SRI-Antidepressivum wird insbesondere geeigneterweise zwischen 0,001 zu 1 und 1000 zu 1, und speziell zwischen 0,01 zu 1 und 100 zu 1 liegen.

[0064] Der Ausdruck "Säuger", wie er hier verwendet wird, umfasst Tiere mit wirtschaftlicher Bedeutung, z. B. Rinder, Schafe und Schweine, speziell solche, die Fleisch produzieren, wie auch Haustiere (z.

B. Katzen und Hunde), Sporttiere (z. B. Pferde), Zoo-tiere und Menschen, wobei die Letztgenannten be-vorzugt sind.

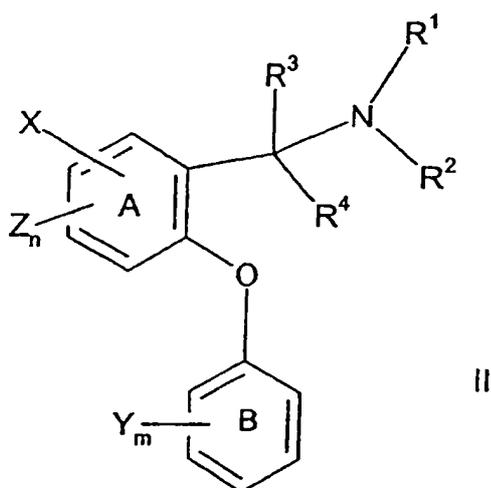
Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung von Depression, zwangsneurotischen Störungen und Psychose bei einem Säuger, umfas-send

(a) eine Verbindung, die Aktivität als SRI-Antidepres-sivum aufweist, oder ein pharmazeutisch annehmba-res Salz davon;

(b) ein atypisches Antipsychotikum oder ein pharma-zeutisch annehmbares Salz davon; und

(c) einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, wo-bei die Wirkstoffe „a“ und „b“ oben in Mengen vorlie-gen, die die Zusammensetzung für eine Behandlung von Angst oder Depression, zwangsneurotischen Störungen und Psychose mit verbesserter Wirksam-keit wirksam machen, und wobei das SRI-Antide-pressivum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon aus Verbindungen der Formel II, wie sie unten definiert ist, und deren pharmazeutisch an-nehmbaren Salzen ausgewählt ist:



worin Phenylring A und Phenylring B jeweils unab-hängig voneinander durch eine Naphthylgruppe er-setzt sein können und, wenn Phenylring A durch eine Naphthylgruppe ersetzt ist, der Ethersauerstoff der Formel II und der Kohlenstoff, an den R³, R⁴ und NR¹R² gebunden sind, an benachbarten Ringkohlenstoffatomen der Naphthylgruppe gebunden sind und keines der benachbarten Ringkohlenstoffatome auch einem Kohlenstoffatom des kondensierten Rings der Naphthylgruppe benachbart ist;

n und m unabhängig aus eins, zwei und drei ausge-wählt sind;

R¹ und R² unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl und (C₂-C₄)Alkynyl ausgewählt sind oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedri-gen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Hete-roatome, einschließlich des Stickstoffs, an den R¹

und R² gebunden sind, enthält, wobei das zweite He-teroatom, wenn es vorliegt, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig voneinander aus Hydroxy und (C₁-C₆)Al-kyl ausgewählt sind;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, ausgewählt sind oder R³ und R⁴ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen gesät-tigten carbocyclischen Ring bilden und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den R² gebunden ist, und dem Kohlenstoff, an den R³ ge-bunden ist, einen vierbis achtgliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome, ein-schließlich des Stickstoffs, an den R² gebunden ist, enthält, wobei das zweite Heteroatom, wenn es vor-handen ist, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring gegebenenfalls an verfügbaren Bindungsstellen mit einem bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unab-hängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

jedes X unabhängig aus Phenyl, Heteroaryl und Hete-roocyclus ausgewählt ist und wobei jedes X außer-dem durch Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substitu-iert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Ami-no, Hydroxy, Carbonyl, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO₂(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ un-abhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind, und p null, eins oder zwei ist, substituiert sein kann;

jedes Y unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Flu-oratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebene-nfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Amino, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO_p(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ un-abhängig aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausge-wählt sind und p null, eins oder zwei ist, ausgewählt ist; und

jedes Z unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Flu-oratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach An-spruch 1, wobei das atypische Antipsychotikum oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz ausge-

wählt ist aus:

Abaperidon

7-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4H-1-benzopyran-4-on;

Belaperidon

(1a,5a,6a)-3-[2-[6-(4-Fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]ethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion;

Clozapin

8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin;

Iloperidon

1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-3-methoxyphenyl]ethanon;

Olanzapin

2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazi-

nyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin;

Perospiron

Cis-2-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion;

Risperidon

3-[2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

Sertindol

1-[2-[4-[5-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-on;

Tiospiron

8-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion;

Ziprasidon

5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on;

Zotepin

2-[(8-Chlordibenzo[b,f]thiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimethyl-ethanamin;

Quetiapin

5-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol; und

Blonanserin

2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridin.

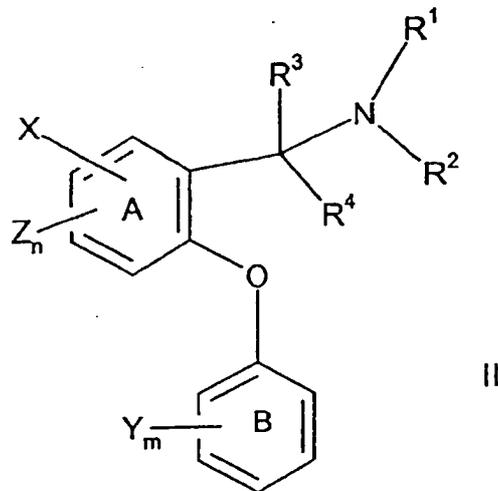
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das SRI-Antidepressivum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon in einer Menge von 0,05 mg bis 1500 mg vorliegt und das atypische Antipsychotikum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz in einer Menge von 0,5 mg bis 1500 mg vorliegt.

4. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angst oder Depression, zwangsneurotischen Störungen und Psychose.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das SRI-Antidepressivum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon in dem Medikament in einer

Menge von 0,05 mg bis 1500 mg vorliegt und das atypische Antipsychotikum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon in einer Menge von 0,05 mg bis 1500 mg vorliegt.

6. Verwendung eines SRI-Antidepressivums oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angst oder Depression, zwangsneurotischen Störungen und Psychose zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verabreichung an Patienten, die ein atypisches Antipsychotikum oder pharmazeutisch annehmbares Salz einnehmen, wobei das SRI-Antidepressivum oder pharmazeutisch annehmbare Salz davon aus Verbindungen der Formel II ausgewählt ist



worin Phenylring A und Phenylring B jeweils unabhängig voneinander durch eine Naphthylgruppe ersetzt sein können und, wenn Phenylring A durch eine Naphthylgruppe ersetzt ist, der Ethersauerstoff der Formel I und der Kohlenstoff, an den R³, R⁴ und NR¹R² gebunden sind, an benachbarten Ringkohlenstoffatomen der Naphthylgruppe gebunden sind und keines der benachbarten Ringkohlenstoffatome auch einem Kohlenstoffatom des kondensierten Rings der Naphthylgruppe benachbart ist;

n und m unabhängig aus eins, zwei und drei ausgewählt sind;

R¹ und R² unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl und (C₂-C₄)Alkynyl ausgewählt sind oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome, einschließlich des Stickstoffs, an den R¹ und R² gebunden sind, enthält, wobei das zweite Heteroatom, wenn es vorliegt, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig voneinander aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei

Fluoratomen substituiert ist, ausgewählt sind oder R³ und R⁴ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen vier- bis achtegliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring bilden und wobei der Ring an verfügbaren Bindungsstellen gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den R² gebunden ist, und dem Kohlenstoff, an den R³ gebunden ist, einen vierbis achtegliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome, einschließlich des Stickstoffs, an den R² gebunden ist, enthält, wobei das zweite Heteroatom, wenn es vorhanden ist, aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, und wobei der Ring gegebenenfalls an verfügbaren Bindungsstellen mit einem bis drei Substituenten substituiert sein kann, welche unabhängig aus Hydroxy und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind;

jedes X unabhängig aus Phenyl, Heteroaryl und Heterocyclus ausgewählt ist und wobei jedes X außerdem durch Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Carbonyl, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO_p(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind, und p null, eins oder zwei ist, substituiert sein kann;

jedes Y unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₉)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, Cyano, Nitro, Amino, (C₁-C₄)Alkylamino, Di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)Alkyl, SO₂NR⁵R⁶ und SO_p(C₁-C₆)Alkyl, worin R⁵ und R⁶ unabhängig aus Wasserstoff und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind und p null, eins oder zwei ist, ausgewählt ist; und

jedes Z unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, das gegebenenfalls mit ein bis drei Fluoratomen substituiert ist, (C₁-C₄)Alkoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei das SRI-Antidepressivum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon in dem Medikament in einer Menge von 0,05 mg bis 1500 mg vorhanden ist und das atypische Antipsychotikum oder pharmazeutisch annehmbare Salz davon dem Patienten in einer Menge von 0,05 mg pro Tag bis 1500 mg pro Tag verabreicht wird.

8. Verwendung nach Anspruch 4 oder 6, wobei das atypische Antipsychotikum oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon ausgewählt ist aus:

Abaperidon
7-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)-4H-1-benzopyran-4-on;
Belaperidon
(1a,5a,6a)-3-[2-[6-(4-Fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]-hept-3-yl]ethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion;
Clozapin
8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin;
Iloperidon
1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-3-methoxyphenyl]ethanon;
Olanzapin
2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin;
Perospiron
Cis-2-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion;
Risperidon
3-[2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
Sertindol
1-[2-[4-[5-Chlor-1-(4-fluorphenyl-1H-indol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-on;
Tiospiron
8-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion;
Ziprasidon
5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on;
Zotepin
2-[(8-Chlordibenzo[b,f]thiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimethyl-ethanamin;
Quetiapin
5-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol; und
Blonanserin
2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridin.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen