

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juni 2003 (05.06.2003)

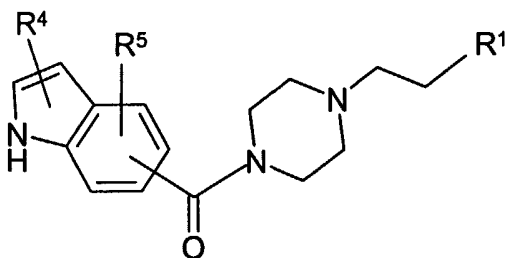
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/045392 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/495**, A61P 3/04, 25/00, 25/18, 25/24, 25/28
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,
Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/12009
- (22) Internationales Anmeldedatum:
28. Oktober 2002 (28.10.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 57 673.0 24. November 2001 (24.11.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **VAN AMSTERDAM, Christoph** [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE). **SEDMAN, Ewen** [GB/GB]; The Barley House, Dene Lea, Ropley, Alresford, Hampshire SO24 0BH (GB). **BARTOSZYK, Gard** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). **HELLMANN, Jürgen** [DE/DE]; Am Mühlberg 5C, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **VON LANDEGERB** [DE/DE]; Dreieichweg 15, 64291 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (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, 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, 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.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches 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, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF N-(INDOLCARBONYL-)PIPERAZINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON N-(INDOLCARBONYL-)PIPERAZINDERIVATEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of formula (I), wherein R¹, R², R⁴ and R⁵ have the designations cited in patent claim 1, and to the physiologically acceptable salts and solvates of said compounds, for the treatment of obesity, sub-types of anxiety, sub-types of schizophrenia and types of dementia of various origins.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Behandlung von

Fettsucht, Subtypen der Angst, Subtypen der Schizophrenie und Typen von Demenz unterschiedlichen Ursprungs.

WO 03/045392 A2

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 D a r m s t a d t

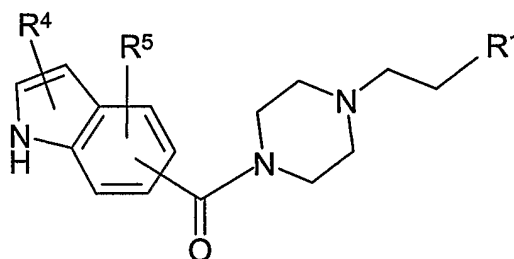
Verwendung von
N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivaten

Verwendung von N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivaten

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1 einen unsubstituierten oder durch R^2 und/oder R^3 substituierten Phenylrest oder Naphtylrest, oder Het^1 ,

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA, OH, $CONH_2$, $CONHA$ oder $CONA_2$,

20

R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Het^1 ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

25

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

30

und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht, Subtypen der Angst, Subtypen der Schizophrenie und Typen von Demenz unterschiedlichen Ursprungs.

35

- 3 -

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

5 Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-,
10 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z.B. Formyl, Acetyl,
15 Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl.

Alkylen ist Propylen, Butylen oder Pentylen.
OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy,
20 n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

R¹ ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes
25 Phenyl oder Naphtyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-methylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-,
30 m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-,
35 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-

- 4 -

Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

R¹ ist auch Het¹.

Het¹ ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothi-

azolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny.

5 R^1 bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl und 2- oder 3-Furyl.

10 R^4 , R^5 bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise H, Hal, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxy, ferner Cyan oder Acyl.

15 R^4 bedeutet vorzugsweise H, Hal, A, OA, OH, CN, Acyl, CONH_2 oder CONHA . R^5 bedeutet vorzugsweise H.

20 Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen der R^1 - CH_2 - CH_2 -piperazin-carbonyl-Rest die 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Indolrings substituiert.

25 Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei
30 der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R^1 Phenyl bedeutet;

35 in Ib R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

	in Ic	R ¹	einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ bedeutet;
5	in Id	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ bedeutet;
10	in Ie	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
15		Het ¹	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet;
20	in If	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
25		R ⁴ , R ⁵ Het ¹	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet;
30	in Ig	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
35		R ⁴ , R ⁵ R ⁴ und R ⁵ Het ¹	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl,

- 7 -

bedeutet;

- in lh R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
 Phenyl oder Het¹,
 5 R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl
 oder A,
 R^5 H
 R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 10 Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
 oder A substituiertes Thienyl oder Furyl,
 bedeutet.
- 15 in li R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
 Phenyl, Naphtyl oder Het¹,
 R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A
 oder CONH₂,
 R^5 H
 20 R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
 oder A substituiertes Thienyl oder Furyl,
 bedeutet.
- 25 und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein
 kann.

Vorzugsweise werden erfindungsgemäß die folgenden Verbindungen
 30 verwendet, die in der WO 01/07435 - gegebenenfalls in der Form eines
 ihrer Salze - näher charakterisiert sind:

(1H-Indol-4-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 35 (3-Formyl-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(1H-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. (1H-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-
1-yl]-methanon, (3-Cyan-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon, (1H-Indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
5 (1H-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
10 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-
methanon,
(3-Formyl-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
15 (1H-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
Cyan-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
20 Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-
Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
25 (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Cyan-1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon, (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.
30

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Verwendung von (3-Cyan-
1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon und (3-
Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon.
35 Ganz besonders bevorzugt ist (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-
piperazin-1-yl]-methanon.

- Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I, wie zuvor definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie, posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst, generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie).
- Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie.
- Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz (insbesondere bei älteren Personen).
- Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung.
- Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus der Parkinson-Krankheit (inklusive der idiopathischen Parkinson-Krankheit) und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Typen der Demenz unterschiedlichen Ursprungs, umfassend vaskuläre Demenz, Lewy Body Demenz sowie Demenz bei der Parkinson-Krankheit.

5

Die Verbindungen der Formel I und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 01/07435 bekannt. Sie zeigen bei guter Verträglichkeit unter anderem Wirkungen auf das Zentralnervensystem und verfügen dabei über wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf, wobei sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften besitzen.

10

15

Die Verbindungen der Formel I eignen sich sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall (hier beispielsweise Traumata) und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika (z.B. dystone Syndrome, von durch Neuroleptika induzierte Muskelsteifheit, Tremor (inkl. substanzinduzierte Tremorformen) oder extrapyramidale Bewegungsstörungen) sowie des Morbus Parkinson, inkl. dopaminomimetischer Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirntraumata (z.B. nach Kopfverletzungen) oder Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), inklusive der anankastischen Spektrumsstörungen (obsessive-compulsive spectrum disorders OCSD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen,

20

25

30

35

Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch (inkl. von durch Substanzmissbrauch induzierten Störungen) und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die Verbindungen eignen sich zudem zu Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verwendungen für aus den Verbindungen der Formel I hergestellte Arzneimittel zu finden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Fettsucht eignen.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Fettsucht kann *in vivo* wie folgt ermittelt werden (vgl. Beispiel B):

Einer Gruppe von Versuchstieren wird eine bestimmte Dosis oder wechselnde Dosen der Testverbindung über einen längeren Zeitraum verabreicht. Dabei werden die verbrauchte Futtermenge und das Körpergewicht der Versuchstiere regelmäßig protokolliert. Gleichzeitig wird in an sich bekannter Weise das Verhalten und der Allgemeinzustand der Tiere überwacht. Aus der Abnahme des Körpergewichts und der Futteraufnahme im Versuchszeitraum bei ansonsten unverändertem Allgemeinzustand und der Abwesenheit von Verhaltensänderungen können

Rückschlüsse auf die Eignung der Testverbindung für die Behandlung der Fettsucht gezogen werden.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Fettsucht, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

10 Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Zur Behandlung der Fettsucht werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche
20 Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung
25 von Fettsucht in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch
30 von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher
35 die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5 Weiterhin wurde gefunden, daß sich Verbindungen der Formel I zur
Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, ausgewählt aus einer
Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie,
posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst,
generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie), eignen.

10 Ein Modell für Sozialphobie ist der "Social Interaction Test" nach S. File, J.
R. G Hyde, J. Pharm. Pharmacol. 1977, 29: 735-738.

Dabei werden Ratten, die sich nicht kennen, paarweise in einen offenen
Testkasten gesetzt, der hell erleuchtet ist (aversive Bedingung), und es
wird aufgezeichnet, wie oft und wie lange es während einer 5-minütigen
15 Testsitzung zu sozialen Kontakten kommt.

Ein Modell für spezifische Phobien ist der Shock-Probe-Test nach D. Treit,
M.A. Fundytus, Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 30: 1071-1075.
20 Hierbei werden einzelne Ratten an 4 Tagen jeweils 30 Minuten lang an
einen offenen, mit Sägemehl gefüllten Kasten gewöhnt. Am Tag des Tests
wird eine kontinuierlich stromführende Sonde 2 cm über dem Boden in den
Kasten eingeführt. Die Kontakte mit der Sonde werden gezählt, und die
Versuche der Tiere, die Sonde mit Sägemehl zu bedecken, werden
25 dokumentiert.

In einem typischen Modell für Neophobie wird Mäusen nach 18 Stunden
Nahrungsentzug fremdes Futter in einer neuen Umgebung zur Verfügung
30 gestellt [P. Soubrie et al., Psychopharmacologica, 1975, 45: 203-210],
wobei der Nahrungskonsum registriert wird.

Tiermodelle für Angst im Zusammenhang mit einer posttraumatischen
Belastungsstörung arbeiten mit den langfristigen Verhaltensänderungen,
35 die dadurch entstehen, dass die Tiere einem nativen Stressor ausgesetzt
waren. Die therapeutischen Wirkungen einer Substanz, die zur akuten

Behandlung von Angst im Zusammenhang mit einer posttraumatischen Belastung wirksam ist, werden im Modell durch die Verabreichung der Substanz nach der Konfrontation mit dem Stressor beurteilt. Die therapeutischen Wirkungen einer Substanz, die sich bei der prophylaktischen Behandlung von Angst im Zusammenhang mit einer posttraumatischen Belastung zeigen, werden im Modell durch die Verabreichung der Substanz vor der Konfrontation mit dem Stressor beurteilt. Unter den verschiedenen Verhaltenstestverfahren wird das folgende am häufigsten nachgewiesen [R. E. Adamec und T. Shallow, Physiology Behavior, 1993, 54: 101-109; R.E. Adamec et al., Behav. Neurosci. 1997, 111: 435-449]. In der Regel wird eine Ratte fünf Minuten lang einer Katze ausgesetzt, und sieben Tage später kann die Ratte in einer Reihe von Tests geprüft werden, und zwar im "Hole Board Test, im "Elevated-Plus"-Labyrinth und im "Acoustic Startle Test". Der "Hole Board Test" besteht aus einem Kasten (60 cm x 60 cm) mit vier in gleichem Abstand befindlichen Löchern; es wird während einer Dauer von fünf Minuten gezählt, wie oft das Tier den Kopf in ein Loch steckt. Das "Elevated-Plus"-Labyrinth besteht aus einer X-förmigen Plattform, die sich über dem Boden befindet und zwei "offene" ungeschützte Arme und zwei "geschlossene" geschützte Arme aufweist, wobei die Ratten freien Zugang zu beiden Arten von Armen haben. Die Ratte wird in das Zentrum der Arme gesetzt, und es wird gemessen, wie oft sich das Tier auf die offenen Arme vorwagt (Risikobeurteilung) und wie lange es sich auf den offenen und geschlossenen Armen aufhält. Beim "Acoustic Startle Test" wird die Ratte in einen Plexiglaszylinder gesetzt und einer Serie von 20 akustischen Reizen ("Bursts") in Form von weißem Rauschen mit 120 dB ausgehend von einem Hintergrundgeräusch von 60 dB ausgesetzt; hierbei werden die Latenzzeit und die maximale Startle-Amplitude gemessen. In der Regel stecken Ratten, die einem Stressor wie einer Katze ausgesetzt waren, seltener den Kopf in die Löcher, weisen eine niedrigere Risikobeurteilung und eine ausgeprägtere Schreckreaktion auf und verbringen weniger Zeit auf den offenen Armen.

Ein typisches Modell für akute Stressangst ist der "Four Plate Test" nach C. Aron et al., Neuropharmacology 1971, 10: 459-469.

5 Die Vorrichtung besteht aus einem kleinen Kasten, dessen Boden aus vier Metallplatten zusammengesetzt ist. Jedes Mal, wenn die Maus von einer Platte zur nächsten geht, erhält sie einen kurzen Stromstoß am Fuß, so dass das Erkundungsverhalten verringert wird. Die Anzahl der mit Bestrafung erfolgenden Wechsel von einer Platte zur nächsten (d. h. die
10 Anzahl der von dem Tier akzeptierten Stromstöße) wird während einer Testdauer von 5 Minuten aufgezeichnet. Normale Mäuse machen nur wenige Wechsel mit Bestrafung, d. h. sie akzeptieren nur wenige Stromstöße am Fuß, während (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon die Anzahl der Wechsel mit Bestrafung erhöht.
15

Ein typisches Modell für generalisierte Angststörungen ist der "Light-Dark Choice Test" nach J. N. Crawly, Pharmacol. Biochem Behav. 1981, 15: 695-699.

20 Die entsprechende Vorrichtung für die Wahl von Helligkeit oder Dunkelheit besteht aus zwei miteinander verbundenen Kästen, wobei ein Kasten abgedunkelt und der andere hell beleuchtet ist. Eine Maus wird in einen der Kästen gesetzt, und über einen Zeitraum von 5 Minuten wird gemessen, wie viel Zeit die Maus in dem beleuchteten Kasten verbringt. Normale
25 Mäuse gehen nur selten in das beleuchtete Abteil und verbringen fast die ganze Zeit in dem dunklen Abteil. (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon erhöht die Zeitdauer, die die Mäuse in dem beleuchteten Abteil verbringen.
30

Bei einem typischen Modell für bipolare Störungen (Manie) wird bei Ratten auf pharmakologischem Wege eine Cycling-Aktivität (hyper- und hypolokomotorische Aktivität) induziert. Als pharmakologische Stimuli
35 können entweder Ouabain (El Mallakh, R. S. et al., Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1995; 19: 955-962) oder Amphetamin

(Cappaliez, P. und Moore, E., Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1990; 14: 347-358) verwendet werden. Bei einer anderen Variante werden Manie-Symptome bei Ratten mittels Schlafentzug induziert (Gessa, G. L. et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 1995; 5 (Suppl.): 89-93).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der

Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Es wurde desweiteren gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie, eignen.

10

Ein typisches Tiermodell für schizotype Persönlichkeitsstörungen und die Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades ist die eingeschränkte Präpuls-Inhibition. Bei der Präpuls-Inhibition handelt es sich um ein spezienübergreifendes Phänomen, bei dem die normalen Reflexreaktionen auf diskrete sensorische Ereignisse verringert sind, wenn zuvor eine leichte Vorabstimulation erfolgte; anhand der Präpuls-Inhibition können sensomotorische Gating-Prozesse beurteilt werden. Bei Patienten mit schizotypen Persönlichkeitsstörungen und deren Verwandten ersten Grades (bei denen ein hohes Risiko der Entwicklung schizotyper Persönlichkeitsstörungen besteht) ist die normale Funktion der Präpuls-Inhibition gestört (Braff, D. et al., Psychophysiology, 1978; 15:339-343; Braff, D., Arch Gen Psychiatry, 1992; 49:206-215; Bolino, F. et al., Biol Psychiatry, 1994; 36:670-679). Rekombinante Inzuchtmäuse mit einer inhärent schlechten Präpuls-Inhibition (Kreuzung der Stämme C57ML/6J und DBA/2J) stellen ein entsprechendes Tiermodell dar (McCaughan, J. A. Jr. et al., Psychopharmacology 1997; 134:131-140; McCaughan, J. A. Jr. et al., Behav. Genetics, 1999; 29:21-30.). (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon verringert deutlich die Defizite bei der Präpuls-Inhibition bei diesem rekombinanten Mausstamm.

15

20

25

30

35

Tiermodelle für die behandlungsresistente Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie sind die so genannten stimulans-induzierten Psychosen (Ellison, G., Brain Res. Rev. 1994; 137:193-197). Der chronische Missbrauch von 'Dopaminagonisten' wie z. B. Amphetamin oder Kokain oder Antagonisten von N-methyl-D-aspartat (NMDA) wie beispielsweise Ketamin, Phencyclidin und Dizocilpin bewirkt ein Syndrom von Verhaltenseffekten, das viele Merkmale mit dem Symptomenkomplex der Schizophrenie gemeinsam hat, d. h. diese Substanzen induzieren schizophrenie-ähnliche Symptome bei gesunden Menschen und beschleunigen psychotische Reaktionen bei stabilisierten schizophrenen Patienten (Luby, E. D. et al., Am. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psychiatry, 1959; 119:61-67; Lahti, A.C. et al., Neuropsychopharmacology, 1995; 13:9-19; Malhotra, A. K. et al., Neuropsychopharmacology, 1996; 14:301-307; Adler, C. M. et al., Biol. Psychiatry 1998; 43:811-816). Bei Nagetieren bewirken diese Stimulanzien eine extreme hyperlokomotorische Aktivität (Schaefer, G. J. et al., Neuropharmacology 1984; 23:909-914; Millan, M. J. et al., Eur. J. Neurosci. 1999; 11:419-432; O'Neill, M. F. et al., Psychopharmacology, 1999, 145:237-250). Bei Versuchen mit Mäusen verringert (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon deutlich die durch Dizocilpin induzierte hyperlokomotorische Aktivität.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- 5 Zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.
- 10 Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung von von Subtypen von Schizophrenie in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02
- 15 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der
- 20 Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 25 Es wurde ebenfalls gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I, wie zuvor definiert, zur Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei
- 30 Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz (insbesondere bei älteren Personen) eignen.
- 35 Ein typisches Tiermodell für Aggression ist das durch Isolation induzierte Kampfverhalten bei Mäusen (Paivarinta, P., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992; 42: 35-39; Haller, J. et al., Psychopharmacology, 1996; 126: 345-350). Eine Maus, die mehrere Tage isoliert untergebracht war, zeigt ein

aggressives Kampfverhalten, wenn sie nach der Isolationszeit mit einer anderen Maus konfrontiert wird. Die Anzahl der Bisse oder Beißangriffe kann als Maß für die Aggression verwendet werden. (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon verringert das durch Isolation induzierte Kampfverhalten bei Mäusen.

Da das gleiche Modell für Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen verwendet wird, legen die bei den Aggressionsexperimenten erzielten Ergebnisse einen medizinischen Einsatz von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon bei derartigen Störungen nahe.

Als Tiermodelle für Verhaltensstörungen bei Demenz werden entweder Lernaufgabenmodelle bei Nagetieren oder Affen zur Beurteilung der kognitiven Defizite bei Demenz oder Aggressionsmodelle bei Nagetieren verwendet.

Unter den Lernmodellen ist das DMTS-Verfahren (DMTS - Delayed Matching To Sample) bei Affen (Buccafusco, J. J. et al., Psychopharmacology, 1995; 120: 256-266; Buccafusco, J. J. et al., Drug Dev. Res., 1996; 38: 196-203; Prendergast, M. A. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1997; 56: 81-87) potentiell von Interesse, da bei diesem Verfahren die verschiedenen Aspekte des Lernens und Gedächtnisses gemessen werden können. Ein Versuch beginnt damit, dass eine Mustertaste aufleuchtet, die mit einer von drei farbigen Scheiben versehen ist. Den Affen wird beigebracht, die leuchtende Mustertaste zu drücken, um den Versuch einzuleiten. Nach dem Verzögerungsintervall leuchten die beiden zur Auswahl stehenden Tasten, jedoch nicht die Mustertaste. Eine der beiden zur Wahl stehenden Tasten wird mit derjenigen Farbe angeboten, die die Mustertaste vor dem Verzögerungsintervall aufwies, während die andere (falsche) zur Auswahl stehende Taste eine der beiden anderen Farben aufweist. Wenn der Affe eine richtige Zuordnung vornimmt (d. h. wenn er die zur Auswahl stehende Taste drückt, die die gleiche

Farbe wie die Stimulustaste aufweist), wird die Antwort belohnt. Die richtigen Antworten wurden so gewählt, dass einfache Strategien wie z. B. eine Positionspräferenz, Wechsel zwischen rechts/links oder sogar Wechsel zwischen zweimal links und zweimal rechts zu einer Trefferquote in genau der Höhe der Zufallswahrscheinlichkeit (50 %) führten. Schließlich wurden alle Stimulusausgleichsmaßnahmen der Verzögerungsdauer zugeordnet. Affen verfügen über eine jeweils individuelle Fähigkeit, nach unterschiedlich langen Verzögerungszeiten die gleiche Trefferquote beizubehalten, und die längste für einen bestimmten Affen gewählte Verzögerungszeit ist diejenige, bei der eine etwas über der Zufallswahrscheinlichkeit liegende Trefferquote (ca. 60 % richtig) gleichbleibend möglich ist. Unter den Bedingungen dieser Versuche verbessert (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon eindeutig die DMTS-Trefferquote sowie eine Reihe allgemeiner Aspekte des Arbeitsgedächtnisses einschließlich Aufmerksamkeit und Abruf aus dem Gedächtnis.

Bei einem Lern- und Gedächtnismodell bei Ratten wird das T-Labyrinth-Verfahren angewandt, in dem Ratten nach Nahrungsentzug lernen müssen, eine Belohnung in demjenigen Arm des Labyrinths zu finden, der dem Arm gegenüberliegt, in dem die Belohnung im vorherigen Versuch angeboten wird (Moran, P. et al., Brain Res. 1992; 569: 156-158). (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon hat gedächtnisfördernde Wirkungen beim Lernprozess und ermöglicht ein besseres und schnelleres Lernen mit einer kürzeren Ausführungszeit.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5

Zur Behandlung von Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

10

15

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung von Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

30

Es wurde ebenfalls gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I zur Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung eignen.

35

Für die Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-
Behandlung können die Tiermodelle für apomorphin-induzierte stereotype
Verhaltensweisen bei Mäusen (Protais, P. et al., Psychopharmacology,
5 1976; 50:1-6) oder Ratten (Puech, A. J. et al., Eur. J. Pharmacol., 1978;
50:291-300) verwendet werden. Medikamente gegen Psychosen bewirken
eine starke Hemmung des durch Apomorphin induzierten stereotypen
Verhaltens. Wenn die gleichzeitige Verabreichung der selbst unwirksamen
10 Substanz die Wirkung der herkömmlichen Neuroleptika potenziert, wird
gefolgert, dass die Substanz bei Neuroleptika-Behandlung für die
Zusatzbehandlung hilfreich ist, mit der erreicht werden soll, dass niedrigere
Dosen der Neuroleptika verwendet werden können und dadurch deren
15 häufige Nebenwirkungen verringert werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der
Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur
Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung,
20 enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere
Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen,
25 flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls
in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine
geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Zur Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung
werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu
bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen
etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosie-
rungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01
35 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg

Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur
Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung in
5 Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und
100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt
vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die
spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den
10 verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der
eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen
Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeit-
punkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombi-
15 nation und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.
Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Es wurde weiterhin gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I zur
Behandlung von Typen der Demenz unterschiedlichen Ursprungs,
umfassend vaskuläre Demenz, Lewy Body Demenz sowie Demenz bei der
Parkinson-Krankheit, eignen.

25 Typische experimentelle Modelle für Demenz sind der passive
Vermeidungstest ("Passive Avoidance test") bei Ratten [S.D. Glick und
B. Zimmerberg, Behav. Biol., 1972, 7: 245-254; D.K. Rush, Behav. Neural
Biol., 1988, 50: 255-274] sowie die Prüfung der Gedächtnisfunktionen
30 mittels Morris Water Maze-Test bei älteren Ratten [R. Morris, J. Neurosci.
Methods, 1984, 11: 47-60; F.H. Gage et al.; Neurobiol. Aging. 1984, 5: 43-
48].

35 Die Apparatur, die im Passive-Avoidance-Test eingesetzt wird, besteht aus
einer Laufbahn, die durch eine kleine Tür von einem dunklen Raum
getrennt ist. Der Amnesie-verursachende Wirkstoff Scopolamin wird den

Tieren vor dem Akquisitionsversuch verabreicht: Die Ratte wird auf den Anfang der Laufbahn gegenüber des dunklen Raumes gesetzt. Die Latenzzeit bis zum Eintritt in den dunklen Raum wird gemessen. Sobald die Ratte den dunklen Raum betritt, wird die Tür geschlossen und über ein Bodengitter ein Elektroschock auf die Füße der Ratte übertragen. 48 Stunden später wird ein Retentionsversuch nach dem gleichen Muster wie der Akquisitionsversuch (ohne Scopolamin) durchgeführt und wiederum die Latenzzeit bis zum Eintritt in den dunklen Raum gemessen. Normale, mit Scopolamin behandelte Ratten erinnern sich nicht an den Elektroschock aus dem Akquisitionsversuch und betreten im Retentionsversuch den dunklen Raum mit ähnlicher Latenzzeit.

Der Versuchsaufbau des Morris Water Maze besteht aus einem gefüllten runden Wassertank von 150 cm Durchmesser und einer Ausweichplattform von 15 cm Durchmesser, die 18 cm vom Rand entfernt unter der Wasseroberfläche angebracht ist. Das Wasser wird getrübt, so dass die Plattform nicht sichtbar ist. Werden die Ratten in den Wassertank gesetzt, schwimmen sie solange herum, bis sie die versteckte Plattform zufällig nach einer bestimmten Zeit (Latenz) finden. Diese Latenzzeit bis zum Auffinden der Plattform gilt als Maßstab. Nach wiederholten Trainingsläufen verkürzt sich die Latenzzeit bis zum Auffinden der Plattform von Tag zu Tag, d.h. die Ratten erinnern sich an die Position der Plattform, sie lernen. Im Vergleich zu jungen Ratten, lernen ältere Ratten langsamer über diesen Zeitraum. Sie zeigen eine beeinträchtigte Lernkapazität. Wirksame Arzneimittel gegen Demenz und im besonderen Alzheimer verbessern die Lernkapazität älterer Ratten.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Typen der Demenz unterschiedlichen Ursprungs, umfassend vaskuläre Demenz, Lewy Body Demenz sowie Demenz bei der

Parkinson-Krankheit, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

5 Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

10 Zur Behandlung von Typen der Demenz unterschiedlichen Ursprungs, umfassend vaskuläre Demenz, Lewy Body Demenz sowie Demenz bei der Parkinson-Krankheit, werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in
15 Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

20 Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung von Typen der Demenz unterschiedlichen Ursprungs, umfassend vaskuläre Demenz, Lewy Body Demenz sowie Demenz bei der Parkinson-Krankheit, in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5
25 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der
30 eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.
35 Die orale Applikation ist bevorzugt.

Schließlich wurde gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (inklusive der idiopathischen Parkinson-Krankheit) und dabei auftretenden psychotischen Zuständen, wie etwa optische und akustische Halluzinationen, sowie
5 dopaminomimetischen Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente (z. B. alle Arten von durch L-Dopa und Dopaminagonisten induzierten Dyskinesien, Dystonien, motorischen Fluktuationen und psychotischen Zustände; wie etwa optische und akustische
10 Halluzinationen) und/oder von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen eignen.

Ein typisches Tiermodell für die idiopathische Parkinson-Krankheit und
15 dopaminomimetische Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente ist der Parkinson-Cynomolgus-Affe nach P. J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214-222. Parkinson-Symptome werden bei Affen durch wiederholte Injektionen von 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) hervorgerufen. Die Parkinson-Symptome werden
20 anhand der "Laval University Disability Scale" qualitativ bewertet (B. Gomez-Mancilla et al., 1993; Mov. Disord. 8: 144-150), wobei die folgenden Symptome gemessen werden: Haltung, Mobilität, Klettern, Gang, das Halten von Nahrung, Artikulation, Fellpflege, soziale Interaktion.

25 Als Tiermodell für Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorders - ADHD) und Verhaltensstörungen wurde die Ratte mit spontanem Hochdruck verwendet, da diese Ratten hyperaktiv sind und bei Verhaltensaufgaben
30 ein Defizit bei der langfristigen Aufmerksamkeit aufweisen (Sagvolden, T. et al., Physiol. Behav., 1993; 54: 1047-1055). Vor kurzem wurde die mutante Coloboma-Maus, die phänotypische Anomalien ähnlich den ADHD aufweist, als Tiermodell eingeführt (Wilson, M. C., Neurosci. Biobehav.
35 Rev., 2000, 24: 51-57).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (inklusive der idiopathischen Parkinson-Krankheit) und dabei auftretenden psychotischen Zuständen, von dopaminomimetischen Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente sowie von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (inklusive der idiopathischen Parkinson-Krankheit) und dabei auftretenden psychotischen Zuständen, von dopaminomimetischen Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente sowie von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (inklusive der idiopathischen Parkinson-Krankheit) und dabei auftretenden psychotischen Zuständen, von dopaminomimetischen Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente sowie von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit

verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen
5 Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist
10 bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit
15 anderen Wirkstoffen, in der Behandlung der erwähnten Krankheiten eingesetzt werden.

Eine konkrete Anleitung zur Synthese von Verbindungen der Formel I kann
20 der WO 01/07435 entnommen werden.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der
25 Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanz-
30 liche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen,
35 Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die

erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe
10 enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15 Beispiel A1: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit
20 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel A2: Suppositorien

25 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

30 Beispiel A3: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt
35 auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel A4: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel A5: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel A6: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel A7: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel A8: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

30

Beispiel B: Behandlung von Hunden mit (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid

35

Über einen Zeitraum von 11 Tagen wird die Testsubstanz einer Gruppe von etwa 8 Monate alten, zuvor entwurmtten Beagle-Hunden einmal täglich in Form von gemäß Beispiel B7 hergestellten Hartgelatinekapselfn verabreicht. Die aufgenommene Futtermenge wird täglich durch
5 Rückwiegen des unverbrauchten Futters, das Körpergewicht vor (Tag 0), während (Tag 5) und nach (Tag 12) des Fütterungsversuchs ermittelt. Gleichzeitig wird über den gesamten Versuchszeitraum das Verhalten und der Allgemeinzustand der Tiere überwacht. Trinkwasser steht den Hunden
10 in unbegrenzter Menge zur Verfügung.

Wie aus den in Tabelle 1 zusammengefaßten Versuchsergebnissen ersichtlich, schränken die Hunde im Verlauf des Versuchs die
15 Futteraufnahme zunehmend ein. Dies geht mit einer deutlichen Reduktion des Körpergewichts einher. Verhalten und Allgemeinzustand der Hunde werden durch die Verabreichung der Testsubstanz im Versuchszeitraum nicht beeinträchtigt.

20

25

30

35

Tabelle 1: Fütterungsversuch an Beagle-Hunden mit (3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid (¹: Körpergewicht in kg, ²: Futterverbrauch in g).

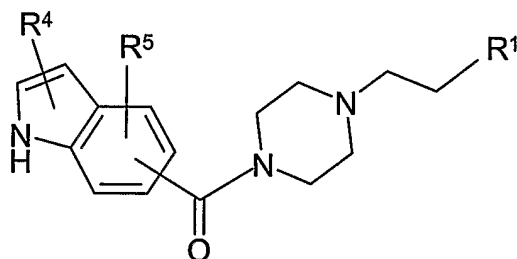
Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dosis mg/kg		3	10	30	100	100	100	100	100	100	100	100	
Hund 8910 (männlich) ¹	8.6					8.6							7.8
Hund 8936 (weiblich) ¹	7.5					7.3							6.2
Dose mg/kg						50	50	50	50	50	50	50	
Hund 1201 (männlich) ¹	6.8					7.1							6.3
Hund 2164 (weiblich) ¹	6.1					5.9							5.5
Dosis mg/kg	3	10	30	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Hund 8910 (männlich) ²	380	320	320	370	320	250	240	60	60	40	20	90	
Hund 8936 (weiblich) ²	380	380	380	360	220	200	140	80	30	30	70	10	
Dosis mg/kg						50	50	50	50	50	50	50	
Hund 1201 (männlich) ²	440	260	260	400	230	340	220	160	170	130	80	40	
Hund 2164 (weiblich) ²	310	270	270	280	280	340	180	260	150	140	130	60	

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

R^1 einen unsubstituierten oder durch R^2 und/oder R^3 substituierten Phenylrest oder Naphtylrest oder Het¹,

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA oder OH, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

20

R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Het¹ ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

25

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

bedeuten,

und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.

35

2. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I, worin
R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl bedeutet
und die Reste R⁴, R⁵ und Hal die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen
und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Fettsucht.
3. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ii der Formel I, worin
R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl, Naphtyl oder Het¹,
R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A
oder CONH₂,
R⁵ H,
R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder
A substituiertes Thienyl oder Furyl
bedeutet und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt
sein kann
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.
4. Verwendung von Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus einer
Gruppe bestehend aus
(a) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
(b) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-
yl]-methanon
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie, posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst, generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie).
6. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I, worin R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet und die Reste R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie, posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst, generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie).
7. Verwendung von Verbindungen der Teilformel II der Formel I, worin R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphtyl oder Het¹, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH₂, R^5 H, R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl bedeutet und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von

Angstzuständen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie, posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst, generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie).

5

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus

10

(a) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(b) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon

15

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Angstzuständen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Sozialphobie, spezifischen Phobien, Neophobie, posttraumatischen Belastungsstörungen, akuter Stressangst, generalisierten Angststörungen und bipolaren Störungen (Manie).

20

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie.

30

10. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I, worin

R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet

35

und die Reste R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und

Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, 5 behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie.

11. Verwendung von Verbindungen der Teilformel II der Formel I, worin

10 R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphtyl oder Het¹,

R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH₂,

15 R^5 H,

R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl

20 bedeutet und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus 25 schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie.

30 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus

(a) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

35 (b) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon

- 5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Subtypen von Schizophrenie, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus schizotypen Persönlichkeitsstörungen, Prävention von Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades, behandlungsresistenter Schizophrenie und Psychose bei tardiver Dyskinesie.
- 10 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
- 15 Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz.
- 20 14. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I, worin
- R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet
- 25 und die Reste R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
- 30 Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz.
- 35 15. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ii der Formel I, worin
- R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphtyl oder Het¹,
- R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH₂,
- R^5 H,

- R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder
A substituiertes Thienyl oder Furyl
bedeutet und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit
ersetzt sein kann
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus
Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei Jugendlichen und
Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei Demenz.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus einer
Gruppe bestehend aus
(a) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
(b) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-
1-yl]-methanon
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten
zur Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus einer Gruppe
bestehend aus Aggression (inkl. Aggressionsstörungen bei
Jugendlichen und Erwachsenen) und Verhaltensstörungen bei
Demenz.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Zusatzbehandlung bei einer
niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung.
18. Verwendung von Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I,
worin
 R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl bedeutet

und die Reste R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung.

5

19. Verwendung von Verbindungen der Teilformel II der Formel I, worin
- R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphtyl oder Het¹,
- 10 R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH₂,
- R⁵ H,
- R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
- 15 Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl
- bedeutet und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Zusatzbehandlung bei einer
- 20 niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung.

20

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus einer
- 25 Gruppe bestehend aus
- (a) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
- (b) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-
- 30 1-yl]-methanon
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung.

30

35