



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 30 338 T2 2007.08.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 410 800 B1

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/495 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 30 338.1

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 001 441.7

(96) Europäischer Anmeldetag: 16.05.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 21.04.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 23.08.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.08.2007

(30) Unionspriorität:
99109295 27.05.1999 EP

(72) Erfinder:
Bartoszyk, Gerd, 64331 Weiterstadt, DE; Seyfried, Christoph, 64342 Seeheim-Jugenheim, DE; Van Amsterdam, Christoph, 64295 Darmstadt, DE; Boettcher, Henning, 64287 Darmstadt, DE; Sedman, Ewen, Alresford, Hampshire SO24 0BH, GB

(73) Patentinhaber:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

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

(54) Bezeichnung: **Verwendung von 1- 4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl -4-(2-carbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin und deren physiologisch akzeptablen Salzen**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen.

[0002] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin, dessen physiologisch unbedenkliche Salze (US 5,532,241, Spalte 7, Zeilen 30 bis 58) und ein Verfahren (US 5,532,241, Beispiel 4), durch das es/sie hergestellt werden kann/können, sind aus dem U.S.-Patent US 5,532,241 bekannt. Die hierin genannte Verbindung ist in dem Patent als ein kombinierter selektiver Serotonin- (5-HT-) Reuptake Inhibitor (SSRI) und 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist beschrieben. Daher ist die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und dessen physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von depressiven Erkrankungen, einschließlich der Subtyp-Erkrankungen Major Depressive Disorder und Dysthymie, zur Behandlung von Angsterkrankungen, zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen, wie Psychosen, Schizophrenie oder schizoaffektive Erkrankung, zur Behandlung von Gehirninfarkt, wie Schlaganfall und Gehirnischämie, zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie Spannung, zur Therapie von Nebenwirkungen bei der Behandlung von Hypertonie (z.B. mit α-Methyldopa) und zur Prophylaxe und Therapie zerebraler Erkrankungen (z.B. Migräne) offenbart. Außerdem ist die Verwendung in der Endokrinologie und Gynäkologie beschrieben, z.B. zur Behandlung von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhöe, prämenstruellem Syndrom oder ungewünschter Kindbettlaktation.

[0003] Ferner ist bekannt, dass sie zur Behandlung von Schlaferkrankungen, einschließlich Dyssomnie und Narkolepsie, potenziell nutzbringend einsetzbar sind.

[0004] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verwendungen für 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und dessen physiologisch unbedenkliche Salze, die erheblich bessere pharmakologische Eigenschaften als die Verbindungen des Standes der Technik aufweisen, bereitzustellen.

[0005] Es wurde gefunden, dass 1-(4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin auch eine Wirkung gegen Untergruppen-Angststörungen besitzt, die aus den Untergruppen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Störungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen, soziale Phobie, spezifische Phobie, einschließlich

Neophobie, posttraumatische Stressstörung, akute Stressindikation und/oder generalisierte Angststörung ausgewählt sind.

[0006] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, die aus den Untergruppen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Störungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen, einschließlich Zwangsstörungen, soziale Phobie, spezifische Phobie, einschließlich Neophobie, posttraumatische Stressstörung, akute Stressindikation und/oder generalisierte Angststörung ausgewählt sind.

[0007] Bekanntlich sind 5-HT-Reuptake Inhibitoren, wie Fluoxetin (L. Solyom, C. Solyom, B. Ledwidge, Can. J. Psychiatry, 1991, 36: 378–380) oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten, wie Gepiron (J. C. Pecknold, L. Luthe, M. H. Scott-Fleury, S. Jenkins, J. Clin. Psychopharmacology, 1993, 13: 145–149) bei Panikerkrankungen klinisch wirksam. Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist, der beide Mechanismen beinhaltet, zu einem Vorteil in der klinischen Praxis führt.

[0008] Ein typisches Beispiel für Panikstörung ist die Maus-Defense Test Battery nach G. Griebel, D. C. Blanchard, R. J. Blanchard, Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1996, 20: 185–205. Die Maus-Defense Test Battery besteht aus einem ovalen Laufweg mit 2 m langen geraden Abschnitten, die durch 0,4 m lange gekrümmte Abschnitte verbunden sind, die durch eine Mittelwand getrennt sind. Eine Maus wird für eine 3-minütige Gewöhnungsperiode in den Laufweg gesetzt. Dann wird eine mit der Hand gehaltene anästhesierte Ratte in den Laufweg gesetzt und in die Nähe der Maus gebracht. Die Annäherung wird beendet, wenn Kontakt mit der Maus erfolgt ist oder die Maus vor der sich nähernden Ratte wegläuft. Läuft das Individuum weg, werden der Vermeidungsabstand und die Anzahl der Vermeidungen nach fünf Annäherungen aufgezeichnet. Unmittelbar nach diesen Annäherungen jagt die Ratte die Maus über eine Distanz von 15 m, und die Fluchtgeschwindigkeit wird aufgezeichnet.

[0009] Eine typisches Modell für Agoraphobie wird als Elevated Plus-Labyrinth nach S. Pellow, P. Chardin, S. E. File, M. Briley, J. Neurosci. Meth., 1985, 14: 145–167, bezeichnet.

[0010] Die Apparatur besteht aus einer aus dem Boden vorspringenden X-förmigen Plattform mit zwei "offenen" ungeschützten Armen und zwei "geschlossenen" geschützten Armen, wobei die Tiere freien

Zugang zu beiden Armen haben. Die Ratte oder Maus wird in die Mitte der Arme gesetzt, und die Anzahl Eintritte in die offenen Arme und die Zeit, die darin verbracht wird, wird in einem 3-minütigen Testzeitraum gemessen. Normale Tiere haben sehr niedrige Basalspiegel, d.h. vermeiden den Eintritt in die offenen Arme und verbleiben nur für einen sehr kurzen Zeitraum in den offenen Armen.

[0011] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, erhöhten nach oraler Verabreicherung dosisabhängig sowohl die Anzahl der Eintritte als auch die in den offenen Armen verbrachte Zeit. Zum Beispiel erhöhte bei Mäusen die Dosis von 10 mg/kg p.o. die Anzahl der Eintritte um 157% und die in den offenen Armen verbrachte Zeit um 105%. Bei Ratten erhöhte eine Dosis von 10 mg/kg p.o. die Anzahl der Eintritte um 56% und die in den offenen Armen verbrachte Zeit um 76%.

[0012] Bekanntlich wurde gezeigt, dass 5-HT-Reuptake Inhibitoren, wie Paroxetin (A. K. Cardogan, I. K. Wright, I. Combs, C. A. Marsden, D. A. Kendall, I. Tulloch, Neurosci. Lett. 42: S8) oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten, wie Geprion (V. Motta, S. Maisonnnette; S. Morato; P. Castrechini; M. L. Brandao, Psychopharmacology, 1992; 107: 135–139) oder 8-OH-DPAT (8-Hydroxdipropylaminotetralin) (N. Collinson, G. R. Dawson, Psychopharmacology, 1997, 132: 35–43) im Elevated-Plus-Labyrinth-Test wirksam sind. Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist, der beide Mechanismen beinhaltet, zu therapeutischen Vorteilen führt.

[0013] Zwangsstörungen (Obsessive Compulsive Disorders, OCD) sind durch ungewünschte eindringliche, wiederkehrende Gedanken, Bilder oder Handlungen gekennzeichnet, die eine irrationale Furcht (Obsession) vor Keimen, Schmutz, Kontamination, Vorahnung von Handlungen aufgrund gewaltsamer oder aggressiver Impulse, übermäßiges Verantwortlichfühlen für die Sicherheit anderer, z.B. unvernünftige Furcht, jemanden mit einem Auto überfahren zu haben, anstößige religiöse (blasphemische) und sexuelle Gedanken, übermäßige Beschäftigung mit Ordnung, Anordnung oder Symmetrie, Unfähigkeit, unbrauchbare oder abgenutzte Besitztümer wegzwerfen, erzeugen.

[0014] Dies führt oft zur wiederholten Durchführung von Ritualen (Zwangshandlungen), wie übermäßigem Waschen (insbesondere Händewaschen oder Baden), Berühren, Zählen, Anordnen und Ordnen, Überprüfen, Saubermachen und Horten, von dem an OCD leidende Personen das Gefühl haben, es nicht

kontrollieren zu können. Die Durchführung dieser Rituale bewirkt jedoch nur eine zeitweilige Linderung. Diese Person ist sich fast immer bewusst, dass ihr seltsames zwanghaftes Verhalten keinen Sinn macht, ist jedoch nicht in der Lage es zu beenden. Diese Person kann wenige oder viele dieser Symptome haben, die im Verlauf der Erkrankung variieren können. Die Muster können bis zu 100 Mal oder mehrere Stunden pro Tag wiederholt werden und machen die Person unfähig, normal zu agieren (eine Übersicht siehe z.B. in Dolberg et al., Clin. Neuropharmacol. 1996, 19: 129 oder F. Tallis, Br. J. Clin. Psychol. 1997, 36: 3).

[0015] Störungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen (Obsessive Compulsive Spectrum Disorders, OCSD) haben mit OCD gemeinsame Merkmale, einschließlich überlappender Symptomprofile, Demographien, Familiengeschichte, Comorbidität, klinischem Verlauf und Reaktion auf eine Behandlung gegen Zwangsstörungen.

[0016] Zu den OCSD gehören z.B. somatoforme Störungen (z.B. Körperforschrophobie, Hypochondrie), Tic-Störungen (z.B. Gilles de la Tourette-Syndrom), impulsive Persönlichkeitsstörungen (z.B. antisoziale Persönlichkeitsstörung), Impulskontrollstörungen (z.B. Trichotillomanie, Kleptomanie, Pyromanie, pathologisches Spielen, sexuelle Zwangserkrankungen, wie Exhibitionismus, Voyeurismus, Fetischismus), schizoobsessive Erkrankungen (z.B. obsessionale Schizophrenie, schizotypal OCD, paranoide OCD), dissoziative Erkrankungen (z.B. Autismus, Torticulis, Sydenham-Chorea, Asperger-Syndrom) [eine Übersicht siehe z.B. in E. Hollander und C. Wong, J. Clin. Psychiatry 1995, 56 (Suppl. 4): 3 oder McElroy et al., J. Clin. Psychiatry 1994, 55 (Suppl. 10): 33].

[0017] Ein typisches Modell für OCSD, einschließlich OCD ist der Marble-Burying-Test nach Y. Ichimaru, T. Egawa, A. Sawa, Jpn. J. Pharmacol. 1995, 68: 65–70.

[0018] Die Apparatur besteht aus einem offenen würfelförmigen Kasten mit 25 sauberen Glasmurmeln, die in gleichem Abstand auf Sägemehl liegen. Einzelne Mäuse werden in den Testkasten gesetzt, und die Anzahl an Glasmurmeln, die nach 20 Minuten unbedeckt bleibt, wird gezählt. 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, hemmt nach subkutaner Verabreicherung dosisabhängig das Murmelvergraben bei Mäusen. Zum Beispiel hemmt eine Dosis von 3 mg/kg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid das Murmelvergraben fast vollständig (92%); ebenso wirksame Do-

sen von herkömmlichen Serotonin-Reuptake Inhibitoren sind z.B. 20 mg/kg für Fluvoxamin oder 17 mg/kg für Fluoxetin, und eine gleich wirksame Dosis des 5-HT_{1A}-Agonisten Ipsapiron beträgt 10 mg/kg.

[0019] Es ist bekannt, dass 5-HT-Reuptake Inhibitoren oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten das Murmelnvergraben hemmen, z.B. Fluvoxamin, Citalopram oder 8-OH-DAPT, Gepiron (K. Njung'e, S. L. Handley, Br. J. Pharmacol., 104: 105–112;). Bisher werden die selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitoren (SSR) für die Behandlung von OCSD gewählt (W. K. Goodman, L. H. Price, P. L. Delgado, Arch. Gen. Psychiatry 1990, 47: 577–585). Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist eine erhöhte Aktivität und eine schneller einsetzende Wirkung besitzt.

[0020] Ein Modell für soziale Phobie ist der Soziale Wechselwirkungstest nach S. File, J. R. G Hyde, J. Pharm. Pharmacol. 1977, 29: 735–738.

[0021] Paare von Ratten, die sich untereinander nicht kennen, werden in einen hell erleuchteten, offenen Testkasten (aversive Bedingung) gesetzt, und die Anzahl und die Dauer der sozialen Kontakte während einer 5-minütigen Testsitzung werden aufgezeichnet.

[0022] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, erhöhen die bei sozialen Wechselwirkungen zugebrachte Zeit. Zum Beispiel verbrachten bei einer oralen Dosis von 10 mg/kg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid die mit einander nicht bekannten Paare von Ratten 144 s der insgesamt 300 s Zeit mit sozialer Wechselwirkung verglichen mit 116 s bei mit Vehikel behandelten Rattenpaaren.

[0023] Bekanntlich erhöhen der 5-HT-Reuptake Inhibitor Paroxetin (S. Lightowler, I. J. R. Williamson, J. Hegarty, G. A. Kennett, R. B. Fears, I. F. Tulloch, Br. J. Pharmacol. 1992, 106: 44P) oder die 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten 8-OH-DPAT oder Ipsapiron (G. A. Higgins; A. J. Bradbury; B. J. Jones; N. R. Oakley, Neuropharmacology, 1988, 27: 993–1001) das soziale Wechselwirkungsverhalten. Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor, der beide Mechanismen beinhaltet, zu therapeutischen Vorteilen führt.

[0024] Ein Modell für spezifische Phobie ist der Schocksondertest nach D. Treit, M. A. Fundytus, Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 30: 1071–1075. Einzelne Ratten werden jeweils 30 min an je 4 Tagen an einen mit Sägemehl gefüllten offenen Kasten ge-

wöhnt. Am Testtag wird eine kontinuierlich elektrifizierte Sonde 2 cm oberhalb des Bodens eingebracht. Die Anzahl der Kontakt mit der Sonde wird gezählt, und die Versuche, die Sonde mit Sägemehl zu bedecken, werden aufgezeichnet.

[0025] Bekanntlich zeigten der Serotonin-Reuptake Inhibitor Imipramin (T. F. Meert, F. C. Colpaert, Psychopharmacology, 1986, 88: 445–450) oder 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten, z.B. 8-OH-DPAT (D. Treit; A. Robinson; S. Rotzinger; C. Pesold, Behav-Brain-Res., 1993, 54: 23–34) oder Ipsapiron (S. M. Korte, B. Bohus, Eur. J. Pharmacol., 1990, 181: 307–10) Wirksamkeit in diesem Modell. Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor, der beide Mechanismen beinhaltet, zu therapeutischen Vorteilen führt.

[0026] Bei einem typischen Modell für Neophobie gewährt man Mäusen, die 18 h lang hungrig gelassen wurden, Zugang zu unbekannter Nahrung in einer neuen Umgebung [P. Soubrie et al., Psychopharmacologica, 1975, 45: 203–210]. 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, erhöhten nach oraler Verabreicherung die Nahrungsaufnahme um 21% bei der Dosis von 3 mg/kg.

[0027] Tiermodelle für Angst in Verbindung mit posttraumatischem Stress bei Ratten nutzen die lang andauernden Verhaltensänderungen, die durch Aussetzen gegenüber einem nativen Stressor induziert werden. Die therapeutischen Wirkungen einer Verbindung, die zur akuten Behandlung von Angst in Verbindung mit posttraumatischem Stress wirksam ist, werden durch Verabreichen der Verbindung nach Aussetzen gegenüber dem Stressor modelliert. Die therapeutischen Wirkungen einer Verbindung, die zur prophylaktischen Behandlung von Angst in Verbindung mit posttraumatischem Stress wirksam ist, werden durch Verabreichen der Verbindung vor dem Aussetzen gegenüber dem Stressor modelliert. Unter den mehreren Verhaltenstestverfahren ist der Folgende am besten validiert [R. E. Adamec und T. Shallow, Physiology Behavior, 1993, 54: 101–109; R. E. Adamec et al., Behav. Neurosci. 1997, 111: 435–449]. Gewöhnlich wird eine Ratte fünf Minuten einer Katze ausgesetzt, und sieben Tage später kann die Ratte in einer Batterie von Tests, d.h. dem Lochbretttest, dem Elevated-Plus-Labyrinth und dem akustischen Schreckreflex- (acoustic startle) Test, getestet werden. Das Lochbrett besteht aus einem Kasten (60 cm × 60 cm) mit vier Löchern im gleichen Abstand; es wird 5 Minuten lang gezählt, wie oft sie den Kopf in ein Loch steckt. Das Elevated-Plus-Labyrinth besteht aus einer aus dem Boden vorspringenden, X-förmigen

gen Plattform mit zwei "offenen" ungeschützten Armen und zwei "geschlossenen" geschützten Armen, wobei die Ratten freien Zugang zu beiden Armen haben. Die Ratte wird in die Mitte der Arme gesetzt, und die Häufigkeit der Versuche, in einen offenen Arm einzudringen (Risikoeinschätzung), sowie die Zeit, die in den offenen und geschlossenen Armen verbracht wird, werden gemessen. Beim akustischen Schreckreflextest wird die Ratte in einen Plexiglaszyllinder gesetzt, und eine Reihe von 20 Stößen von weißem Rauschen von 120 dB ausgehend von einem Hintergrundgeräusch von 60 dB wird angewendet, und die Latenz des Aufschreckens sowie die maximale Aufschreckamplitude werden gemessen. In der Regel stecken Ratten, die einem Stressor, wie einer Katze, ausgesetzt werden, ihren Kopf weniger oft in die Löcher, haben eine kleinere Risikoeinschätzung und verbringen weniger Zeit in den offenen Armen, und die Aufschreckreaktion ist gesteigert.

[0028] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, sind in den Modellen für Angst in Verbindung mit posttraumatischem Stress wirksam, wenn sie nach (akute Behandlung) und vor (prophylaktische Behandlung) dem Katzenstressor verabreicht werden.

[0029] Eine typische klinische Studie für posttraumatische Stressstörung ist im Folgenden beschrieben.

[0030] Zwanzig (20) männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18–65 Jahren, die an einer nicht mit einem Kampfeinsatz zusammenhängenden chronischen posttraumatische Stressstörung, wie durch DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Vierte Version) definiert, leiden, werden für einen 12-wöchigen Zeitraum behandelt. Zehn zufallsgemäß eingeteilte Patienten erhalten 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, und 10 Patienten erhalten einen entsprechenden Placebo auf doppelblinde Weise.

[0031] Das Ergebnis wird durch den behandelnden Arzt und den Patienten unter Verwendung der Hamilton Depression Rating Skala, der Montgomery-Asberg Depression Rating Skala, der Clinical and Patient Global Impression Skalen, der allgemeinen Symptome und der spezifischen Bewertung von PTSD-Core-Symptomen unter Verwendung der Clinician Administered PTSD Skala nach D. Blake et al., Behavioral Therapy 1990, 13: 187–188 und der TOP-8 Skala nach J. R. T. Davidson et al., International Clinical Psychopharmacology 1997, 12: 41–45 eingeschätzt.

[0032] Ein typisches Modell für akute Stressindikation ist der Vier-Platten-Test nach C. Aron, P. Simon, C. Larousse, J. R. Boissier, Neuropharmacology 1971, 10: 459–469.

[0033] Die Apparatur besteht aus einem kleinen Kasten mit einem Boden aus vier Metallplatten. Jedes Mal, wenn die Maus von einer Platte zu einer anderen übertritt, erhält sie einen kurzen elektrischen Fußschock, der das Ausmaß an Entdeckungsverhalten verringert. Die Anzahl bestrafter Übertritte von einer Platte zu einer anderen (d.h. die Anzahl durch das Tier akzeptierter Schocks) wird während eines fünfminütigen Testzeitraums aufgezeichnet. Normale Mäuse machen nur wenige bestrafte Übertritte, d.h. akzeptieren nur wenige Fußschocks.

[0034] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid erhöhte nach einer oralen Dosis von 3 mg/kg die Anzahl der bestraften Übertritte um 41%.

[0035] Dieses Modell ist mit klinisch wirksamen Benzodiazepinen in der Literatur validiert worden (z.B. D. N. Stephens, W. Kehr, Psychopharmacology 1985, 85: 143–147; G. D. Bartoszyk, U. Schoenherr, Behav. Neural Biol. 1987, 48: 317–9). Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor zu therapeutischen Vorteilen führt, weil er die sedativen Eigenschaften von Benzodiazepinen vermeidet.

[0036] Ein typisches Modell für generalisierte Angsterkrankungen ist der Licht-Dunkel-Auswahltest (passive Vermeidungstest) nach J. N. Crawly, Pharmacol. Biochem Behav. 1981, 15: 695–699.

[0037] Die Licht-Dunkel-Auswahlapparatur besteht aus zwei verbundenen Kästen, wobei ein Kasten abgedunkelt und der andere stark ausgeleuchtet ist. Eine Maus wird in einen Kasten gesetzt, und die Zeit, die in dem erleuchteten Kasten verbracht wird, und die Anzahl der Übergänge zwischen den Kästen werden über einen Zeitraum von 5 min gemessen. Normale Mäuse gehen nur wenige Male in das erleuchtete Kompartiment und verbringen die meiste Zeit in dem dunklen Kompartiment.

[0038] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, erhöhen nach oraler Verabreicherung dosisabhängig die Anzahl der Übergänge in das erleuchtete Kompartiment und die darin verbrachte Zeit. Zum Beispiel erhöhte eine orale Dosis von 10 mg/kg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid die Anzahl der Übergänge um 73% und die im erleuchteten Kompartiment verbrachte Zeit um

31%.

[0039] Von dem 5-HT-Reuptake Inhibitor Imipramin (R. Young, D. N. Johnson, Pharmacol. Biochem. Behav., 1991, 40: 739–743) oder den 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten, z.B. 8-OH-DPAT und Ipsapiron (B. Costall; A. M. Domeney, A. J. Farre; M. E. Kelly; L. Martinez; R. J. Naylor, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 262: 90–98) ist bekannt, dass sie die im erleuchteten Kompartiment verbrachte Zeit und die Anzahl der Übergänge zwischen den Kompartimenten erhöhen. Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor, der beiden Mechanismen beinhaltet, zu therapeutischen Vorteilen führt.

[0040] Ein bevorzugtes Salz von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin ist 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid.

[0041] Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, wobei das pharmakologisch unbedenkliche Salz 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid ist.

[0042] Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung aus 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, die aus den Untergruppen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Störungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen, soziale Phobie, spezifische Phobie, einschließlich Neophobie, posttraumatische Stressstörung, akute Stressindikation und/oder generalisierte Angststörung ausgewählt sind.

[0043] Somit stellt die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung solcher Untergruppen-Angststörungen bereit, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze enthält.

[0044] Die erfindungsgemäße Verbindung, 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze, werden vorzugsweise analog zu anderen bekannten kommerziell erhältlichen Zubereitungen zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin) verabreicht. Eine Einheitsdosis enthält gewöhnlich

0,1 bis 1000 mg, vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250 und 300 mg. Die Zusammensetzung kann einmal oder mehrmals täglich, zum Beispiel 2, 3 oder 4 Male täglich, verabreicht werden. Die tägliche Dosis liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden 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 Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Verabreicherung ist bevorzugt, es können aber auch perorale Verabreicherungswege (z.B. intravenös oder transdermal) eingesetzt werden.

[0045] Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, dass 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin auch Wirksamkeit gegen Demenz, einschließlich Alzheimer-Krankheit und Multiinfarkt, hat.

[0046] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Demenz.

[0047] Typische Modelle für Demenz, Alzheimer-Krankheit und Multiinfarkt sind der passive Vermeidungstest bei Ratten [S. D. Glick und B. Zimmeberg, Behav. Biol., 1972, 7: 245–254; D. K. Rush, Behav. Neural Biol., 1988, 50: 255–274] und das Testen der Gedächtnisfunktion im Wasserlabyrinth-Test nach Morris bei älteren Ratten [R. Morris, J. Neurosci. Methods, 1984, 11: 47–60; F. H. Gage et al.; Neuropiol. Aging 1984, 5: 43–48].

[0048] Die Apparatur für den passiven Vermeidungstest ist ein Laufweg, der durch eine kleine Tür von einem dunklen Kompartiment getrennt ist. Das amnestisierende Arzneimittel Scopolamin wird verabreicht, bevor das Tier einer Akquisitionsstudie unterworfen wird: Die Ratte wird auf den Eingang des Laufwegs gegenüber des dunklen Kompartiments gesetzt, die Latenz, in das dunkle Kompartiment einzutreten, wird aufgezeichnet, und wenn die Ratte in das dunkle Kompartiment eingetreten ist, wird die Tür geschlossen und ein Fußschock über den Gitterboden verabreicht. Ein mit dem Akquisitionsversuch identischer Retentionsversuch (ohne Scopolamin) wird 48 h später durchgeführt, und die Latenz, in das dunkle Kompartiment einzutreten, wird erneut aufgezeichnet. Normale, mit Scopolamin behandelte Tiere erinnern sich nicht an den Fußschock aus dem Akquisitionsversuch und treten beim Retentionsversuch

mit ähnlichen Latenzen in das Kompartiment ein.

[0049] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, verstärkten nach oraler Verabreicherung von 10 mg/kg p.o. das Gedächtnis, d.h. die Latenz, im ersten Retentionsversuch in das dunkle Kompartiment einzutreten, wurde verglichen mit unbehandelten Ratten um 78% erhöht.

[0050] Bekanntlich wirken Serotonin-Reuptake Inhibitoren, wie Fluoxetin, den durch Scopolamin induzierten Defiziten entgegen (S. Kumar, S. K. Kulkarni, Indian J. Exp. Biol., 1996, 34: 431–435), und die Beteiligung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren an der dorsalen Raphe wurde gezeigt (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin, Eur. J. Neurosci. 1998, 10: 221–30). Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor ohne cholinerge Eigenschaften zu einem größeren therapeutischen Fortschritt führt.

[0051] Das Morris-Wasserlabyrinth besteht aus einem mit Wasser gefüllten, runden Wassertank (150 cm Durchmesser) mit einer Rettungsplattform (15 cm Durchmesser) 18 cm vom Rand entfernt unter der Wasseroberfläche. Das Wasser wird opak gemacht, so dass die Plattform unsichtbar ist. In den Tank gesetzte Ratten schwimmen herum und finden die verborgene Plattform zufällig nach einer bestimmten Zeit (Latenz), und die Latenz, die Plattform zu finden, wird als Maß verwendet. Erhalten sie eine weitere Trainingssitzung zum Finden der Plattform, zeigen die Ratten von Tag zu Tag verringerte Latenzen, d.h. sie erinnern sich (lernen) die Position der Plattform. Verglichen mit jungen Ratten sind ältere Ratten jedoch beim Lernen über Tage weniger leistungsfähig, was eine gestörte Lernfähigkeit widerspiegelt. Arzneimittel, die bei Demenz und insbesondere Alzheimer-Krankheit wirksam sind, verbessern die Lernfähigkeit älterer Ratten.

[0052] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid wird alten Ratten täglich in oralen Dosen von 1 und 3 mg/kg verabreicht. Werden sie am Tag 7 getestet, betragen die Latenzen beim Finden der Plattform beim ersten Versuch 77 s (1 mg/kg) und 73 s (3 mg/kg), was sich nicht von mit Vehikel behandelten jungen Ratten unterscheidet (76 s), wohingegen unbehandelte alte Ratten 95 s zum Finden der Plattform benötigen.

[0053] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Demenz, wobei das pharmakologisch unbedenkliche Salz 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid ist.

[0054] Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung aus 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von Demenz.

[0055] Somit stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von Demenz bereit, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze enthält.

[0056] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise analog zu anderen bekannten kommerziell erhältlichen Zubereitungen zur Behandlung von Demenz, einschließlich Alzheimer-Krankheit und Multiinfarkt, (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin) verabreicht, vorzugsweise in Dosen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Einheitsdosis. Die tägliche Dosis liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden 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 Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Verabreicherung ist bevorzugt, es können aber auch perorale Verabreicherungswege (z.B. intravenös oder transdermal) eingesetzt werden.

[0057] Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, dass 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin auch Wirksamkeit gegen substanzverursachte Erkrankungen hat.

[0058] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von substanzverursachten Erkrankungen.

[0059] Substanzverursachte Erkrankungen beinhalten Substanzabhängigkeit mit oder ohne Entzugs-syndrome, substanzinduzierte Stimmungsstörung und substanzinduzierte Angststörung. "Substanz" ist hier für Substanzabhängigkeit als Alkohol, Amphetamine, Cannabis, Kokain, Halluzinogen, Opioid, Phenocyldin, Nikotin und/oder Tabak definiert. "Substanz" ist für substanzinduzierte Stimmungsstörung und substanzinduzierte Angststörung als Alkohol, Am-

phetamin, Kokain, Halluzinogen, Inhalationsmittel, Opioid und/oder Phencyclidin definiert.

[0060] Es wurde gefunden, dass 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin besonders wirksam gegen Alkoholabhängigkeit und/oder gegen Nikotin- (Tabak-) Entzugssymptome ist. Nikotin-Entzugssymptome beinhalten Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, zunehmend häufiges Aufwachen aus dem Schlaf, Ungeduld, Verwirrung, gestörte Konzentration, Kohlenhydratverlangen und Gewichtszunahme, gestörte Reaktionszeit und Verlangen nach Tabak. Insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin ist gegen Alkoholabhängigkeit wirksam.

[0061] Es ist bekannt, dass ein erhöhter synaptischer 5-HT-Gehalt den Alkoholverbrauch bei Alkohol bevorzugenden Ratten wirksam verringert (F. C. Zhou, D. L. McKinzie, T. D. Patel, Li Lumeng, T. K. Li, *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22 (1): 266–269.). Folglich wurden Alkohol bevorzugende Ratten zweimal täglich subkutan mit der Testverbindung behandelt. Trinken von Ethanol, Wasseraufnahme und Körpergewicht wurden über 24 h bestimmt. Die Grundlinien-Ethanolaufnahme wurde aus den mittleren Ethanolaufnahmen der drei vorherigen Tagen ohne Arzneimittel abgeleitet.

[0062] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von substanzabhängigen Erkrankungen, wobei das pharmakologisch unbedenkliche Salz 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid ist.

[0063] Ein typisches Tiermodell ist das Arzneimittelunterscheidungsverfahren bei Ratten unter Verwendung von Kokain als Stimuluseinsatz (z.B. D. M. Wood und M. W. Emmett-Oglesby, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1986; 237: 120–125; D. Huang und M. C. Wilson, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986; 24: 205–210; J. M. Witkin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991; 257: 706–713). Ratten werden darauf trainiert, 10 mg/kg Kokain von Kochsalzlösung in einem zweihelgigen Unterscheidungsverfahren zu unterscheiden. Verbindungen, die Kokain ersetzen, erzeugen eine dosisabhängige Zunahme der für Kokain angemessenen Reaktion, d.h. Auswahl des mit Kokain gepaarten Hebels.

[0064] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, ersetzen Kokain dosisabhängig, aber nur partiell (maximal 60%ige Auswahl des mit Kokain gepaarten Hebels bei 50 mg/kg p.o.). Weil 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hy-

drochlorid im Gegensatz zu Kokain nicht selbst als Stimulusdroge wirkt, was auf ein fehlendes Missbrauchspotenzial deutet, weist die Generalisierung auf Kokain einen therapeutischen Nutzen hin.

[0065] Zusätzlich betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung aus 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von substanzabhängigen Erkrankungen.

[0066] Somit stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von substanzabhängigen Erkrankungen bereit, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze enthält.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise analog zu anderen bekannten kommerziell erhältlichen Zubereitungen zur Behandlung von substanzabhängigen Erkrankungen (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin) verabreicht, vorzugsweise in Dosen zwischen etwa 0,1 und 1000 mg, insbesondere zwischen 5 und 500 mg pro Einheitsdosis. Die Zusammensetzung kann einmal oder mehrmals täglich, zum Beispiel 2, 3 oder 4 Mal täglich oder in einer Form mit verzögterer Freisetzung verabreicht werden. Die tägliche Dosis liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden 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 Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Verabreicherung ist bevorzugt, es können aber auch perorale Verabreicherungswege (z.B. intravenös oder transdermal) eingesetzt werden.

[0068] Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, dass 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin auch Wirksamkeit gegen sexuelle Dysfunktionen, einschließlich vorzeitiger Ejakulation, besitzt.

[0069] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen.

[0070] Der Begriff "vorzeitige Ejakulation" beinhaltet kongenitale vorzeitige Ejakulation sowie primäre vorzeitige Ejakulation.

[0071] In Tiermodellen können je nach der untersuchten Dysfunktion bei Menschen verschiedene Verhaltensmaße für die sexuelle Funktion verwendet werden, z.B. verringerte Libido, Anorgasmie oder Ejakulationsstörungen. Maße für die sexuelle Aktivität bei Tieren sind u.a. Bahnung oder Verlängerung der Peniserektion, Ejakulationsverhalten oder Häufigkeit des Paarungsverhaltens bei männlichen Ratten oder der Prozentsatz von rezeptivem Verhalten bei weiblichen Ratten [z.B.: S. Ahlenius und K. Larsson, Neurochem. Res., 1997, 22: 1065–1070; S. Ahlenius und K. Larsson, Psychopharmacology, 1998, 137: 374–382; J. Vega-Matuszczyk et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1998, 60: 527–532; J. M. Cantor et al., Psychopharmacology, 1999; 144: 355–362].

[0072] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, zeigten Wirkung auf verschiedene vorstehend erwähnte Maße.

[0073] Eine typische klinische Studie für sexuelle Dysfunktionen, einschließlich vorzeitiger Ejakulation, ist im Folgenden beschrieben.

[0074] Zwanzig (20) männliche Patienten im Alter von 18–45 Jahren, die an größerer depressiver Störung zusammen mit einer Anamnese von sexueller Dysfunktion unter Behandlung mit selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitor-Antidepressiva litten, werden für einen 4-wöchigen Zeitraum mit 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze behandelt. Die Untersuchung der sexuellen Funktion und der Zufriedenheit wird unter Verwendung einer Reihe von Fragen an jeden Patienten in wöchentlichen Abständen untersucht. (Bezugsquelle: A. Feiger et al., J. Clin. Psychiatry 1996, 57 (Suppl. 2): 53–62).

[0075] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen, wobei das pharmakologisch unbedenkliche Salz 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid ist.

[0076] Zusätzlich betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung aus 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff ent-

hält, zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen.

[0077] Somit stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen bereit, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze enthält.

[0078] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise analog zu anderen bekannten kommerziell erhältlichen Zubereitungen zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen, einschließlich vorzeitiger Ejakulation, (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin) verabreicht, vorzugsweise in Dosen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Einheitsdosis. Die tägliche Dosis liegt vorzugsweise zwischen etwa 5 und 100 mg/kg Körpergewicht für einen Zeitraum von mindestens etwa 3 Monaten, vorzugsweise für einen Zeitraum von mindestens etwa 6 Monaten. Die spezielle Dosis für jeden 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 Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. In einigen Fällen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen chronisch so lange verabreicht, wie der Patient sexuell aktiv bleibt. Die orale Verabreicherung ist bevorzugt, es können aber auch perorale Verabreicherungswege (z.B. intravenös oder transdermal) eingesetzt werden.

[0079] Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, dass 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin auch Wirksamkeit gegen Essstörungen, einschließlich Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, und/oder Fettsucht besitzt.

[0080] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie.

[0081] Ein typisches Tiermodell für Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie wird als Kumulative Nahrungsaufnahme nach H. C. Jackson, A. M. Needham, L. J. Hutchins, S. E. Mazurkiewicz, D. J. Heal, Br. J. Pharmacol., 1997, 121: 1758–1762 bezeichnet, das bei verschiedenen Spezies eingesetzt werden kann.

[0082] Gewöhnlich gewährt man Ratten oder Mäu-

sen freien Zugang zu Nahrung, und die Entwicklung des Körpergewichts mit der Zeit wird gemessen. Der Test kann sowohl bei gehungerten als auch nicht gehungerten Ratten oder Mäusen durchgeführt werden. Außerdem kann eine chronische oder akute Verabreichung einer Medikation untersucht werden.

[0083] 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid, das oral bis zu 360 mg/kg an 4 aufeinander folgenden Tagen an Ratten oder Mäuse mit freiem Zugang zu Nahrung verabreicht wird, führt zu einer verringerten Entwicklung des Körpergewichts bei höheren Dosen. Dagegen führen die niedrigeren Dosen bis zu 50 mg/kg zu einem erhöhten Körpergewicht. Eine verringerte Entwicklung des Körpergewichts wurde auch bei Hunden beobachtet. Somit sind unterschiedliche Wirkungen auf das Körpergewicht ersichtlich, was auf eine therapeutische Wirksamkeit entweder bei Fettsucht oder Anorexie je nach dem verwendeten Dosisbereich hindeutet.

[0084] Bekanntlich verringern Serotonin-Reuptake Inhibitoren, wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin oder Sibutramin (z.B. K. Inoue, N. Kiriike, Y. Fujisaki, M. Kurioka, S. Yamagami, *Physiol. Behav.* 1997, 61: 603–608; R. Ciccocioppo, I. Panocka, C. Polidori, C. T. Dourish, M. Massi *Psychopharmacology* 1997, 134: 55–63; H. C. Jackson, A. M. Needham, L. J. Hutchins, S. E. Mazurkiewicz, D. J. Heal, *Br. J. Pharmacol.*, 1997, 121: 1758–1762; S. Garattini, *Obes. Res.* 1995, 3 (Suppl. 4): 463S–470S) die Nahrungsaufnahme drastisch. Insbesondere die präsynaptischen 5-HT_{1A}-Eigenschaften von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze sind von Interesse, weil diese Rezeptoren an der Hemmung der Nahrungsaufnahme beteiligt sind und die Wirkungen von Serotonin-Reuptake Inhibitoren synergistisch hemmen (A. C. Trillat, I. Malagie, M. Mathe-Allainmat, M. C. Anmella, C. Jacquot, M. Langlois, A. M. Gardier, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 357: 179–84; D. L. Li, R. M. A. Simmons, S. Iyengar, *Brain Res.* 1998, 781: 119–26). Es wurde gefunden, dass ein kombinierter selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitor und 5-HT_{1A}-Rezeptor, wie 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, der beide Mechanismen beinhaltet, zu therapeutischen Vorteilen führt.

[0085] Eine typische klinische Studie von Anorexia nervosa ist im Folgenden beschrieben.

[0086] Zwanzig (20) weibliche Patienten im Alter von 18–40 Jahren, die an Anorexia nervosa, wie anhand von DSM-IV diagnostiziert, leiden, werden für einen 12-wöchigen Zeitraum entweder mit 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch

unbedenklichen Salze oder Placebo auf doppelblinde Weise behandelt. Die klinische Verbesserung wird durch Messungen des Gewichts, des Menstruationsstatus untersucht. Depressive Symptome werden unter Verwendung der Montgomery Asberg Depression Rating Skala nach S. A. Montgomery et al., *British Journal of Psychiatry*, 1979, 134: 382–389 untersucht.

[0087] Eine typische klinische Studie von Bulimia nervos ist im Folgenden beschrieben.

[0088] Zwanzig (20) weibliche Patienten im Alter von 18–40 Jahren, die an Bulimia nervosa, wie anhand von DSM-IV diagnostiziert, leiden, werden für einen 8-wöchigen Zeitraum entweder mit 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze oder Placebo auf doppelblinde Weise behandelt. Die klinische Verbesserung wird durch Vergleich der Häufigkeit von Essattacken und Brechepisoden und Messungen des Gewichts untersucht. Mit Bulimia nervosa zusammenhängende Symptome, wie Depression, werden unter Verwendung der Montgomery Asberg Depression Rating Skala nach S. A. Montgomery et al., *British Journal of Psychiatry*, 1979, 134: 382–389 untersucht.

[0089] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie, wobei das pharmakologisch unbedenkliche Salz 1-(4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin Hydrochlorid ist.

[0090] Zusätzlich betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung aus 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie.

[0091] Somit stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie bereit, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze enthält.

[0092] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise analog zu anderen bekannten kommerziell erhältlichen Zubereitungen zur Behandlung von Essstörungen und/oder Fettsucht und/oder Anorexie (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin) verabreicht, vorzugsweise in Dosen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Ein-

heitsdosis. Die tägliche Dosis liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden 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 Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Verabreicherung ist bevorzugt, es können aber auch perorale Verabreicherungswege (z.B. intravenös oder transdermal) eingesetzt werden.

[0093] Alle pharmazeutischen Zubereitungen, die zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, Demenz, substanzverwandten Erkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Anorexie verwendet werden, können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden.

[0094] Ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, die zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, Demenz, substanzverwandten Erkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Anorexie verwendet wird, ist dadurch gekennzeichnet, dass 1-(4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl)-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform umgewandelt wird.

[0095] Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder einem seiner biologisch verträglichen Salze nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglycole, Polyethylenglycole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung insbesondere Suppositorien, zur parenteralen Anwendung insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, zur topischen Anwendung Transdermalpflaster, Salben, Cremes oder Puder. 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin und/oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze kann auch lyophilisiert, und die erhaltenen Lyophilisate können z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. 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 weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

[0096] Falls erwünscht, können die Zubereitungen so gestaltet werden, dass eine langsame Freisetzung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner biologisch verträglichen Salze erhalten wird.

[0097] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Produkte:

Beispiel A: Glasfläschchen

[0098] Eine Lösung von 100 g 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Glasfläschchen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Glasfläschchen enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

[0099] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

[0100] Man bereitet eine Lösung aus 1 g 1-(4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl)-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

[0101] Man mischt 500 mg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze mit 99,5 g Petrolatum unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0102] Ein Gemisch von 1 kg 1-[4-(5-Cyanin-

dol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, 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.

Beispiel F: Dragees

[0103] Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

[0104] 2 kg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel H: Ampullen

[0105] Eine Lösung von 1 kg 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

[0106] Man löst 14 g 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Untergruppen-Angststörungen, die aus den Untergruppen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Störungen aus dem Spektrum der Zwangsstörungen, soziale Phobie, posttraumatische Stressstörung, akute Stressindikation und/oder generalisierte Angststörung ausgewählt sind.

2. Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

Demenz.

3. Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von substanzbedingten Störungen, wobei die Substanzen aus der Gruppe Alkohol, Amphetamin, Cannabis, Kokain, Halluzinogen, Opioid, Phencyclidin, Nikotin und/oder Tabak ausgewählt sind.

4. Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung sexueller Dysfunktionen.

5. Verwendung von 1-[4-(5-Cyanindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin oder einem physiologisch unbedenklichen Salz davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Essstörungen, Anorexie oder Fettsucht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen