

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-538289

(P2004-538289A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/4433	A61K 31/4433	4C063
A61K 31/166	A61K 31/166	4C086
A61K 31/197	A61K 31/197	4C206
A61P 25/14	A61P 25/14	
A61P 25/16	A61P 25/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-515228 (P2003-515228)	(71) 出願人	591032596
(86) (22) 出願日	平成14年7月10日 (2002.7.10)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト ベシレンクテル ハフトング
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月26日 (2004.1.26)		Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/007660		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250
(87) 国際公開番号	W02003/009835		Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany
(87) 国際公開日	平成15年2月6日 (2003.2.6)		
(31) 優先権主張番号	01118097.3	(74) 代理人	100102842
(32) 優先日	平成13年7月26日 (2001.7.26)		弁理士 葛和 清司
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンおよびその生理学的に許容し得る塩の新規な使用

(57) 【要約】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩を、錐体外路性動作障害および/または錐体外路性動作障害における副作用の処置のための医薬の製造に用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 2】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 3】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、特発性パーキンソン病の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 4】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 5】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 6】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、運動障害および舞踏病症候群の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 7】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、ジストニア症候群の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 8】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 9】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、振戦の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 10】

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 11】

活性成分として、(i) (R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、および (i i) 少なくとも 1 種のパーキンソン病処置薬を、1 種または 2 種以上の薬学的に許容し得る補形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 12】

パーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を増強させるための、請求項 11 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来のパーキンソン病処置薬が、 1 -ドーパである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来のパーキンソン病処置薬が、ベンセラジドと組み合わせられた 1 -ドーパである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来のパーキンソン病処置薬が、カルビドーパと組み合わせられた 1 -ドーパである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 16】

少なくとも 1 種のパーキンソン病処置薬と組み合わせでの、(R/S) - (-/+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、前記パーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を増強することを意図した医薬的組み合わせの製剤への使用。

10

【請求項 17】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、錐体外路性動作障害の処置のための医薬の調製への使用。

【請求項 18】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用。

20

【請求項 19】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、特発性パーキンソン病の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 20】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用。

30

【請求項 21】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 22】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、運動障害および舞踏病症候群の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 23】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、ジストニア症候群の処置のための医薬の製造への使用。

40

【請求項 24】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 25】

(S) - (+)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、振戦の処置のための医薬の製造への使用。

50

【請求項 26】

(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクロヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用。

【請求項 27】

活性成分として、(i) (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、および(ii) 少なくとも1種のパーキンソン病処置薬を、1種または2種以上の薬学的に許容し得る補形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

10

【請求項 28】

パーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を増強させるための、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来パーキンソン病処置薬が、1 - ドーパである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来パーキンソン病処置薬が、ベンセラジドと組み合わされた1 - ドーパである、請求項 27 に記載の組成物。

20

【請求項 31】

(i) 活性成分が、その塩酸塩の形態であり、(ii) 従来パーキンソン病処置薬が、カルビドーパと組み合わされた1 - ドーパである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 32】

少なくとも1種のパーキンソン病処置薬と組み合わせての、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、前記パーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を増強することを意図した医薬的組み合わせの調製への使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の、錐体外路性動作障害(extrapyramidal movement disorders)の処置のための医薬の製造および/または錐体外路性動作障害におけるパーキンソン病処置薬の副作用(adverse effect)の処置のための医薬の製造および/または神経安定薬により誘発された錐体外路徴候(EPS)の処置のための医薬の製造への使用に関する。

30

【0002】

2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩(US 5,767,132、第9欄、第6~32行)およびこれ/これらを製造することができる方法(US 5,767,132、例1、5および19)は、米国特許US 5,767,132から知られる。本明細書中で言及する化合物は、該特許明細書中では、組み合わされた選択的ドーパミンD₂レセプターアンタゴニストおよび5-HT_{1A}レセプターアゴニストとして記載されている。従って、2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンおよびこの生理学的に許容し得る酸付加塩並びにこの鏡像体(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンおよびこの生理学的に許容し得る酸付加塩の、脳梗塞(脳卒中)の続発症、例えば卒中および脳虚血などの予防および抑制のための医薬、脳障害、例えば片頭痛、特に老人病科におけるものなどの、ある麦角アルカロイ

40

50

ドと同様の方法による予防および処置のための医薬、不安、緊張およびうつ状態、中枢神経系に起因する性機能障害の処置のための医薬、睡眠もしくは食物吸収の障害のための医薬、または精神病（精神分裂病）の処置のための医薬の製造への使用が、開示されている。

【0003】

さらに、これらは、認知欠損を解消し、学習力および記憶力を改善し、アルツハイマー病を処置するのに適する。これらは、さらに、高血圧の処置における副作用、内分泌科および婦人科における副作用、例えば先端巨大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群または不所望な産褥催乳を処置するために用いることができる。

【0004】

本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンおよびこれらの生理学的に許容し得る塩のための新規な使用を提供する目的を有していた。

【0005】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩はまた、錐体外路性動作障害、例えば特発性パーキンソン病、パーキンソン症候群、運動障害、舞踏病、またはジストニア症候群、振戦、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群またはウィルソン病、および神経安定薬により誘発された錐体外路運動障害 [同義の錐体外路徴候 (EPS)] に対する処置活性を有することが見出された。

【0006】

さらに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩は、錐体外路性動作障害におけるパーキンソン病処置薬の副作用に対する、特に特発性パーキンソン病またはパーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬のドーパミン様副作用に対する処置活性を有することが見出された。

【0007】

さらに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩は、錐体外路性副作用を誘発する傾向が極めて低いことが見出された。例えばげっ歯類における錐体外路性運動の副作用は、薬剤のカタレプシーを誘発する能力により測定される。カタレプシーは、動物が、長時間にわたり異常な（非生理学的な「不快な」）姿勢を維持し続ける状態として定義される（例えば：M.E. StanleyおよびS.D. Glick, Neuropharmacology, 1996; 15: 393-394; C.J.E. NiemegeersおよびP. Janssen, Life Sci., 1979, 201-2216）。例えば、ラットの後足を上げられた高さ、例えば地面の高さの3 cm上方に上昇されたプラットホーム上に配置する場合に、正常なラットは、直ちに、後足をプラットホームから地面の高さに引っ込める。カタレプシーラットは、数分間さえもこの不自然な姿勢を維持する。

【0008】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくは生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくは生理学的に許容し得る塩は、錐体外路性運動の副作用を誘発することが知られているドーパミンアンタゴニスト性作用機構を有する(C.J.E. NiemegeersおよびP. Janssen, Life

10

20

30

40

50

Sci., 1979, 201-2216)が、予測されないことに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩は、前述の処置適応を示す動物モデルにおける有効な用量と比較して、500倍まで高い用量でも、ラットにおいて何らのカタレプシーも誘発しない。

【0009】

さらに予測されないことに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩は、さらに、従来の抗ドーパミン作動性薬により誘発されたカタレプシーを防止し、さらに、従来の抗ドーパミン作動性薬、例えばハロペリドールにより誘発されたすでに存在するカタレプシーを改善することができる。この抗カタレプシー効果のための用量は、前述の処置適応を示す動物モデルにおいて有効であることが示された同一の用量範囲内にある。

【0010】

錐体外路運動系に対する有益な効果は、以前に、5-HT_{1A} アゴニスト作用を有する他の薬剤について記載されている。例えば、本来抗不安薬であるブスピロンは、進行したパーキンソン病患者において、中程度の抗運動障害特性を示す(B. Kleedorfer et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati et al., Clin Neuropharmacol, 1994, 17: 73-82)。作用の主要な機構は、明らかに縫線核黒質経路および縫線核線状体経路の5-HT_{1A} レセプターの刺激を介している。ブスピロンとは対照的に、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩は、5-HT_{1A} レセプターにおけるはるかに有効なアゴニストである(ブスピロンのIC₅₀: 30 nmol/l)。

【0011】

さらに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩は、従来の5-HT_{1A} アゴニスト、例えばブスピロンと比較して、追加の利点である、増大した用量の下でのD₂拮抗作用を示す。一方で、D₂拮抗作用は、セロトニンレセプターの刺激により生じた精神病反応の危険を低下させ、他方、同時投与された非選択的D₁/D₂アゴニスト1-ドーパのD₁特性を、間接的に強める。D₁レセプターの一層選択的な刺激は、パーキンソン病における運動障害の処置に有益であることが知られている(P.J. Blanchet et al., J Neural Transm, 1995, 45 (Suppl.): 103-112)。従って、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の5-HT_{1A} アゴニスト特性およびD₂アンタゴニスト特性は、共に、錐体外路運動系に対する有利な効果に寄与する。

【0012】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩の薬理的プロフィルは、さらに、ドーパミンD₃レセプターに対する高い親和性により特徴づけられる。D₃レセプターは、運動障害の病因に明らかに関与する。従って、ドーパミンD₃レセプターの遺伝的多型と、遅発性運動障害を

10

20

30

40

50

発症する素因との間の関連が、最近報告された (Segmann et al. 1999, Mol-Psychiatry 4 : 247)。さらに、1 - ドーパ誘発性運動障害を患っているパーキンソン病患者において、ドーパミン D₃ レセプターの密度は明らかに増大している。従って、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および / または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩と、ドーパミン D₃ レセプターとの相互作用は、特に運動障害の処置において、錐体外路系に対する有益な効果をもたらす追加の重要な機構である。

【 0 0 1 3 】

非定型神経安定薬であるクロザピンは、錐体外路効果を考慮すると - しかし、構造または副作用を考慮しなければ - (R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および / または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩と、特に抗カタレプシー特性の範囲において一致する。最近の試験は、クロザピンが、パーキンソン病における運動障害を改善する証拠を提供する (F. Perelli et al., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak et al., Lancet, 1999, 353: 2041-2041)。これに加えて、クロザピンは、錐体外路性動作障害、例えば遅発性運動障害、振戦、ハンチントン病、トゥーレット症候群、静坐不能およびドーパミン様精神病に対する種々の他の有益な効果を有することが知られている (C. Pfeiffer および M.L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053)。(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、クロザピンの致命的な副作用、例えば無顆粒球症および急性腎炎の危険を有しなくても、これらの種類の動作障害を改善する (J. Alvir et al., N Engl J Med, 1993, 329: 162-167; T. J. Elias et al., Lancet, 1999, 354: 1180-1181)。

【 0 0 1 4 】

従って、本発明は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および / または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

【 0 0 1 5 】

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 1 6 】

さらに、本発明は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくは (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはこれらの

10

20

30

40

50

生体適合性塩の1種の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、錐体外路性動作障害の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0017】

錐体外路性動作障害の処置、特に特発性パーキンソン病、パーキンソン症候群、運動障害、舞蹈病またはジストニア症候群、神経安定薬の錐体外路運動への副作用、振戦、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群またはウィルソン病の処置に有用であり、および/または以下に定義する医薬組成物を含む特発性パーキンソン病またはパーキンソン症候群における副作用の処置に有用な、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンおよび/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはこれらの生理学的に許容し得る塩は、好ましくは、0.1 ~ 100 mg、優先的に約1 ~ 20 mgの用量で投与する。組成物を、1日1回または2回以上、例えば毎日2、3または4回投与することができる。各々の患者への具体的な用量は、すべての種類の因子、例えば用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、食事、投与の時間および経路、排出速度、医薬物質の組み合わせおよび療法が関係する特定の障害の重篤度に依存する。経口投与が好ましいが、また非経口経路の投与(例えば静脈内または経皮的)を用いることができる。

10

【0018】

パーキンソン病処置薬は、従来の薬剤、例えば1-ドーパ(レボドーパ)およびベンセラジドまたはカルビドーパと組み合わされた1-ドーパ、ドーパミンアゴニスト、例えばプロモクリプチン、アポモルフィン、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロール(ropinirol)、ペルゴリド、ジヒドロ-エルゴクリプチンまたはリスリドおよびドーパミンレセプターの刺激を介して作用するすべての薬剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)の阻害剤、例えばエンタカポンまたはトルカポン、モノアミンオキシダーゼ(MAO)の阻害剤、例えばセレギリンおよびN-メチル-D-アスパラギン酸塩(NMDA)レセプターのアンタゴニスト、例えばアマンタジンまたはブジピン(budipine)である。

20

【0019】

前述のパーキンソン病処置薬の副作用は、すべてのタイプの運動障害、例えば舞蹈病型、ジストニア、バリズムおよびミオクローヌス性運動障害、および運動(反応)変動または精神病状態である。

30

従って、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはこれらの生理学的に許容し得る塩の、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0020】

前に定義した、従来のパーキンソン病処置薬の副作用の処置を、P.J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214-222によるパーキンソン病カニクイザルの動物モデルの変法において決定する。サルを、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)の繰り返し注射により、パーキンソン病とする。パーキンソン病サルを、P.J. Blanchet et al., Mov. Disord., 1998; 13: 798-802による標準的な1-ドーパ療法で、慢性的に処置する。1-ドーパでの長期間にわたる処置により、錐体外路運動副作用および精神病状態が誘発され、これらを、共に、定性的および定量的に、種々の体の部分(顔、首、体幹、各肢)についての異常不随意運動尺度(P.J. Blanchet et al., Mov. Disord. 1998; 13: 798-802)により、およびサルの注意、反応性および運動性の観察によって精神病状態を評定することにより、評価する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン

40

50

および/または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンは、全体的な舞踏病様運動障害およびジストニア運動障害並びに精神病状態を低減した。

【 0 0 2 1 】

パーキンソン病における副作用への、本発明の化合物の効力を検査するための代表的な試験を、以下に記載する。「ピーク用量」運動障害により併発された、進行した特発性パーキンソン病を患っている、両方の性別の 40 人の患者を、二重盲検交差試験に参加させる。主要な包含基準は、Hoehn & Yahr 段階 2.5 (文献: Hoehn H.M. et al, Neurology 1967; 17: 427-442)、年齢 40 ~ 75 歳、徴候継続期間少なくとも 5 年間および 1 - ドーパ処置継続期間少なくとも 3 年間である。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン塩酸塩またはプラシーボを、従来のパーキンソン病処置に「上乘せ」として投与し、これを、全試験期間中不変に維持する。盲目投薬の用量を、3 週間にわたり、2.5 ~ 10 mg b. i. d. の範囲内で調節する。次に、投薬を、1 週間一定に維持する。調節の開始前および処置期間の終了時において、1 - ドーパによる惹起を、P. Damier et al. (Movement Disord, 1999, 14 (Suppl. 1), 54-59) に従い、ビデオ記録を用いて実施する。

10

【 0 0 2 2 】

該プロトコルの主要な結果の指標は、1 - ドーパによる惹起の後の「オン」状態における最初の 1 時間の間の運動障害についての平均スコアである。従って、検査者は、毎分、運動障害の重篤度 (0 = 存在せず、4 = 重篤な非随意運動不全) を、0 から 4 まで、体の 7 つの部分 (上肢および下肢、顔、体幹、首) において評価する。2 週間のウォッシュアウト期間の後、2 つの試験部門 (arm) を、交差させ、プロトコルを繰り返した。平均運動障害スコアの統計的分析は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン塩酸塩での処置の下での、顕著な臨床的改善を実証する。

20

【 0 0 2 3 】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

30

【 0 0 2 4 】

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

【 0 0 2 5 】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の 1 種または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の 1 種の少なくとも 1 種の化合物を、少なくとも 1 種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【 0 0 2 6 】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3

50

- ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはこの生体適合性塩の 1 種および / または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはこの生体適合性塩の 1 種の、特発性パーキンソン病の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 2 7 】

特発性パーキンソン病についての代表的な動物モデルは、P.J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214-222によるパーキンソン病カニクイザルである。サルを、1 - メチル - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (M P T P) の繰り返し注射により、パーキンソン病とする。パーキンソン徴候を、以下の徴候：姿勢、運動性、よじ登り、歩様、食物保持、発声、身づくろい、社会的相互作用、を測定するラバル大学障害尺度 (Laval University Disability Scale) (B. Gomez-Mancilla et al., 1993; Mov. Disord. 8: 144-150)を用いることにより、定性的に評価する。(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンは、すべてのパーキンソン徴候を低減し、全体の活動性を増大させた。

10

【 0 0 2 8 】

特発性パーキンソン病の処置における本発明の化合物の効力を検査するための代表的な試験を、以下に記載する。特発性パーキンソン病を患っている、両方の性別の 1 8 0 人の患者を、二重盲検試験に参加させる。主要な包含基準は、Hoehn & Yahr段階 2 . 0 (Hoehn H.M. et al, Neurology 1967; 17: 427-442)、年齢 5 0 ~ 8 0 歳、徴候継続期間少なくとも 5 年間である。(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジル - メチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはプラシーボを、従来のパーキンソン病処置に「上乘せ」として投与し、これを、全試験期間中不変に維持する。盲検投薬の用量を、4 週間にわたり、2 . 5 ~ 1 0 m g b . i . d . の範囲内で調節する。次に、投薬を、1 週間一定に維持する。調節の開始前、処置期間の終了時および調節期間の終了後 2 週間目において、評価を、各々の患者において、単一パーキンソン病評定尺度 (unified Parkinson's disease rating scale) (S. Fahn et al.による、Recent developments in Parkinson's disease, vol. 2, MacMillan health information 1987, 153-163中の UPDRS part I to V)を用いて実施した。

20

30

【 0 0 2 9 】

これにより、全体的運動機能、ジストニア、運動変動および精神病に対する、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の 1 種または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の 1 種、特に (R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩の有益な効果を同時に検出することが可能になる。さらに、振戦を処置する効力は、UPDRSの方法により示される。UPDRSスコアの統計的分析は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジル - メチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩での処置の下の顕著な臨床的改善を実証する。

40

【 0 0 3 0 】

従って、本発明は、生理学的に許容し得る塩が、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、特発性パーキンソン病の処置のための医薬の製造への使

50

用に関する。

【0031】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の1種または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の1種の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、特発性パーキンソン病の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0032】

1 - ドーパおよび/またはドーパミンアゴニストでのパーキンソン病処置の限定因子は、しばしば、精神病または運動障害および他の運動変動の発生である。 10

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩は、前に定義したパーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を、錐体外路副作用を誘発せずに高めることが見出された。

【0033】

従って、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩での上乗せ療法および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、特にこれらの塩酸塩での療法は、ここで、1 - ドーパおよび/またはドーパミンアゴニストおよび/または前に定義したすべての他のパーキンソン病処置薬の用量を増加させて、前述の副作用を発生せず、不十分な運動性(「オフ」相)の期間の影響を弱める可能性を開く。これは、パーキンソン病の処置において完全に新規な方法を提示し、患者について顕著な利点をもたらす。 20

【0034】

従って、本発明は、活性成分として、(i) (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、および(i) 少なくとも1種のパーキンソン病処置薬を、1種または2種以上の薬学的に許容し得る補形剤と組み合わせて含む、医薬組成物に関する。 30

【0035】

特に、本発明は、活性成分として、(i) (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩、および(i) 1 - ドーパまたはベンセラジドもしくはカルピドーパと組み合わされた1 - ドーパを、1種または2種以上の薬学的に許容し得る補形剤と組み合わせて含む、医薬組成物に関する。 40

【0036】

従って、その結果、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の1種および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の1種、および従来のパーキンソン病処置薬のそれぞれの量の比率は、変化する。

好ましくは、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの生体適合性塩の1種または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の1種対従来のパーキンソン病処置薬の重量 50

比は、1 : 1 ~ 1 : 100、好ましくは1 : 10 ~ 1 : 90および尚一層良好には1 : 40 ~ 1 : 60の範囲内である。

【0037】

本発明の他の主題は、さらに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の1種または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の1種を、少なくとも1種のパーキンソン病処置薬と組み合わせて、該パーキンソン病処置薬のパーキンソン病処置効果を増強させることを意図する医薬的組み合わせの製剤に用いることである。

10

【0038】

本発明において、用語「医薬的組み合わせ」は、2種の活性成分もしくは化合物が同一の組成物の必須の構成成分である、前に定義した医薬組成物、または、2種の別個の組成物を含み、第1の組成物が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の1種を単一の活性成分として含み、第2の組成物が、少なくとも1種のパーキンソン病処置薬を活性化化合物として含むキットのいずれかを意味することが意図される。

【0039】

本発明において、用語「医薬的組み合わせ」は、2種の活性成分もしくは化合物が同一の組成物の必須の構成成分である、前に定義した医薬組成物、または、2種の別個の組成物を含み、第1の組成物が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の1種を単一の活性成分として含み、第2の組成物が、少なくとも1種のパーキンソン病処置薬を活性化化合物として含むキットのいずれかを意味することが意図される。

20

【0040】

医薬的組み合わせが、キットの形態である場合は、このキットを構成する2種の組成物の投与は、別個に実施する場合でも、組み合わせ療法については同時である。塩酸塩の形態の(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンを用いることが好ましい。

30

前に定義したパーキンソン病処置薬の副作用は、さらに、特にパーキンソン症候群において知られる。

【0041】

パーキンソン症候群は、例えば、多系統萎縮症(MSA)、スチール・リチャードソン・オルセウスキー症候群(=進行性核上麻痺)、皮質基底核変性症、オリブ橋小脳萎縮症またはシャイ・ドレーガー症候群である。

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩は、パーキンソン症候群、特に多系統萎縮症の処置に有用である。

40

【0042】

従って、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群における副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0043】

本発明は、さらに、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および

50

ノまたは (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 4 4 】

代表的な動物モデルは、レセルピン処置したラットまたはマウスである (例えば、M.S. StarrおよびB.S. Starr, J. Neural Transm. -Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; M. Gossel et al., J. Neural Transm. -Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. Hughes et al., Mov. Disord., 1998; 13: 228-233)。レセルピンは、モノアミンの有効な枯渇剤であり、両方の種において、ほぼ完全な無動を生じる。適用の顕著な24時間後、移動した距離および活性な時間は、従来の活動性メーター (activity meters) において測定して、ほぼ0である。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩は、無動を用量依存的に減少させ、即ち、移動した距離および活動的な時間を、ほぼ正常な動物のレベルに回復させた。

10

【 0 0 4 5 】

他のより最近の動物モデルは、G.K. Wenning et al., J. Neural Transm. Suppl., 1999; 55: 103-113によるラットにおける線条体黒質変性法である。ラットに、左内側前脳束中への6-ヒドロキシドーパミンの一側性注射を施し、続いて同側の線条体中へのキノリン酸の注射を施し、黒質線条体変性を誘発させた。変性の結果、ドーパミン模倣薬、例えばアポモルフィンまたはアンフェタミンによる惹起に対し回転行動が生じる。回転行動は、自動記録装置により測定される。アポモルフィンまたはアンフェタミンにより誘発された回転行動は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩により、用量依存的に拮抗された。

20

【 0 0 4 6 】

多系統萎縮症 (MSA) は、自律神経障害を伴う無動パーキンソン症候群を生じる、錐体外路および自律神経系における広範な神経変性による。特発性パーキンソン病とは対照的に、中枢ドーパミンレセプターの密度は、顕著に減少し、従って、MSA患者は、ドーパミン作動性薬に対する反応が乏しい。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、主に錐体外路系に対してセロトニンレセプターを介して作用するため、これらは、それ以外ではほとんど処置不能な患者において運動能力を改善することができる。

30

【 0 0 4 7 】

MSA患者における本発明の化合物の効能を検査する代表的な試験は、少なくとも5年の徴候の継続およびポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) 走査における中枢ドーパミンレセプターの顕著な減少を有する、両方の性別の30人の患者を含む。試験設計は、パーキンソン病について前に記載したものと同様である。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン塩酸塩またはプラシーボを、従来の処置 (用量範囲 2.5 ~ 20 mg b. i. d.) への「上乘せ」として調節する。調節の開始前および処置期間の終了時に、完全なUPDRS評価を、各々の患者において実施する (一次結果指標)。2週間のウォッシュアウト期間の後、2つの試験部門を交差させ、プロトコルを繰り返す。UPDRSの統計的分析は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2

40

50

- [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン塩酸塩での処置の下で顕著な臨床的改善を実証する。

【 0 0 4 8 】

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

10

【 0 0 4 9 】

さらに、本発明は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【 0 0 5 0 】

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

20

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 5 1 】

さらに、本発明は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、パーキンソン症候群の処置のための医薬組成物の使用に関する。

30

【 0 0 5 2 】

本発明は、(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および/または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の、運動障害および/または舞踏病症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 5 3 】

運動障害および/または舞踏病症候群は、例えば、ハンチントン病、小舞踏病または妊娠舞踏病である。

40

(R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、特に、ハンチントン病の処置に有用である。

【 0 0 5 4 】

代表的な動物モデルは、C.V. Borlongan et al., Brain Res., 1995; 697: 254-257によるラットにおける全身性3 - ニトロプロピオン酸(3 - NP)モデルである。ラットを、4日おきに選択的線条体神経毒3 - NPの腹腔内注射で処置する(C.V. Borlongan et al., Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257)。3 - NPの2回の注射の後、ラットは

50

、初期ハンチントン病の徴候を反映する夜行性活動亢進を示す一方、3-NPの4回の注射で処置したラットは、後期ハンチントン病の徴候を反映する夜行性無動（活動低下）を示す。夜行性活動は、従来の活動ケージ中で、赤外線ビームにより自動的に測定される。（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、夜行性活動亢進および無動を共に低減した。

【0055】

ハンチントン病を患っている患者における、舞蹈病、随意運動能力および機能不全に対する本発明の化合物の効果を確立する、代表的な試験は、32人の遺伝子的に診断された患者を含む。（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマン塩酸塩またはプラシーボを、従来の処置に対する「上乘せ」として投与し、これを、全試験期間中不変に維持する。盲検投薬の用量を、3週間にわたり、2.5~20mg b.i.d.の範囲内で調節する。次に、投薬を、1週間一定に維持する。評価を、試験の前の週および最終日に実施する。

10

【0056】

舞蹈病を、異常不随意運動尺度（AIMS, W. Guy, E C D E U評価マニュアル、Rockville MD: US dept. of health, education and welfare, 1976: 534-537中）、単一ハンチントン病評定尺度（unified Huntington's disease rating scale）（UHDRS, Huntington study group, 1996, Movement Disord, 11: 136-42）およびビデオ記録の判定を用いてスコア化する。随意運動能力を、UHDRS運動尺度を用いて評価する。患者および患者のパートナーは、機能不全に関する質問表を完成させる。統計的分析は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩での処置の下での、ハンチントン病患者における随意運動能力および不随意運動能力の顕著な改善を実証する。

20

【0057】

（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンの好ましい塩は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である、運動障害および/または舞蹈病症候群の処置、特にハンチントン病の処置のための医薬の製造への使用に関する。

30

【0058】

（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンの好ましい塩は、（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である、運動障害および/または舞蹈病症候群の処置、特にハンチントン病の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

【0059】

さらに、本発明は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少

50

なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、運動障害および/または舞踏病症候群の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0060】

本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の、ジストニア症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0061】

ジストニア症候群は、例えば、痙攣性(spasmodic)斜頸、書痙、眼瞼痙攣、メージ症候群またはドーパ感受性(dopasensitive)ジストニアである。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、特に、痙攣性斜頸および/または眼瞼痙攣の処置に有用である。

10

【0062】

代表的な動物モデルは、A. RichterおよびW. Loeschner, Prog. Neurobiol. 1998; 54: 63 3-677による突然変異ジストニアハムスターである。この遺伝子的ジストニアハムスターにおいて、ジストニア発作を、動物をホームケージから取り出し、これを天秤上に配置することにより、惹起する。ジストニア症候群は、一連の異常な動作からなり、単一の徴候の重篤度を、スコア化システムにより評定する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、ジストニア徴候の重篤度を、用量依存的に低減した。

20

【0063】

ジストニア症候群における本発明の化合物の効能を実証するために、二重盲検プラシーボ対照試験を、頸部ジストニア(痙攣性斜頸)を患っており、ボツリヌス毒素の注射を耐容しない患者において実施する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマン塩酸塩を、前述のように、2.5 mg ~ 20 mg b. i. d. の範囲内で調節する。トロントウエスタン痙攣性斜頸評定尺度(Toronto western spasmodic torticollis rating scale) (TWSTRS, C.L. Comella et al., 1997, Movement Disord, 12: 570-575)を、一次結果指標として用いる。TWSTRSスコアにおける顕著な改善が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩で処置した患者について示された。

30

【0064】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、ジストニア症候群、特に痙攣性斜頸および/または眼瞼痙攣の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

【0065】

(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル

50

) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、ジストニア症候群、特に痙攣性斜頸および/または眼瞼痙攣の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0066】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、ジストニア症候群の処置のための医薬組成物の使用に関する。

10

【0067】

本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0068】

神経安定薬により誘発された錐体外路性運動障害は、例えば、初期運動障害、ジストニア、静坐不能、パーキンソノイド(parkinsonoid)、特に運動緩徐または遅発性運動障害である。

20

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、特に、静坐不能および/または遅発性運動障害および/またはパーキンソノイドの処置に、特に有用である。

【0069】

代表的な動物モデルは、S. Wolfarth et al., Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212によるラットにおける神経安定薬誘発性筋硬直である。ラットを、筋緊張を増強する従来の神経安定薬であるハロペリドールで惹起する。筋緊張を、後肢の受動的屈曲および伸長に対する抵抗として、電気機械的に測定する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、ハロペリドールにより増強された筋緊張を低減した。

30

【0070】

他の代表的な動物モデルは、D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; 124: 134-140による神経安定薬感作サルである。従来の神経安定薬で繰り返して処置したサルは、神経安定薬のその後の惹起用量に対して高度に感受性である。惹起した際に、サルは、直ちに、錐体外路運動副作用、例えばジストニア、運動障害、静坐不能および運動緩徐を示し、これを、スコア化システムにより評定する。従来の神経安定薬であるハロペリドールを、惹起として投与する。前述の錐体外路運動副作用が生じる場合は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの薬学的に許容し得る塩または(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩を投与する；(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたは(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンは、錐体外路運動副作用を、用量依存的に低減する。

40

50

【0071】

遅発性運動障害は、神経安定薬での長期処置の一般的な副作用である。遅発性運動障害における本発明の化合物の効能を検査する代表的な試験を、以下に記載する。長期間の安定な精神病処置処置（少なくとも5年の継続期間）を受けている、年齢25～60歳の32人の精神分裂病（DSM-III-R）入院患者を、試験に参加させた。（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマン塩酸塩またはプラシーボを、精神病処置処置への「上乘せ」として投与し、これを、全試験期間中不変に維持する。盲検投薬の用量を、3週間にわたり、2.5～20mg b.i.d.の範囲内で調節する。次に、投薬を、二重盲検条件下で2週間にわたり維持する。

10

【0072】

2週間のウォッシュアウト期間の後、試験薬剤を交差させる。異常不随意運動尺度（AIMS、前記参照）およびパーキンソン病錐体外路副作用（UPDRS、前記参照）による遅発性運動障害の評価を、前処置および後処置で実施する。（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマン塩酸塩での処置中のAIMSスコアは、プラシーボ期間中よりも顕著に低い。

20

【0073】

（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンの好ましい塩は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候、特に静坐不能および/または遅発性運動障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

30

【0074】

（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンの好ましい塩は、（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマン塩酸塩である、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候、特に静坐不能および/または遅発性運動障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

【0075】

さらに、本発明は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、神経安定薬により誘発された錐体外路徴候の処置のための医薬組成物の使用に関する。

50

【0076】

本発明は、（R/S）-（-/+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチル-アミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または（S）-（+）-2-[5-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の、振戦の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0077】

振戦は、すべてのタイプの振戦、例えば本態性振戦、活性化された生理的振戦、小脳性振

50

戦、起立性振戦または薬剤誘発性振戦を含む。

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、特に、本態性振戦および/または薬剤誘発性振戦の処置に有用である。

代表的な動物モデルは、遺伝子的突然変異動物を用いるか、または、振戦が薬理的剤により誘発されているモデルである (総説として : H. Wilms et al., *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557-571) 。

【 0 0 7 8 】

突然変異動物における代表的な遺伝子的モデルは、A. Richter et al. (*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205-213)によるピエトレイン豚におけるキャンパス症候群(Campus Syndrome)またはJ.R. SimonおよびB. Ghatti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183-189)によるウィーバー(Weaver)突然変異マウスである。キャンパス症候群モデルにおいて、これらの突然変異豚は、起立させた際および運動中には、高周波数の振戦を示すが、休息中にある間は、それを示さない。振戦の評価を、加速度計的記録により実施する。ウィーバー突然変異マウスにおいて、変性性小脳萎縮症が、振戦、歩様の不安定性および数歩の歩行後の側面への転倒に関連して見出される。歩様不全および転倒の結果、移動した距離および従来の活動ケージにおける移動に費やされた時間により測定した運動活動は劇的に減少する。

【 0 0 7 9 】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはこの薬学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、ピエトレイン豚におけるキャンパス症候群を改善し、即ち、起立した際および運動中の無力化振戦(disabling tremor)を減少させ、ウィーバー突然変異マウスにおける運動活性を増強する。

【 0 0 8 0 】

薬剤誘発性振戦についての代表的な動物モデルは、オキシトレモリン誘発性振戦である (例えば、H. HallbergおよびO. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407-13; J. G. ClementおよびW.R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*, 1989; 22: 25-36) 。

オキシトレモリンは、評定尺度により測定される振戦を誘発する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、オキシトレモリン誘発性振戦を阻害する。

【 0 0 8 1 】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、振戦、特に本態性振戦および/または薬剤誘発性振戦の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【 0 0 8 2 】

(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、振戦、特に本態性振戦および/または薬剤誘発性振戦の処置のための医薬の製造への使用に関する

10

20

30

40

50

る。

【0083】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、振戦の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0084】

本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

10

【0085】

ミオクローヌスの代表的な動物モデルは、D.D. Truong et al., *Mov. Disord.*, 1994; 9: 201-206による急性低酸素エピソードにより誘発されたミオクローヌスである。低酸素後ミオクローヌスのこのモデルにおいて、ラットは、8分間の心停止を受け、その後蘇生させられる。ミオクローヌス性運動は、自発的に発生するが、また聴覚刺激により引き起こされ得、心停止の後数日にわたり悪化する。(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩は、自発的および聴覚により引き起こされたミオクローヌス性運動の数を、用量依存的に減少させる。

20

【0086】

(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

30

【0087】

(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンの好ましい塩は、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である。

従って、本発明は、薬理的に許容し得る塩が、(S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩である、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

【0088】

さらに、本発明は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の固体、液体または半液体補形剤または付加物と共に含む、ジル・ド・ラ・

50

トゥーレット症候群、パリズム、ミオクロヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病からなる群から選択された錐体外路性動作障害の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0089】

錐体外路性動作障害、例えばスチール・リチャードソン・オルセウスキー症候群 (= 進行性核上麻痺)、皮質基底核変性症、オリブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、小舞蹈病、妊娠舞蹈病、書痙、眼瞼痙攣、メージ症候群、ドーパ感受性ジストニア、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクロヌス、レストレスレッグス症候群およびウィルソン病などは、通常の二重盲検試験を実施するのに十分な頻度を有しない。しかし、この分野における医学的必要性は、十分な療法が現在まで利用可能ではないため、切迫している。

10

従って、数人の選択された患者における非盲検観察は、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩の効能を実証するための適切な方法である。

【0090】

錐体外路性動作障害の処置および/または医学的組み合わせを含む錐体外路性動作障害におけるパーキンソン病処置薬の副作用の処置に用いるすべての医薬製剤を、ヒト医学または獣医学における医薬品として用いることができる。

20

本発明の組成物は、好ましくは、非経口的に、または尚一層良好には、経口的に投与されるが、他の投与経路、例えば直腸内投与などは、除外されない。

【0091】

好適な補形剤は、腸内 (例えば経口)、非経口または局所的投与に適し、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセロール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプンなど、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ワセリンである。経口投与に用いられる形態は、特に、錠剤、ピル、糖被覆錠剤、カプセル、散剤、顆粒、シロップ、液体またはドロップであり、直腸内投与のための形態は、特に、座剤であり、非経口投与のための形態は、特に、溶媒、好ましくは油状または水性溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片であり、局所的投与のための形態は、経皮プラスター、軟膏、クリームまたは散剤である。

30

【0092】

また、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩を、凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば注射可能な生成物の製造に用いてもよい。前述の製剤は、滅菌形態であることができ、および/または補助剤、例えば流動促進剤、保存剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を修正するための塩、緩衝物質、着色剤、風味剤および/または他の活性成分、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

40

【0093】

所望により、製剤を、(R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩または (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] - クロマンもしくはその生理学的に許容し得る塩のゆっくりとした放出を生じるように設計してもよい。

50

【0094】

以下の例は、医薬製品に関する：

例 A：バイアル

100 g の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを、3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N 塩酸で pH 6.5 とし、濾過滅菌し、バイアル中に充填し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌形態で密封する。各々のバイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【0095】

例 B：座剤

20 g の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩の混合物を、100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターと共に溶解させ、混合物を、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性成分を含む。

10

【0096】

例 C：溶液

溶液を、940 ml の 2 回蒸留水中の、1 g の (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから調製する。pH を 6.8 とし、溶液を、1 l にし、照射により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

20

【0097】

例 D：軟膏

500 mg の (S) - (+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩を、99.5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

【0098】

例 E - 1：錠剤

1 kg の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、一般的な方法で、各々の錠剤が 10 mg の活性成分を含むように製剤する。

30

【0099】

例 E - 2：錠剤

20 g の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩、1 kg の 1 - ドーパ、250 g のベンセラジド、4 kg のラクトース、1.6 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、一般的な方法で、各々の錠剤が 0.2 mg の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマン塩酸塩、10 mg の 1 - ドーパおよび 2.5 mg のベンセラジドを含むように製剤する。

40

【0100】

例 F：糖被覆錠剤

例 E と同様に混合物を錠剤に製剤し、この錠剤を、次に一般的な方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび着色剤の被膜で被覆する。

【0101】

例 G：カプセル

2 kg の (R/S) - (-/+) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジル

50

メチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩を、硬質ゼラチンカプセル中に、一般的な方法で充填して、各々のカプセルが 20 mg の活性成分を含むようにする。

【 0 1 0 2 】

例 H : アンプル

1 kg の (R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩を 60 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、濾過滅菌し、アンプル中に充填し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌形態で密封する。各々のアンプルは、10 mg の活性成分を含む。

【 0 1 0 3 】

例 I : 吸入用のスプレー

14 g の (R / S) - (- / +) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチル - アミノメチル] - クロマンまたはその生理学的に許容し得る塩を、10 l の等張性 NaCl 溶液に溶解し、この溶液を、商業的に入手し得るポンプ作動スプレー容器中に充填する。溶液を、口または鼻中にスプレーすることができる。1 回の作動 (約 0.1 ml) は、約 0.14 mg の用量に相当する。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 February 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/009835 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00 (74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) International Application Number: PCT/JP02/07660 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 10 July 2002 (10.07.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 01118097.3 26 July 2001 (26.07.2001) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstr. 57, 64331 Weierstadt (DE); RUSS, Hermann [DE/DE]; Zerninstr. 15b, 64297 Darmstadt (DE); SEYFRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstr. 6, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE); WEBER, Frank [DE/DE]; Aisfelderstr. 2, 63128 Dietzenbach (DE).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/009835 A2

(54) Title: NOVEL USE OF 2-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL]-CHROMANE AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract: (R/S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are used for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or adverse effects in extrapyramidal movement disorders.

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

**Novel use of 2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane and its physiologically acceptable salts**

5 The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-
3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt
thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
10 chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders
and/or for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse
effects of anti-Parkinsonian drugs in extrapyramidal movement disorders
and/or for the manufacture of a medicament for the treatment of
extrapyramidal symptoms (EPS) induced by neuroleptics.

15 2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane, (S)-(+)-2-[5-
(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically
acceptable salts thereof (US 5,767,132, column 9, lines 6 to 32) and a
process (US 5,767,132, Examples 1, 5 and 19) by which it/they can be
prepared are known from U.S. Patent US 5,767,132. The compounds
20 which are referred to herein are described in the patent as a combined
selective dopamine D₂ receptor antagonist and 5-HT_{1A} receptor agonist.
Therefore, the use of 2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane and its physiologically acceptable acid addition salts and the use
of its enantiomer (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
25 chromane and its physiologically acceptable acid addition salts for the
manufacture of a medicament for prophylaxis and control of the sequelae
of cerebral infarction (apoplexia cerebri) such as stroke and cerebral
ischaemia, for prophylaxis and control of cerebral disorders, e.g. migraine,
especially in geriatrics in a manner similar to certain ergot alkaloids, the
treatment of anxiety, tension and depression states, sexual dysfunctions
30 caused by the central nervous system, for disturbances in sleep or

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 2 -

absorption of food or for the treatment of psychosis (schizophrenia) is disclosed.

5 Additionally, they are suitable to eliminate cognitive deficiencies, to improve powers of learning and memory and to treat Alzheimer's disease. They can be furthermore used for treating side-effects in the treatment of hypertension, in endocrinology and gynecology, e.g. for the treatment of acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhea, premenstrual syndrome or undesired puerperal lactation.

10 The invention had the object of providing novel uses for (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane, (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane and their physiologically acceptable salts .

15 It has been found that (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts also have therapeutic activity against extrapyramidal movement disorders such as idiopathic Parkinson's disease, Parkinson syndromes, dyskinetic, choreatic, or dystonic
20 syndromes, tremor, Gilles de la Torette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease, as well as extrapyramidal motoric disturbances [synonymous extrapyramidal symptoms (EPS)] induced by neuroleptics.

25 Additionally it has been found that (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts have therapeutic activity against adverse
30 effects of anti-Parkinsonian drugs in extrapyramidal movement disorders, in particular against dopaminomimetic adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease or Parkinson syndromes.

Furthermore it has been found that (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts show an extremely low liability to induce extrapyramidal side effects. Extrapyramidal motor side effects in e.g. rodents are measured by the ability of a drug to induce catalepsy. Catalepsy is defined as a state where an animal continues to remain in an unnormal (nonphysiological 'uncomfortable') posture for a long time (e.g.: M.E. Stanley and S.D. Glick, *Neuropharmacology*, 1996; 15: 393-394; C.J.E. Niemegeers and P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216). For example, if a hindpaw of a rat is placed on an elevated level, e.g. a platform elevated 3 cm above ground level, a normal rat immediately withdraws the hindpaw from the platform to the ground level. A cataleptic rat remains in this unnatural posture even for minutes.

Although (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts have a dopamine antagonistic mechanism of action which is known to induce extrapyramidal motor side effects (C.J.E. Niemegeers and P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216), unexpectedly (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts do not induce any catalepsy in rats in doses up to 500fold higher compared to the doses effective in the animal models indicative for the before-mentioned therapeutic indications.

Even more unexpectedly, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or

physiologically acceptable salts moreover are able to prevent catalepsy induced by conventional antidopaminergic drugs and even reverses already existing catalepsy induced by conventional antidopaminergic drugs such as haloperidol; the doses for this anticataleptic effect are in the same dose-range shown to be effective in the animal models indicative for the before-mentioned therapeutic indications.

Beneficial effects on the extrapyramidal motoric system have previously been described for other drugs with 5-HT_{1A} agonistic action. Buspirone for example, which is an anxiolytic drug by nature, exhibits moderate anti-dyskinetic properties in advanced Parkinson patients (B. Kleedorfer et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati et al., Clin Neuropharmacol, 1994, 17: 73-82). The main mechanism of action is obviously via stimulation of 5-HT_{1A} receptors of the raphe nigral and raphe striatal pathways. In contrast to buspirone, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof are more potent agonists at the 5-HT_{1A} receptor (IC₅₀ of buspirone: 30 nmol/l).

Furthermore, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof exhibit a D₂ antagonism under increased doses which represents an additional advantage in comparison to conventional 5-HT_{1A} agonists like buspirone. On one hand, the D₂ antagonism lowers the risk of psychotic reactions caused by the stimulation of serotonin receptors and, on the other hand, emphasises indirectly the D₁ properties of the co-administered non-selective D₁/ D₂ agonist l-dopa. A more selective stimulation of D₁ receptors is known to be beneficial for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease (P.J. Blanchet et al., J Neural Transm, 1995, 45 (Suppl.): 103-112). Therefore both, the 5-HT_{1A}

agonistic and the D₂ antagonistic properties of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof, contribute to the advantageous effects on the extrapyramidal motoric system.

The pharmacological profile of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts is furthermore characterized by a high affinity to the dopamine D₃ receptor. The D₃ receptor is obviously involved in the pathogenesis of dyskinesia. So an association between a genetic polymorphism of the dopamine D₃ receptor and the disposition to develop tardive dyskinesia has recently been reported (Segmann et al. 1999, Mol-Psychiatry 4: 247). Additionally, there is obviously an increased density of dopamine D₃ receptors in Parkinson patients with l-dopa-induced dyskinesia. Therefore, the interaction of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts with the dopamine D₃ receptor is an additional important mechanism leading to beneficial effects on the extrapyramidal system, in particular in the treatment of dyskinesia.

The atypical neuroleptic clozapine is regarding the extrapyramidal effects – but not regarding structure or side effects - congruent with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts particularly in scope of the anticataleptic properties. Recent studies provide evidence that clozapine ameliorates dyskinesias in Parkinson's disease (F. Perelli et al., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak et al., Lancet,

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 6 -

1999, **353**: 2041-2041). Besides that, clozapine is known to have a variety of other beneficial effects on extrapyramidal movement disorders, like in tardive dyskinesia, tremor, Huntington's disease, Tourette's syndrome, akathisia and dopaminomimetic psychosis (C. Pfeiffer and M. L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, **51**: 3047-3053). (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof improve these kinds of movement disorders even without bearing the risk of the fatal side effects of clozapine like agranulocytosis and acute nephritis (J. Alvir et al., N Engl J Med, 1993, **329**: 162-167; T. J. Elias et al., Lancet, 1999, **354**: 1180-1181).

Therefore, the present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 7 -

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

5

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of their biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of extrapyramidal movement disorders.

10

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or their physiologically acceptable salts, useful for the treatment of extrapyramidal movement disorders, in particular for the treatment of idiopathic Parkinson's disease, Parkinson syndromes, dyskinetic, choreatic or dystonic syndromes, extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics, tremor, Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease and/or useful for the treatment of adverse effects in idiopathic Parkinson's disease or Parkinson syndromes including medicinal compositions as defined below, are preferably administered in doses from 0.1 to 100 mg, preferentially between approximately 1 and 20 mg. The composition may be administered once or more times a day, e.g. 2, 3, or 4 times daily. The specific dose for each patient depends on all sorts of factors, e.g. on the activity of the specific compound employed, on the age, body weight, general state of health, on sex, diet, time and route of administration, on the excretion rate, pharmaceutical substance combination and on the severity of the particular disorder to which the therapy relates. Oral

15

20

25

30

administration is preferred, but also parenteral routes of administration (e.g. intravenous or transdermal) can be utilized.

5 Anti-Parkinsonian drugs are conventional drugs such as L-dopa (levodopa) and L-dopa combined with benserazide or carbidopa, dopamine agonists such as bromocriptine, apomorphine, cabergoline, pramipexol, ropinirol, pergolide, dihydro- α -ergocriptine or lisuride plus all drugs acting via stimulation of dopamine receptors, inhibitors of catechol-O-methyl transferase (COMT) such as entacapone or tolcapone, inhibitors of 10 monoamine oxidase (MAO) such as selegiline and antagonists of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors such as amantadine or budipine.

Adverse effects of said anti-Parkinsonian drugs are all types of dyskinesias, such as choreic, dystonic, ballistic and myoclonic dyskinesia, as well as 15 motor (response) fluctuations or psychotic states.

Therefore, the present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse 20 effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease.

Treatment of adverse effects of conventional anti-Parkinsonian drugs as 25 defined above are determined in a modification of the animal model of the Parkinsonian cynomolgus monkey according to P.J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214-222. Monkeys render parkinsonian by repeated injections of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). The Parkinsonian monkeys are chronically treated with the standard L-dopa 30 therapy according to P.J. Blanchet et al., Mov. Disord., 1998; 13: 798-802. Longterm treatment with L-dopa induces extrapyramidal motor side effects

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 9 -

and psychotic states which are both qualitatively and quantitatively, assessed by the Abnormal Involuntary Movement Scale (P.J. Blanchet *et al.*, *Mov. Disord.* 1998; 13: 798-802) for different body parts (face, neck, trunk, each limb) and by rating for psychotic states by observing the monkey's attention, reactivity and mobility. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane reduced overall choreiform dyskinesias and dystonic dyskinesias as well as psychotic states.

10 A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention for adverse effects in Parkinson's disease is described in the following. 40 patients of either sex with advanced idiopathic Parkinson's disease complicated by "peak-dose" dyskinesia participate in a double-blind, cross-over study. The main inclusion criteria are Hoehn & Yahr stage
15 ≥ 2.5 (lit.: Hoehn H.M. et al, *Neurology* 1967; 17: 427-442), aged 40-75 years, symptom duration of at least 5 years, and a l-dopa treatment duration of at least 3 years. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride or
20 placebo is administered as "add on" to the conventional Parkinson treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 10 mg b.i.d. Then the medication is kept constant for 1 week.
25 Before the start of titration and at the end of the treatment period a l-dopa challenge is performed according to P. Damier et al. (*Movement Disord.* 1999, 14 (Suppl. 1), 54-59) using video recording. The main outcome measure of the protocol is the mean score for dyskinesia during the first hour in the "on" state after l-dopa challenge. Therefore, the
30 investigator assesses every minute the severity of dyskinesia (0 = absent, 4 = severe disabling involuntary movements) from 0 to 4 in seven parts of the

body (upper and lower limbs, face, trunk, neck). After a 2-week wash-out period the two study arms are crossed over and the protocol is repeated.

The statistical analysis of the mean dyskinesia scores demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease.

Furthermore, the present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts, for the manufacture of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.

A typical animal model for idiopathic Parkinson's disease is the Parkinsonian cynomolgus monkey according to P.J. Blanchet *et al.*, Exp. Neurology 1998; 153: 214-222. Monkeys render parkinsonian by repeated injections of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Parkinsonian symptoms are qualitatively assessed by the use of the Laval University Disability Scale (B. Gomez-Mancilla *et al.*, 1993; Mov. Disord. 8: 144-150) measuring the following symptoms: posture, mobility, climbing, gait, holding food, vocalizing, grooming, social interaction. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane reduced all the parkinsonian symptoms and increased total activity.

A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention in the treatment of idiopathic Parkinson's disease is described in the following. 180 patients of either sex with idiopathic Parkinson's disease participate in a double-blind study. The main inclusion criteria are Hoehn & Yahr stage ≥ 2.0 (Hoehn H.M. et al, Neurology 1967; 17: 427-442), aged 50-80 years, symptom duration of at least 5 years. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or placebo is administered as "add on" to the conventional Parkinson treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 4 weeks in a range from 2.5 to 10 mg b.i.d. Then the medication is kept constant for

1 week. Before the start of titration, at the end of the treatment period and 2 weeks after the end of the tiration period an assessment is performed in each patients using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS part I to V according to S. Fahn et al., in: Recent developments in
5 Parkinson's disease, vol. 2, MacMillan health information 1987, 153-163). This allows to detect simultaneously a beneficial effect of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts, in particular of
10 (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride, on the global motoric function, on dystonia, motor fluctuations, and on psychosis. Furthermore, the efficacy to treat tremor is shown by the means of the UPDRS. The statistical analysis
15 of the UPDRS scores demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

20 Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease in which the physiologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

25 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at
30

least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.

5 The limiting factor of Parkinson treatment with l-dopa and/or dopamine agonists is often the occurrence of psychosis or dyskinesia and other motor fluctuations.

10 It has been found that (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof enhance the anti-Parkinsonian effect of anti-Parkinsonian drugs as defined above without inducing extrapyramidal side effects.

15 Therefore, the add-on therapy with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or the therapy with (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, in particular of their hydrochlorides, now opens the possibility to
20 increase the doses of l-dopa and/or dopamine agonists and/or all other anti-Parkinsonian drugs as defined above in order to counteract periods of insufficient motility ("off" phases) without provoking the above mentioned side effects. That represents an entirely novel approach in the treatment of Parkinson's disease leading to a significant benefit for the patients.

25 Thus, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising, as active principles, (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a
30 physiologically acceptable salt thereof, and (ii) at least one anti-Parkinsonian drug, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Particularly, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising, as active principles, (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride, and
5 (ii) l-dopa or l-dopa combined with benserazide or carbidopa, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The ratios of the respective amounts of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or on of its physiologically acceptable salts and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically acceptable salts and of the conventional anti-Parkinsonian drug thus vary in consequences. Preferably, the weight ratio of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts or
15 (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically acceptable salts to the conventional anti-Parkinsonian drug ranges from 1:1 to 1:100, preferably from 1:10 to 1:90 and better still from 1:40 to 1:60.

Another subject of the present invention is additionally the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically acceptable salts or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically
25 acceptable salts in combination with at least one anti-Parkinsonian drug, for the preparation of a medicinal combination intended to enhance the anti-Parkinsonian effect of said anti-Parkinsonian drugs.

According to the invention, the term "medicinal combination" is intended to refer either to a pharmaceutical composition as defined above, in which the two active principles or compounds are the essential constituents of the same composition, or to a kit comprising two separate compositions, the
30

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 15 -

first comprising (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically acceptable salts as sole active principle, and the second comprising at least one anti-Parkinsonian drug as active compound.

5

According to the invention, the term "medicinal combination" is intended to refer either to a pharmaceutical composition as defined above, in which the two active principles or compounds are the essential constituents of the same composition, or to a kit comprising two separate compositions, the first comprising (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its physiologically acceptable salts as sole active principle, and the second comprising at least one anti-Parkinsonian drug as active compound.

10

When the medicinal combination is in the form of a kit, the administration of the two compositions constituting this kit, although carried out separately, is simultaneous for a combined therapy. It is preferred to use (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane in the form of the hydrochloride.

15

20

Adverse effects of anti-Parkinsonian drugs as defined above are additionally known in particular in Parkinson syndromes.

25

Parkinson syndromes are e.g. multiple system atrophies (MSA), Steele-Richardson-Olszewski syndrome (= progressive supranuclear palsy), cortico-basal degeneration, olivo-ponto cerebellar atrophy or Shy Drager syndrome.

30

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt

thereof are useful for the treatment of Parkinson syndromes in particular of multiple system atrophies.

5 Therefore the present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects in Parkinson syndromes.

10 The present invention relates additionally to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson syndromes.

A typical animal model is the reserpinized rat or mouse (*e.g.* M.S. Starr and B.S. Starr, J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; 20 M. Gossel et al., J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. Hughes *et al.*, Mov. Disord., 1998; 13: 228-233). Reserpine is a potent depleter of monoamines and produces nearly complete akinesia in both species. Prominent 24 h after application, the distance travelled and the time active is nearly zero as measured in conventional activity meters. 25 (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof dose-dependently reduced akinesia, *i.e.* restored distance travelled and time active to about the level of normal animals.

30

Another more recent animal model is the striatonigral degeneration approach in the rat according to G.K. Wenning *et al.*, J. Neural Transm. Suppl., 1999; **55**: 103-113. Rats receive an unilateral injection of 6-hydroxydopamine into the left medial forebrain bundle followed by an injection of quinolinic acid into the ipsilateral striatum inducing nigrostriatal degeneration. The degeneration results in turning behavior to a challenge with dopaminomimetics such as apomorphine or amphetamine. Turning behavior is measured by an automated recorder. Turning behavior induced by apomorphine or amphetamine is dose-dependently antagonized by (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

Multiple system atrophy (MSA) is due to an expansive neurodegeneration in the extrapyramidal and autonomic nervous system which leads to an akinetic Parkinsonian syndrome with vegetative disturbances. In contrast to idiopathic Parkinson's disease the density of central dopamine receptors is markedly decreased and therefore, MSA patients poorly respond to dopaminergic drugs. Since (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof act predominantly via serotonin receptors on the extrapyramidal system, they are able to improve the motor performance in these otherwise mostly untreatable patients.

A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention in MSA patients encompasses 30 patients of either sex with a symptom duration of at least 5 years and a significant reduction of central dopamine receptors in positron emission tomography (PET) scan. The study design is similar to that described above for Parkinson's disease.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is titrated as "add on" to the conventional treatment (dose range 2.5 to 20 mg b.i.d.). Before the start of titration and at the end of the treatment period a complete UPDRS assessment is performed in each patient (primary outcome measure). After a 2-week wash-out period the two study arms are crossed over and the protocol is repeated. Statistical analysis of UPDRS demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in Parkinson syndromes.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of Parkinson syndromes.

The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes.

Dyskinetic and/or choreatic syndromes are e.g. Huntington's disease, minor chorea or chorea of pregnancy.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are in particular useful for the treatment of Huntington's disease.

A typical animal model is the systemic 3-nitropropionic acid (3-NP) model in rats according to C.V. Borlongan *et al.*, Brain Res., 1995; **697**: 254-257. Rats are treated with injections of the selective striatal neurotoxin 3-NP i.p. every fourth day (C.V. Borlongan *et al.*, Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257). After two injections of 3-NP, rats display nocturnal hyperactivity reflecting symptoms of early Huntington's disease, whereas rats treated with four injections of 3-NP display nocturnal akinesia (hypoactivity) reflecting symptoms of late Huntington's disease. Nocturnal activity is automatically measured in conventional activity cages by infrared beams. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof reduce both the nocturnal hyperactivity and akinesia.

A typical trial to establish the effect of the compounds according to the invention on chorea, voluntary motor performance, and functional disability in patients with Huntington's disease encompasses 32 genetically diagnosed patients. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is administered as "add on" to the conventional treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 20 mg b.i.d. Then the medication is held constant for 1 week. Assessments are performed in the week before and at the last day of the trial. Chorea is scored using the abnormal involuntary movement scale (AIMS, W. Guy, in: ECDEU assessment manual. Rockville MD: US dept. of health, education and welfare, 1976: 534-537), the unified Huntington's disease rating scale (UHDRS, Huntington study group, 1996, Movement Disorder, **11**: 136-42), and judgement of video recordings. Voluntary motor performance is

assessed using the UHDRS motor scale. Patients and their partners complete a questionnaire regarding functional disability. Statistical analysis demonstrates significant improvement of voluntary and involuntary motor performance in Huntington patients under treatment with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

10 A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

15 Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes, in particular for the treatment of Huntington's disease, in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

20 A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

25 Therefore, the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes, in particular for the treatment of Huntington's disease, in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

30 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 22 -

acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes.

5

The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture

10

Dystonic syndromes are e.g. spasmodic torticollis, writer's cramp, blepharospasm, Meige syndrome or dopasensitive dystonia.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is in particular useful for the treatment of spasmodic torticollis and/or blepharospasm.

15

A typical animal model is the mutant dystonic hamster according to A. Richter and W. Löscher, *Prog. Neurobiol.* 1998; **54**: 633-677. In this genetically dystonic hamsters, dystonic attacks are provoked by taking the animal from the home cage and placing it on a balance. The dystonic syndrome consists of a sequence of abnormal movements, and the severity of the single symptoms is rated by a scoring system. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof dose-dependently reduce the severity of dystonic symptoms.

20

25

30

To demonstrate the efficacy of the compounds according to the invention in dystonic syndromes, a double-blind, placebo-controlled study is performed in patients with cervical dystonia (spasmodic torticollis) who do not tolerate injection of botulinum toxin. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride is titrated as described above in the range from 2.5 mg to 20 mg b.i.d. The Toronto western spasmodic torticollis rating scale (TWSTRS, C.L. Comella et al., 1997, Movement Disord, 12: 570-575) is used as primary outcome measure. A significant improvement in the TWSTRS scores is noted for the patients treated with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes, in particular of spasmodic torticollis and/or blepharospasm, in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes, in particular of

spasmodic torticollis and/or blepharospasm, in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 5 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dystonic syndromes.

15 The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics.

20 Extrapyramidal motoric disturbances induced by neuroleptics are e.g. early dyskinesia, dystonia, akathisia, parkinsonoid, in particular bradykinesia, or tardive dyskinesia.

25 (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are useful particularly for the treatment of akathisia and/or tardive dyskinesia and/or parkinsonoid.

30 A typical animal model is neuroleptics-induced muscle rigidity in rats according to S. Wolfarth *et al.*, Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212. Rats are challenged with the conventional neuroleptic drug haloperidol which enhances muscle tone. Muscle tone is electromechanically measured as

the resistance to passive flexion and extension of the hind limb. (R/S)-(-/+)-
2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a
physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt
5 thereof thereof decrease the muscle tone enhanced by haloperidol.

Another typical animal model is the neuroleptics sensitized monkey
according to D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; **124**: 134-140.
Monkeys treated repeatedly with conventional neuroleptics are highly
10 sensitive to a subsequent challenge dose of neuroleptic drugs. When
challenged, the monkeys immediately show extrapyramidal motor side
effects such as dystonia, dyskinesias, akathisia, and bradykinesia which
are rated by a scoring system. The conventional neuroleptic drug
haloperidol is given as a challenge. When the before-mentioned
15 extrapyramidal motor side effects occur, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt
thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof is administered;
(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or
20 (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane dose-
dependently reduce the extrapyramidal motor side effects.

Tardive dyskinesia is a common adverse effect of long-term treatment with
neuroleptics. A typical study to investigate the efficacy of the compounds
25 according to the invention in tardive dyskinesia is described in the following.
32 schizophrenic (DSM-III-R) inpatients aged 25 – 60 years on long-term
stable antipsychotic treatment (duration of at least 5 years) entered the
study. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-
chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
30 pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is
administered as "add on" to the antipsychotic treatment, which is kept

constant during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 20 mg b.i.d. Then the medication is maintained under double-blind conditions for 2 weeks. After a 2-week wash-out period, the test drugs are crossed over. Assessments of tardive dyskinesia by means of the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS, see above) and of Parkinsonian extrapyramidal side effects (UPDRS, see above) are made pretreatment and posttreatment. AIMS scores during treatment with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride are significantly lower than during placebo period.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics, in particular of akathisia and/or tardive dyskinesia, in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics, in particular of akathisia and/or tardive dyskinesia, in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics.
- 10 The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of tremor.
- 15 Tremor includes all types of tremors such as essential tremor, activated physiological tremor, cerebellar tremor, orthostatic tremor or drug-induced tremor.
- 20 (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are particularly useful for the treatment of essential tremor and/or drug-induced tremor.
- 25 Typical animal models utilize either genetic mutant animals or are models where tremor is induced by a pharmacological agent (for review: H. Wilms *et al.*, *Mov. Disord.*, 1999; **14**: 557-571).
- 30 Typical genetic models in mutant animals are the Campus Syndrome in the Pietrain pig according to A. Richter *et al.* (*Exp. Neurology*, 1995; **134**: 205-213) or the Weaver mutant mouse according to J.R. Simon and B. Ghetti

(Mol. Neurobiol., 1994; 9: 183-189). In the Campus Syndrome model, these mutant pigs show a high-frequency tremor when standing and during locomotion, but not while lying at rest. Assessment of tremor is made by accelerometric recording. In the Weaver mutant mouse, degenerative cerebellar atrophy is found in association with tremor, gait instability, and toppling over the sides after a few steps. Gait disability and toppling result in dramatically reduced locomotor activity measured by the distance travelled and the time spent with ambulation in conventional activity cages.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof improve the Campus Syndrome in the Pietrain pig, *i.e.* reduce disabling tremor when standing and during locomotion, and enhance locomotor activity in the Weaver mutant mouse.

A typical animal model for drug-induced tremors is the oxotremorine-induced tremor (e.g. H. Hallberg and O. Almgren, Acta Physiol. Scand., 1987; 129: 407-13; J.G. Clement and W.R. Dyck, J. Pharmacol. Meth., 1989; 22: 25-36). Oxotremorine induces tremor which is measured by a rating scale. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof inhibit oxotremorine-induced tremors.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of tremors, in particular of essential tremors

and/or drug-induced tremors, in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 5 A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 10 Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of tremors, in particular of essential tremors and/or drug-induced tremors, in which the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 15 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of tremor.

- 20 The present invention relates to the use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease.
- 25
- 30

A typical animal model for myoclonus is myoclonus induced by an acute hypoxic episode according to D.D. Truong *et al.*, *Mov. Disord.*, 1994; 9: 201-206). In this model of posthypoxic myoclonus, rats undergo a cardiac arrest for 8 minutes and are resuscitated thereafter. Myoclonic jerks occur spontaneously but can be provoked by auditory stimulation, too, worsening over the days following cardiac arrest. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof dose-dependently reduce the number of spontaneous and auditory-evoked myoclonic jerks.

A preferred salt of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease in which the pharmacologically acceptable salt is (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease in which

WO 03/009835

PCT/EP02/07660

- 31 -

the pharmacologically acceptable salt is (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

5 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or
10 adjunct for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease.

The extrapyramidal movement disorders such as
15 Steele-Richardson-Olszewski syndrome (= progressive supranuclear palsy), cortico-basal degeneration, olivo-ponto cerebellar atrophy, Shy Drager syndrome, minor chorea, chorea of pregnancy, writer's cramp, blepharospasm, Meige syndrome, dopa-sensitive dystonia, Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome, and
20 Wilson's disease are not frequent enough to perform regular double-blind trials. However, the medical need in this field is pressing since no sufficient therapies are available so far.

Therefore, open-label observations in few selected patients are an adequate method to demonstrate the efficacy of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically
25 acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

30 All the pharmaceutical preparations used for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or for the treatment of adverse

effects of anti-Parkinsonian drugs in extrapyramidal movement disorders including the medicinal combination can be used as pharmaceuticals in human or veterinary medicine.

- 5 The compositions of the invention are preferably administered parenterally, or better still orally, although the other routes of administration, for instance such as rectal administration, are not excluded.

10 Suitable excipients are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral), parenteral or topical administration and which do not react with (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, 15 alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc, petroleum jelly. Forms which are used for oral administration are, in particular, tablets, pills, sugar-coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, liquids or drops, forms for rectal administration are, in particular 20 suppositories, forms for parenteral administration are, in particular, solvents, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and forms for topical administration are transdermal plasters, ointments, creams or powders. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt 25 thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof may also be lyophilized and the resulting lyophilisates used for example for the preparation of injectable products. The abovementioned preparations can be in sterilized form and/or comprise auxiliaries such as glidants, 30 preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for modifying the osmotic pressure, buffer substances, colourings, flavourings and/or other active ingredients, e.g. one or more vitamins.

Preparations may, if desired, be designed to give slow release of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl(aminomethyl)-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

The examples which follow relate to pharmaceutical products:

Example A: Vials

10 A solution of 100 g of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and 5 g of disodium hydrogen phosphate in 3 l of twice-distilled water is brought to pH 6.5 with 2N hydrochloric acid, filter-sterilized, filled into vials, lyophilized under sterile conditions and sealed in sterile form. Each vial 15 comprises 5 mg of active ingredient.

Example B: Suppositories

20 A mixture of 20 g of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is melted with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter, and the mixture is poured into moulds and left to cool. Each suppository comprises 20 mg of active ingredient.

Example C: Solution

25 A solution is prepared from 1 g of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzaikonium chloride in 940 ml of twice-distilled water. The pH is brought to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilized by irradiation. This 30 solution can be used in the form of eyedrops.

Example D: Ointment

500 mg of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions.

5

Example E-1: Tablets

A mixture of 1 kg of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is tableted in the customary manner in such a way that each tablet comprises 10 mg of active ingredient.

10

Example E-2: Tablets

A mixture of 20 g of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride, 1 kg of l-dopa, 250 g benserazide, 4 kg of lactose, 1.6 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is tableted in the customary manner in such a way that each tablet comprises 0,2 mg (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride, 10 mg of l-dopa and 2,5 mg benserazide.

15

20

Example F: Sugar-coated tablets

A mixture is tableted analogously to Example E, and the tablets are subsequently coated in the customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and colouring.

25

Example G: capsules

2 kg of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are filled into hard gelatin capsules in the customary manner so that each capsule comprises 20 mg of the active ingredient.

30

Example H: Ampoules

A solution of 1 kg of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridyl-
methyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof
5 in 60 l of twice-distilled water is filter-sterilized, filled into ampoules,
lyophilized under sterile conditions and sealed in sterile form. Each
ampoule comprises 10 mg of active ingredient.

Example I: Spray for inhalation

10 14 g of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-
aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are
dissolved in 10 l of isotonic NaCl solution, and the solution is filled into
commercially available pump-operated spray containers. The solution can
be sprayed into mouth or nose. One actuation (approximately 0.1 ml)
15 corresponds to a dose of approximately 0.14 mg.

20

25

30

Patent Claims

1. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders.
5
2. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease.
10
3. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.
15
4. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in Parkinson's syndromes.
20
5. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's syndromes.
25
6. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and choreatic syndromes.
30
7. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes.

- 5 8. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics
- 10 9. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of tremor.
- 15 10. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease.
- 20 11. Pharmaceutical composition comprising, as active principles, (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, and (ii) at least one anti-Parkinsonian drug, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 25 12. Composition according to claim 11 for enhancing the anti-Parkinsonian effect of the anti-Parkinsonian drug.
- 30 13. Composition according to claim 11, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa.
14. Composition according to claim 11, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa combined with benserazide.

15. Composition according to claim 11, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa combined with carbidopa.
- 5
16. Use of (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof in combination with at least one anti-Parkinsonian drug, for the preparation of a medicinal combination intended to enhance the anti-Parkinsonian effect of said anti-
- 10
- Parkinsonian drugs.
17. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders.
- 15
18. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in idiopathic Parkinson's disease.
- 20
19. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.
- 25
20. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of adverse effects of anti-Parkinsonian drugs in Parkinson's syndromes.
- 30
21. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's syndromes.

22. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and choreatic syndromes.
- 5
23. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes.
- 10
24. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics
- 15
25. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of tremor.
- 20
26. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group consisting of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome and Wilson's disease.
- 25
27. Pharmaceutical composition comprising, as active principles, (i) (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, and (ii) at least one anti-Parkinsonian drug, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 30
28. Composition according to claim 27 for enhancing the anti-Parkinsonian effect of the anti-Parkinsonian drug.

29. Composition according to claim 27, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa.
- 5
30. Composition according to claim 27, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa combined with benserazide.
- 10
31. Composition according to claim 27, in which (i) the active principle is in the form of its hydrochloride and (ii) the conventional anti-Parkinsonian drug is l-dopa combined with carbidopa.
- 15
32. Use of (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof in combination with at least one anti-Parkinsonian drug, for the preparation of a medicinal combination intended to enhance the anti-Parkinsonian effect of said anti-Parkinsonian drugs.
- 20
- 25
- 30

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 February 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/009835 A3

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/4433**,
31/198, 31/15, A61P 25/16, 25/00
- (21) International Application Number: PCT/EP02/07660
- (22) International Filing Date: 10 July 2002 (10.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01118097.3 26 July 2001 (26.07.2001) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstr. 57, 64331 Weiterstadt (DE); **RUSS, Hermann** [DE/DE]; Zerninstr. 15b, 64297 Darmstadt (DE); **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE]; Mathildenstr. 6, 64342 Soenheim-Jugenheim (DE); **WEBER, Frank** [DE/DE]; Meier-Str. 10, 64846 Gross-Zimmern (DE).
- (74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
7 August 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/009835 A3

(54) Title: NOVEL USE OF 2-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL]-CHROMANE AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract: (R/S)-(+)-2'-5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and/or (S)-(+)-2'-5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are used for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or adverse effects in extrapyramidal movement disorders.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/07660
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4433 A61K31/198 A61K31/15 A61P25/16 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
Y	US 5 767 132 A (BOETTCHER HENNING ET AL) 16 June 1998 (1998-06-16) cited in the application column 1, line 3 -column 2, line 16 examples 5,19	1,3,9, 10,17, 19,25,26
Y	US 5 756 521 A (MEWSHAW RICHARD E) 26 May 1998 (1998-05-26) column 1, line 29-65 column 3, line 12-19	1,3,9, 10,17, 19,25,26
	--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "*&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 May 2003		Date of mailing of the international search report 15/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bazzanini, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 02/07660

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MEWSHAM R E ET AL: "New Generation Dopaminergic Agents. I. Discovery of a Novel Scaffold Which Embraces the D2 Agonist Pharmacophore. Structure-Activity Relationship of a Series of 2-(Aminomethyl)chromans"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 26, 1997, pages 4235-4256, XP002155829</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>page 4235, left-hand column, paragraph 1 -right-hand column, paragraph 1</p> <p>page 4236, left-hand column, paragraph 3 -right-hand column, paragraph 1</p> <p>page 4247, right-hand column, paragraph 2</p>	1,3,9, 10,17, 19,25,26
Y	<p>US 6 235 774 B1 (FAHRIG THOMAS ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22)</p> <p>column 1, line 61 -column 3, line 18</p>	1,3,9, 10,17, 19,25,26
Y	<p>US 5 670 667 A (MEWSHAM RICHARD E) 23 September 1997 (1997-09-23)</p> <p>column 1, line 28 -column 2, line 49</p> <p>column 11, line 2-10</p> <p>column 11, line 32-65</p>	1,3,9, 10,17, 19,25,26
Y	<p>US 5 541 199 A (MEWSHAM RICHARD E) 30 July 1996 (1996-07-30)</p> <p>column 1, line 22 -column 2, line 19</p> <p>column 7, line 60-67</p>	1,3,9, 10,17, 19,25,26
A	<p>BONIFATI V ET AL: "BUSPIRONE IN LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIAS"</p> <p>CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 17, no. 1, 1994, pages 73-82, XP001087558</p> <p>ISSN: 0362-5664</p> <p>cited in the application abstract</p> <p>page 73, paragraph 1 -page 74, paragraph 1</p> <p>page 76, paragraph 4 -page 79, paragraph 5</p> <p>---</p> <p>---</p>	1,2,4,6, 11-13, 16-18, 20,22, 27-29,32

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/07660

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BLANCHET P J ET AL: "DOPA-induced "peak dose" dyskinesia: clues implicating D2 receptor-mediated mechanisms using dopaminergic agonists in MPTP monkeys." JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION. SUPPLEMENTUM. AUSTRIA 1995, vol. 45, 1995, pages 103-112, XPC08016069 ISSN: 0303-6995 cited in the application abstract the whole document ----</p>	<p>1,2,4,6, 8,11-13, 16-18, 20,22, 24, 27-29,32</p>
A	<p>BERKOW R ET AL: "The Merck Manual - 128. DISORDERS OF MOVEMENT: EXTRAPYRAMIDAL AND CEREBELLAR DISORDERS" MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, RAHWAY, MERCK RESEARCH LABORATORIES, US, 1992, pages 1491-1503, XP002223982 ISBN: 0-911910-16-6 the whole document ----</p>	<p>1-32</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
International application No. PCT/EP 02/07660	
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	
	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 02 07660

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/AS/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1,2,4-8,17-18,20-24 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definitions "extrapyramidal movement disorders", "adverse effects of anti-parkinsonian drugs", "Parkinson's syndromes", "dyskinetic syndromes", "choreatic syndromes", "dystonic syndromes" and "extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics" in the present context are considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. In fact, these expressions all include many pathologies and symptoms and it is impossible to determine all the diseases for which protection might legitimately be sought. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently the search has been restricted to the real and defined pathologies mentioned in the description and in the claims 3,9,10,19,25 and 26, namely: Parkinson's disease, dyskinesia, chorea, dystonia, tremor, Gilles de la Tourette's syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome, Wilson's disease, catalepsy, akinesia, Huntington, spasmodic torticollis, writer cramps, blepharospasm, meyer's syndrome, akathisia, bradykinesia, muscle rigidity, campus syndrome, multiple system atrophy, Steele-Richardson-Olszewski syndrome, progressive supranuclear palsy, cortico-basal degeneration, olivo-ponto cerebellar atrophy, Shy Drager syndrome, with due regard to the general idea underlying the invention.

Present claims 11,12,16,27,28,32 relate to a compound defined by reference to a desirable pharmacological property, namely antiparkinsonian drugs.

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products/compounds mentioned in the description and in the claims 13-15 and 29-31: levodopa, benserazide, carbidopa, bromocriptine, apomorphine, cabergoline, pramipexol, ropinirol, pergolide, dihydro-alpha-ergocriptine, lisuride, entacapone, tolcapone, selegiline, amantadine, bupropion, with due regard to the general idea underlying the invention.

Claims searched incompletely: 1,2,4-8,11,12,16-18,20-24,27,28,32.
Claims searched completely: 3,9,10,13-15,19,25,26,29.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant

International Application No. PCT/EP 02 07660

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International Application No.				
Information on patent family members			PCT/EP 02/07660				
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
US 5767132	A	16-06-1998	AT	210657 T	15-12-2001		
			AU	703637 B2	25-03-1999		
			AU	3421895 A	26-04-1996		
			BR	9504379 A	27-05-1997		
			CA	2160447 A1	15-04-1996		
			CN	1130180 A	04-09-1996		
			CZ	9502661 A3	17-04-1996		
			DE	69524528 D1	24-01-2002		
			DE	69524528 T2	01-08-2002		
			DK	707007 T3	18-03-2002		
			EP	1123933 A1	16-08-2001		
			EP	0707007 A1	17-04-1996		
			ES	2169102 T3	01-07-2002		
			FI	954874 A	15-04-1996		
			HU	75644 A2	28-05-1997		
			JP	8225501 A	03-09-1996		
			NO	954080 A	15-04-1996		
			PL	310932 A1	15-04-1996		
			PT	707007 T	28-06-2002		
			RU	2155753 C2	10-09-2000		
			SI	707007 T1	30-04-2002		
			SK	126695 A3	05-06-1996		
			TR	960308 A2	21-06-1996		
			TW	420664 B	01-02-2001		
			ZA	9508673 A	22-05-1996		
			US 5756521	A	26-05-1998	NONE	
			US 6235774	B1	22-05-2001	DE	19751949 A1
AT	206615 T	15-10-2001					
AU	745759 B2	28-03-2002					
AU	1668599 A	15-06-1999					
BG	104466 A	28-02-2001					
CA	2311126 A1	03-06-1999					
CN	1279604 T	10-01-2001					
DE	59801724 D1	15-11-2001					
DK	1051170 T3	27-12-2001					
WO	9926621 A1	03-06-1999					
EP	1051170 A1	15-11-2000					
ES	2164465 T3	16-02-2002					
HU	0004369 A2	28-04-2001					
JP	2001523716 T	27-11-2001					
NO	20002638 A	23-05-2000					
NZ	504656 A	01-02-2002					
PL	340674 A1	12-02-2001					
PT	1051170 T	28-02-2002					
SI	1051170 T1	31-12-2001					
TR	200001471 T2	23-10-2000					
US	2001018530 A1	30-08-2001					
ZA	9810668 A	26-05-1999					
US 5670667	A	23-09-1997	NONE				
US 5541199	A	30-07-1996	NONE				

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 バルトツィク, ゲルト
 ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイテルシュタット、クロイツシュトラッセ 5 7

(72) 発明者 ルッス, ヘルマン
 ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、ツェルニンシュトラッセ 1 5 ベー

(72) 発明者 ゼイフリート, クリストフ
 ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム、マチルデンシュトラッセ 6

(72) 発明者 ヴェーバー, フランク
 ドイツ連邦共和国 6 3 1 2 8 ディーツェンバッハ、アルスフェルダールシュトラッセ 2

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC79 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 BC17 GA02 GA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA18
 ZA22 ZC75
 4C206 AA01 AA02 FA51 FA53 GA04 GA28 MA01 MA02 MA04 NA14
 ZA18 ZC75