



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004105844/15**, **10.07.2002**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.07.2002

(30) Конвенционный приоритет:
26.07.2001 EP 01118097.3

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2005**

(45) Опубликовано: **27.04.2007 Бюл. № 12**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Entrez PubMed: Bonifati V. et al. Buspirone in levodopa-induced dyskinesias. Clin Neuropharmacol. 1994 Feb; 17(1): 73-82 [on line] PMID: 8149361 [найдено 26.04.2006]. НЕВРОЛОГИЯ./Под ред. Самуэльса. - М.: Практика, 1997, с.470-505. Грэхам-Смит Д.Г. и др. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. - М.: Медицина, 2000, (см. прод.)**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
26.02.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/07660 (10.07.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/009835 (06.02.2003)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, Малый Златоустинский пер.,
10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
Н.В.Кузенковой**

(72) Автор(ы):
**БАРТОШИК Герд (DE),
РУСС Германн (DE),
ЗЕЙФРИД Кристоф (DE),
ВЕБЕР Франк (DE)**

(73) Патентообладатель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(54) НОВОЕ ПРИМЕНЕНИЕ 2-[5-(4-ФТОРФЕНИЛ)-3-ПИРИДИЛМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ]-ХРОМАНА И ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Реферат:
Предложено применение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или их соли для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, в частности лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов; применение (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметил-аминометил]-хромана с

антипаркинсоническим препаратом для изготовления комбинированного лекарственного средства; фармацевтическая композиция для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств и набор с тем же назначением. Выявлена способность указанных соединений предотвращать каталепсию, вызванную обычными антидопаминергическими препаратами. Они являются сильными агонистами 5-HT_{1A} рецептора в сочетании с антагонизмом к допаминному D₂ рецептору и взаимодействуют с D₃ рецептором,

что обеспечивает положительные эффекты на дискинезии. 4 н. и 22 з.п. ф-лы.
экстрапирамидную систему при лечении

(56) (продолжение):

с.25, 136-137. RU 96117381 А, 10.12.1998. US 5767132 А, 16.06.1998. US 5756521 А, 26.05.1998. US 6235774 В1, 22.05.2001. EP 707007 А1, 16.12.1999. ТЮКАВКИНА Н.А. и др. Биоорганическая химия. - М.: Медицина, 1991, с.86.

R U 2 2 9 7 8 3 3 C 2

R U 2 2 9 7 8 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/4433 (2006.01)*A61K 31/445* (2006.01)*A61K 31/535* (2006.01)*A61P 25/14* (2006.01)*A61P 25/16* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004105844/15, 10.07.2002**(24) Effective date for property rights: **10.07.2002**(30) Priority:
26.07.2001 EP 01118097.3(43) Application published: **10.05.2005**(45) Date of publication: **27.04.2007 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **26.02.2004**(86) PCT application:
EP 02/07660 (10.07.2002)(87) PCT publication:
WO 03/009835 (06.02.2003)Mail address:
**101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
N.V.Kuzenkovej**(72) Inventor(s):
**BARTOSHik Gerd (DE),
RUSS Germann (DE),
ZEJFRID Kristof (DE),
VEBER Frank (DE)**(73) Proprietor(s):
MERK PATENT GMBKh (DE)(54) **NOVEL USING 2-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL]-CHROMAN AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes using the compound (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman or (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman or their salts for preparing a medicinal agent. This agent is used in treatment of extrapyramidal motor disorders, in particular, in treatment of unfavorable effects of anti-parkinsonic preparations and using (S)-(+)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman in combination with an anti-parkinsonic preparation for preparing the combined medicinal

agent. Also, invention relates to a pharmaceutical composition for treatment of extrapyramidal disorders and a set of the same designation. Proposed compounds are able to prevent catalepsy caused by usual anti-dopaminergic preparations and they are strong agonists of 5-HT_{1A}-receptors in combination with antagonism to dopamine D₂-receptors and interaction with D₃-receptors that provides positive effects on extrapyramidal system in treatment of dyskinesia.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

26 cl, 10 ex

Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения

5 экстрапирамидных двигательных расстройств и/или для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при экстрапирамидных двигательных расстройствах и/или для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных симптомов (EPS), вызванных нейролептиками.

2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман, (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически приемлемые соли (US 5767132, колонка 9, строки 6-32) и способ (US 5767132, Примеры 1, 5 и 19), которым он/они могут быть получены, известны из Патента США US 5767132. Соединения, на которые здесь ссылаются, описаны в данном патенте как комбинированный селективный антагонист допамин D2 рецептора и агонист 5-HT_{1A} рецептора. Таким образом, раскрыто применение 15 2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана и его физиологически приемлемых солей присоединения кислоты и применение его энантиомера (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана и его физиологически приемлемых солей присоединения кислоты для изготовления лекарственного средства для профилактики и контроля последствий ишемического инсульта (apoplexia cerebri), такого как апоплектический удар и ишемия головного мозга, для профилактики и контроля церебральных расстройств, например мигрени, в особенности в гериатрии в некотором смысле подобно определенным алкалоидам спорыньи, лечения беспокойства, напряжения и депрессивных состояний, сексуальных расстройств, вызванных центральной нервной системой, для лечения нарушений сна или поглощения пищи или для лечения психоза (шизофрении).

Кроме того, они являются подходящими для устранения когнитивных недостаточностей для улучшения способностей к обучению и памяти и для лечения болезни Альцгеймера. Более того, они могут использоваться для лечения побочных эффектов при лечении гипертензии, в эндокринологии и гинекологии, например, для лечения акромегалии, гипогенитализма, вторичной аменореи, предменструального синдрома или нежелательной послеродовой лактации.

Целью настоящего изобретения является обеспечение новых применений для (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана, (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана и их физиологически приемлемых солей.

35 Было найдено, что (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли также имеют терапевтическую активность против экстрапирамидных двигательных расстройств, таких как идиопатическая болезнь Паркинсона, синдромы Паркинсона, дискинетический, хореатический, или дистонический синдромы, тремор, синдром Жиля де ла Туретта, дрожательный паралич, миоклонус, синдром "усталых ног" или болезнь Уилсона, так же как экстрапирамидные двигательные нарушения [синоним экстрапирамидных симптомов (EPS)], вызванные нейролептиками.

Кроме того, было найдено, что (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли имеют терапевтическую активность против неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при экстрапирамидных двигательных расстройствах, в частности против допаминомиметических неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона или синдромах Паркинсона.

Более того, было найдено, что (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-

[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли показывают чрезвычайно низкую способность вызывать экстрапирамидные побочные эффекты. Экстрапирамидные двигательные побочные эффекты, например, у грызунов измеряют способностью лекарства вызывать каталепсию. Каталепсия определяется как

5 состояние, при котором животное продолжает оставаться в ненормальном (нефизиологическом 'неудобном') положении в течение долгого времени (например: M.E. Stanley и S.D. Click, *Neuropharmacology*, 1996; 15: 393-394; C.J.E. Niemegeers и P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216). Например, если задняя лапка крысы расположена на приподнятом уровне, например, платформе, поднятой на 3 см выше базового уровня,

10 нормальная крыса немедленно отдернет заднюю лапку с платформы на базовый уровень. Каталептическая крыса остается в этом неприродном положении даже в течение нескольких минут.

Хотя (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-

15 пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли имеют допамин антагонистический механизм действия, который, как известно, вызывает экстрапирамидные двигательные побочные эффекты (C.J.E. Niemegeers и P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216), неожиданно (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-

20 пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли не вызывают какой-либо каталепсии у крыс при дозах выше, чем в 500 раз по сравнению с дозами, эффективными у животных моделей, показывающих указанные выше терапевтические индикации.

Даже более неожиданно, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-

25 хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли вместе с тем являются способными предотвращать каталепсию, вызванную обычными антидопаминергическими препаратами, и даже аннулируют уже существующую каталепсию, вызванную обычными антидопаминергическими препаратами, такими как

30 галоперидол; дозы для этого антикаталептического эффекта находятся в том же интервале доз, который показан эффективным у животных моделей, показывающих указанные выше терапевтические индикации.

Положительные эффекты на экстрапирамидную двигательную систему ранее описаны для других препаратов с 5-НТ_{1А} агонистическим действием. Буспирон, например, который

35 является анксиолитическим препаратом по природе, показывает средние антидискинетические свойства у пациентов с запущенной формой болезни Паркинсона (B. Kleedorfer и др., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati и др., *Clin Newopharmacol*, 1994, 17: 73-82). Основным механизмом действия, очевидно, проходит через стимуляцию 5-НТ_{1А} рецепторов шов негрального (raphe nigral) и шов

40 стриарного (raphe striatal) путей. В отличие от буспилона (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически приемлемые соли являются более сильными агонистами на 5-НТ_{1А} рецептор (IC₅₀ буспилона: 30 нмоль/л).

Кроме того, (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемые соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-

45 пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически приемлемые соли показывают D₂ антагонизм при повышенных дозах, что представляет дополнительное преимущество в сравнении с обычными 5-НТ_{1А} агонистами, такими как буспирон. С одной

50 стороны, D₂ антагонизм снижает риск психотических реакций, вызванных стимуляцией рецепторов серотонина, и с другой стороны, косвенно подчеркивает D₁ свойства со-применяемого неселективного D₁/D₂ агониста 1-допа. Более селективная стимуляция D₁ рецепторов, как известно, является полезной для лечения дискинезий при болезни

Паркинсона (P.J. Blanchet и др., J Neural Transm, 1995, 45 (Допл.): 103-112). Поэтому как 5-HT_{1A} агонистические, так и D₂ антагонистические свойства (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или физиологически приемлемых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или их физиологически приемлемых солей вносят вклад в положительные эффекты на экстрапирамидную двигательную систему.

Фармакологический профиль (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или физиологически приемлемых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или физиологически приемлемых солей, кроме того, характеризуется высокой аффинностью к допамин D₃ рецептору. Рецептор D₃, очевидно, вовлекается в патогенез дискинезий. Таким образом, корреляция между генетическим полиморфизмом допамин D₃ рецептора и тенденцией к развитию поздней дискинезий была недавно представлена (Segmann и др. 1999, Mol-Psychiatry 4:247). Дополнительно, очевидно, существует повышенная плотность допамин D₃ рецепторов у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, с 1-допа-вызванной дискинезией. Поэтому взаимодействие (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или физиологически приемлемых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или физиологически приемлемых солей с допамин D₃ рецептором является дополнительным важным механизмом, ведущим к положительным эффектам на экстрапирамидную систему, в особенности при лечении дискинезии.

Атипичский нейролептик клозапин (clozapine) относительно экстрапирамидных эффектов - но не относительно структуры или побочных эффектов - является сравнимым с (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или физиологически приемлемыми солями и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или физиологически приемлемыми солями особенно в рамках антикаталептических свойств. Недавние изучения свидетельствуют, что клозапин улучшает дискинезии в болезни Паркинсона (F. Perelli и др., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak и др., Lancet, 1999, 353: 2041-2041). Кроме того, клозапин, как известно, имеет ряд других положительных эффектов на экстрапирамидные двигательные расстройства, такие как в поздней дискинезии, треморе, болезни Гентингтона, синдроме Туретта, акатизии и допаминомиметических психозах (C.Pfeiffer и M. L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053). (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемые соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемые соли улучшают эти виды двигательных расстройств даже без риска пагубных побочных эффектов клозапина, таких как агранулоцитоз и острый нефрит (J. Alvir и др., N Eng J Med, 1993, 329: 162-167; T. J. Elias и др., Lancet, 1999, 354: 1180-1181).

Поэтому настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемых солей для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств.

Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид. Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(-)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому настоящее изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, в котором фармакологически приемлемой солью является

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому настоящее изобретение касается применения для изготовления лекарственного

средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, в котором фармакологически приемлемой солью является

(S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Дополнительно настоящее изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из их биосовместимых солей вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически приемлемые соли, полезные для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, в особенности для лечения идиопатической болезни Паркинсона, синдромов Паркинсона, дискинетических, хорейатических или дистонических синдромов, экстрапирамидных двигательных неблагоприятных эффектов нейролептиков, тремора, синдрома Жилия де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома "усталых ног" или болезни Уилсона и/или полезные для лечения неблагоприятных эффектов при идиопатической болезни Паркинсона или синдромах Паркинсона, включая лекарственные композиции, как указано ниже, предпочтительно применяют в дозах от 0,1 до 100 мг, предпочтительно между приблизительно 1 и 20 мг. Композиция может применяться один или больше раз в день, например 2, 3 или 4 раза ежедневно. Определенная доза для каждого пациента зависит от всех видов факторов, например эффективности определенного используемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени и способа применения, скорости экскреции, фармацевтической комбинации веществ и серьезности специфического расстройства, к которому относится терапия. Пероральное применение предпочтительно, но также может использоваться парентеральный путь применения (например, внутривенный или чрескожный).

Антипаркинсоническими препаратами являются обычные лекарства, такие как 1-допа (levodopa) и 1-допа в сочетании с бенсеразидом (benserazide) или карбидопой, агонистами допамина, такими как бромокриптин, апоморфин, каберголин (cabergoline), прамипексол (pramipexol), ропинирол (ropinirol), перголид (pergolide), дигидро- α -эргокриптин или лижурид (liswide) плюс все лекарства, действующие через стимуляцию допамин рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон (entacapone) или толкапон (tolcapone), ингибиторы моноамин оксидазы (MAO), такие как селегилин (selegiline) и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин (budipine).

Неблагоприятными эффектами указанных антипаркинсонических препаратов являются все виды дискинезий, такие как хорейческая, дистоническая, баллистическая и миоклоническая дискинезия, также как двигательные (ответные) колебания или психотические состояния.

Поэтому настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона.

Лечение неблагоприятных эффектов обычных антипаркинсонических препаратов, как описано выше, определяют на разновидности животной модели паркинсонической супонголюсы обезьяны в соответствии с P.J. Blanchet и др., Exp. Neurology 1998; 153: 214-222. Обезьян делают больными паркинсонизмом путем многократных инъекций 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP). Обезьян, больных паркинсонизмом, постоянно лечат стандартной 1-допа терапией в соответствии с P.J. Blanchet и др., Mov. Disord., 1998; 13: 798-802. Длительное лечение препаратом 1-допа вызывает

экстрапирамидные двигательные побочные эффекты и психотические состояния, которые определяются как качественно, так и количественно, с помощью Шкалы Аномальных Непроизвольных Движений (P.J. Blanchet и др., Mov. Disord. 1998; 13: 798-802) для различных частей тела (лицо, шея, туловище, каждая конечность) и оценивая

5 психотические состояния, наблюдая за вниманием обезьян, реакционной способностью и подвижностью обезьян. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман полностью уменьшили хорееформные дискинезии и дистонические дискинезии, так же как психотические состояния.

10 Типичное изучение для исследования эффективности соединений в соответствии с изобретением для неблагоприятных эффектов в болезни Паркинсона описано следующим образом. 40 пациентов любого пола с запущенной формой идиопатической болезни Паркинсона, осложненной дискинезией "пиковой дозы", принимают участие в двойном слепом перекрестном исследовании. Основным критерием включения является Хена и Яра
15 стадия $\geq 2,5$ (лит.: Hoehn H.M. и др. Neurology 1967; 17: 427-442), в возрасте 40-75 лет, симптомная продолжительность по крайней мере 5 лет и продолжительность лечения препаратом 1-допа по крайней мере 3 года.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или плацебо
20 принимают как "добавление" к обычному лечению болезни Паркинсона, которое поддерживают неизменным в течение всего исследования. Дозу слепого лечения титруют в течение 3-недельного периода в интервале от 2,5 до 10 мг два раза в день. Затем лечение поддерживается постоянным в течение 1 недели. Перед началом титрования и в конце периода лечения провокационную дозу 1-допа выполняют в соответствии с P. Damier
25 и др. (Movement Disord, 1999, 14 (Доп.1), 54-59), используя видеозапись. Основной результирующей единицей протокола является усредненная оценка дискинезии в течение первого часа в "on" состоянии после провокационной дозы 1-допа. Поэтому исследователь каждую минуту оценивает тяжесть дискинезии (0=отсутствует, 4=сильные блокирующие
30 произвольные движения) от 0 до 4 в семи частях тела (верхние и нижние конечности, лицо, туловище, шея). После двухнедельного периода вымывания две ветки изучения пересекают и протокол повторяют. Статистический анализ усредненной оценки дискинезии демонстрирует значительное клиническое улучшение при лечении (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом.

35 Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид. Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

40 Поэтому настоящее изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

45 Кроме того, настоящее изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его биосовместимых солей или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его биосовместимых солей вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или
50 полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона.

Более того, настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-

фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его биосовместимых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его биосовместимых солей для изготовления лекарственного средства для лечения идиопатической болезни Паркинсона.

- 5 Типичной животной моделью для идиопатической болезни Паркинсона является Паркинсоническая супномолгус обезьяна в соответствии с P.J. Blanchet и др., Exp.Neurology 1998; 153: 214-222. Обезьян делают больными паркинсонизмом путем многократных инъекций 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP). Паркинсонические симптомы качественно оценивают путем применения Шкалы
- 10 Инвалидности Университета Лавалья (B. Gomez-Mancilla и др., 1993; Mov. Disord. 8: 144-150), измеряя следующие симптомы: осанка, подвижность, самоподъем, походка, держание пищи, произношение слов, приведение надлежащего вида, социальное взаимодействие. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман снизили все симптомы болезни
- 15 Паркинсона и повысили общую активность,

Типичное изучение для исследования эффективности соединений в соответствии с изобретением в лечении идиопатической болезни Паркинсона описано следующим образом. 180 пациентов любого пола с идиопатической болезнью Паркинсона принимают участие в двойном слепом исследовании. Основным критерием включения является стадия Хена и

20 Яра $\geq 2,0$ (Hoehn H.M. и др. Neurology 1967; 17: 427-442) в возрасте 50-80 лет, симптомная продолжительность по крайней мере 5 лет.

- (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман, или плацебо принимают как "добавление" к обычному лечению болезни Паркинсона, которое поддерживают
- 25 неизменным в течение всего исследования. Дозу слепого лечения титруют в течение 4-недельного периода в интервале от 2,5 до 10 мг два раза в день. Затем лечение поддерживается постоянным в течение 1 недели. Перед началом титрования, в конце периода лечения и через 2 недели после окончания периода титрования выполняют оценивание у каждого пациента, используя Унифицированную Оценочную Шкалу Болезни
- 30 Паркинсона (UPDRS часть от I до V в соответствии с S. Fahn и др., в: Recent developments in Parkinson's disease, том 2, MacMillan health information 1987, 153-163). Это позволяет одновременно определять положительный эффект (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его биосовместимых солей или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из
- 35 его биосовместимых солей, в частности (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорида или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорида, на общую двигательную функцию, на дистонию, двигательные колебания и на психоз. Более того, эффективность лечения тремора показана посредством UPDRS. Статистический анализ оценки UPDRS
- 40 демонстрирует значительное клиническое улучшение при лечении (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметил-аминометил]-хроман гидрохлоридом или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом.

Поэтому настоящее изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения идиопатической болезни Паркинсона, в котором физиологически

45 приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

- Кроме того, настоящее изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-
- 50 фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его биосовместимых солей или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его биосовместимых солей вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения идиопатической

болезни Паркинсона.

Ограничивающим фактором лечения болезни Паркинсона с помощью 1-допа и/или агонистов допамина является частое появление психозов или дискинезии и других двигательных колебаний.

5 Было найдено, что (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль усиливают антипаркинсонический эффект антипаркинсонических препаратов, как описано выше, не вызывая экстрапирамидных побочных эффектов.

10 Поэтому добавительная терапия (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью и/или терапия (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью, в особенности их гидрохлоридами, теперь открыла
15 возможность повышать дозы 1-допа и/или агонистов допамина и/или всех других антипаркинсонических препаратов, как описано выше, для того чтобы нейтрализовать периоды недостаточной подвижности ("off" фазы), не провоцируя указанных выше побочных эффектов. Это представляет собой абсолютно новый подход в лечении болезни Паркинсона, что ведет к значительному улучшению состояния пациентов.

20 Таким образом, изобретение касается фармацевтической композиции, включающей в качестве активного вещества: (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль, и (ii) по крайней мере один антипаркинсонический препарат в комбинации с одним или больше фармацевтически приемлемыми наполнителями.

25 Особенно изобретение касается фармацевтической композиции, включающей в качестве активного вещества (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, и (ii) 1-допа или 1-допа вместе с бенсеразидом или карбидопой в комбинации с одним или больше фармацевтически приемлемыми наполнителями.

30 Таким образом, соотношения соответствующих количеств (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его физиологически приемлемых солей и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его физиологически приемлемых солей и обычного антипаркинсонического препарата
35 изменяются в значениях. Предпочтительно весовое соотношение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его биосовместимых солей или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его физиологически приемлемых солей к обычному антипаркинсоническому препарату изменяется от 1:1 до 1:100, предпочтительно от 1:10 до 1:90 и более предпочтительно от 1:40 до 1:60.

40 Другой целью настоящего изобретения является, кроме того, применение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его физиологически приемлемых солей или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или одной из его физиологически приемлемых солей в комбинации с по крайней мере одним антипаркинсоническим препаратом для получения лекарственной комбинации,
45 предназначенной увеличить антипаркинсонический эффект указанных антипаркинсонических препаратов.

В соответствии с изобретением термин "лекарственная комбинация", как подразумевается, относится или к фармацевтической композиции, как определено выше, в которой два активных вещества или соединения являются основными компонентами одной
50 и той же композиции, или к набору, включающему две отдельных композиции, первая из которых включает (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его физиологически приемлемых солей в качестве единственного активного вещества, и вторая из которых включает, по крайней мере, один антипаркинсонический

препарат в качестве активного соединения.

В соответствии с изобретением термин "лекарственная комбинация", как подразумевается, относится или к фармацевтической композиции, как определено выше, в которой два активных вещества или соединения являются основными компонентами одной и той же композиции, или к набору, включающему две отдельных композиции, первая из которых включает (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или одну из его физиологически приемлемых солей в качестве единственного активного вещества, и вторая из которых включает, по крайней мере, один антипаркинсонический препарат в качестве активного соединения.

Когда лекарственная комбинация представлена в виде набора, прием двух композиций, составляющих данный набор, хотя они выполнены отдельно, происходит одновременно для комбинированной терапии. Предпочтительным является применение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана в виде гидрохлорида.

Кроме того, неблагоприятные эффекты антипаркинсонических препаратов, как описано выше, известны в особенности при синдромах Паркинсона.

Синдромы Паркинсона представляют собой, например, мультиплярные системные атрофии (MSA), синдром Стила-Ричардсона-Олыпевского (=синдром прогрессирующего супрануклеарного паралича), корково-базальную дегенерацию, оливопонтocerebellарную атрофию или хроническую идиопатическую гипотензию (Shy Drager syndrome).

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или физиологически приемлемая соль и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль являются полезными для лечения синдромов Паркинсона, в особенности мультиплярных системных атрофий.

Поэтому настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов при синдромах Паркинсона.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения синдромов Паркинсона.

Типичной животной моделью является резерпинизированная крыса или мышь (например, M.S. Starr и B.S. Starr, J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; M. Gossel и др., J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. Hughes и др., Mov. Disord., 1998; 13: 228-233). Резерпин является сильным поглотителем моноаминов и приводит к почти полной акинезии у обоих видов. В течение 24 часов после применения пройденное расстояние и активность во времени равны почти нулю при измерении на обычной измерителе активности.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль дозозависимо снизили акинезию, то есть восстановили пройденное расстояние и активность во времени приблизительно до уровня нормального животного.

Другой более современной животной моделью является подход стриатонигральной дегенерации у крысы в соответствии с G.K. Wenning и др., J. Neural Transm. Suppl., 1999; 55: 103-113. Крысы получают одностороннюю инъекцию 6-гидроксидопамина в левый медиальный пучок переднего мозга, которая сопровождается инъекцией хинолиновой кислоты в ипсилатеральный стриатум, вызывая стриатонигральную дегенерацию. Дегенерация приводит к обращенному поведению к провокационной дозе допаминомиметических средств, таких как апоморфин или амфетамин. Обращенное

поведение измеряют с помощью автоматизированного записывающего устройства. Обращенное поведение, вызванное апоморфином или амфетамином, дозозависимо противодействуется (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью.

Мультипллярная системная атрофия (MSA) обусловлена обширной нейродегенерацией в экстрапирамидной и автономной нервной системе, которая приводит к акинетическому паркинсоническому синдрому с вегетативными расстройствами. В отличие от идиопатической болезни Паркинсона плотность центральных допаминовых рецепторов заметно снижается, и поэтому MSA пациенты слабо реагируют на допаминергические препараты. Так как (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль действуют преимущественно через рецепторы серотонина на экстрапирамидную систему, они способны улучшать двигательную характеристику в ней в отличие от большинства нелеченых пациентов.

Типичное изучение для исследования эффективности соединений в соответствии с изобретением у MSA пациентов включает 30 пациентов любого пола с симптомной продолжительностью по крайней мере 5 лет и значительным снижением центральных допаминовых рецепторов на сканограмме позитронного эмиссионного томографа (PET). Модель изучения подобна той, которая описана выше для болезни Паркинсона.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или плацебо титруют как "добавление" к обычному лечению (интервал доз от 2,5 до 20 мг два раза в день). Перед началом титрования и в конце периода лечения полную UPDRS оценку проводят у каждого пациента (первичное измерение исхода). После 2-недельного периода вымывания две ветки изучения пересекают и протокол повторяют. Статистический анализ UPDRS демонстрирует значительное клиническое улучшение при лечении (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при синдромах Паркинсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при синдромах Паркинсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при синдромах Паркинсона.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения синдромов Паркинсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид. Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения синдромов Паркинсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-

пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения синдромов Паркинсона.

5 Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли и/или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения дискинетических и/или хорееатических синдромов.

10 Дискинетические и/или хорееатические синдромы представляют собой, например, болезнь Гентингтона, ревматическую хореею или хореею беременности.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль являются в
15 особенности полезными для лечения болезни Гентингтона.

Типичной животной моделью является системная модель 3-нитропропионовой кислоты (3-NP) на крысах в соответствии с C.V. Borlongan и др., Brain Res., 1995; 697: 254-257. Крысам делают инъекции селективного стриарного нейротоксина 3-NP
внутрибрюшинно каждый четвертый день (C.V. Borlongan и др., Brain Res. Protocols,
20 1997; 1: 253-257). После двух инъекций 3-NP крысы показывают ночную гиперактивность, отображающую симптомы ранней болезни Гентингтона, тогда как крысы, обработанные четырьмя инъекциями 3-NP, показывают ночную акинезию (гипоактивность), отображающую симптомы поздней болезни Гентингтона. Ночную активность автоматически измеряют в обычных клетках активности с помощью инфракрасных лучей. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая
25 соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль снижают как ночную гиперактивность, так и ночную акинезию.

Типичное изучение для исследования эффективности соединений, в соответствии с
30 изобретением, для хорееи, произвольного двигательного действия, и функциональной нетрудоспособности у пациентов с болезнью Гентингтона включает 32 генетически диагностированных пациента. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или плацебо принимаются как "добавление" к обычному лечению, которое
35 поддерживают неизменным в течение всего исследования. Дозу слепого лечения титруют в течение 3-недельного периода в интервале от 2,5 до 20 мг два раза в день. Затем лечение поддерживается постоянным в течение 1 недели. Оценку выполняют неделей раньше и в последний день изучения. Хореею оценивают, используя Шкалу Аномальных Непроизвольных Движений (AIMS, W. Guy, в: ECDEU assessment manual. Rockville MD: US
40 dept. of health, education and welfare, 1976: 534-537), Унифицированную Оценочную Шкалу Болезни Гентингтона (UHDRS, Huntington study group, 1996, Movement Disord, 11:136-42) и оценку видеозаписей. Произвольное двигательное действие оценивают, используя UHDRS двигательную шкалу. Пациенты и их партнеры заполнили анкету относительно функциональной нетрудоспособности. Статистический анализ демонстрирует значительное
45 улучшение произвольного и непроизвольного двигательного действия у пациентов, страдающих болезнью Гентингтона, при лечении (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью.

50 Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства

для лечения дискинетических и/или хорееатических синдромов, в особенности для лечения болезни Гентингтона, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения дискинетических и/или хорееатических синдромов, в особенности для лечения болезни Гентингтона, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения дискинетических и/или хорееатических синдромов.

Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения дистонических синдромов.

Дистоническими синдромами являются, например, спастическая кривошея, писчая судорога, блефароспазм, синдром Мейгса или допачувствительная дистония. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль являются в особенности полезными для лечения спастической кривошеи и/или блефароспазма.

Типичной животной моделью является мутантный дистонический хомяк в соответствии с A. Richter и W. Loscher, Prog. Neurobiol. 1998; 54: 633-677. У этих генетически дистонических хомяков дистонические приступы вызываются, когда берут животное из постоянной клетки и ставят его на балансир. Дистонический синдром состоит из последовательности аномальных движений, и серьезность единичных симптомов оценивают с помощью системы количественных показателей.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль дозозависимо снижает серьезность дистонических симптомов.

Для демонстрации эффективности соединений в соответствии с изобретением при дистонических синдромах двойное слепое плацебоконтролируемое исследование выполняют на пациентах с цервикальной дистонией (спастическая кривошея), которые не переносят инъекцию ботулинического токсина. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид титруют, как описано, выше в интервале от 2,5 до 20 мг два раза в день. Западную Оценочную Шкалу Спастической Кривошеи Торонто (TWSTRS, C.L. Cornelia и др., 1997, Movement Disord, 12: 570-575) используют в качестве первичного измерения исхода. Значительное улучшение в TWSTRS оценках замечено для пациентов, которых лечили (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью.

Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман

гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения дистонических синдромов, в особенности спастической кривошеи и/или блефароспазмы, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения дистонических синдромов, в особенности спастической кривошеи и/или блефароспазмы, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения дистонических синдромов.

Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных симптомов, вызванных нейролептиками.

Экстрапирамидными двигательными нарушениями, вызванными нейролептиками, являются, например, ранняя дискинезия, дистония, акатизия, паркинсоноид (parkinsonoid), в особенности брадикинезия, или поздняя дискинезия.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль являются полезными особенно для лечения акатизии и/или поздней дискинезии и/или паркинсоноида.

Типичной животной моделью является вызванная нейролептиками мышечная ригидность у крыс в соответствии с S. Wolfarth и др., Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212. Крысам делают инъекцию провокационной дозы обычного нейролептического средства галоперидола, которая увеличивает мышечный тонус. Мышечный тонус электромеханически измеряют как сопротивляемость к пассивному сгибанию и разгибанию задней конечности. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль снижают мышечный тонус, увеличенный галоперидолом.

Другой типичной животной моделью является сенсibilизированная нейролептиками обезьяна в соответствии с D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; 124: 134-140. Обезьяны, неоднократно получившие инъекции обычных нейролептиков, являются высокочувствительными к последующей провокационной дозе нейролептиков препаратов. После введения провокационной дозы обезьяны немедленно показывают

экстрапирамидные двигательные побочные эффекты, такие как дистония, дискинезии, акатизия, и брадикинезия, которые оценивают с помощью системы количественных показателей. Обычный нейролептикий препарат галоперидол дают в качестве провокационной пробы. Когда происходят упомянутые выше экстрапирамидные двигательные побочные эффекты, то применяют (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль; (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман дозозависимо снижают

экстрапирамидные двигательные побочные эффекты.

Поздняя дискинезия является частым неблагоприятным эффектом длительного лечения нейролептиками. Типичное изучение для исследования эффективности соединений в соответствии с изобретением при поздней дискинезии описано следующим образом. В исследовании приняли участие 32 шизофреничных (DSM-III-R) пациента, находящихся на стационаре, в возрасте 25-60 лет, на продолжительном постоянном антипсихотическом лечении (продолжительность, по крайней мере, 5 лет). (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или (8)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид, или плацебо принимаются как "добавление" к антипсихотическому лечению, которое поддерживают неизменным в течение всего исследования. Дозу слепого лечения титруют в течение 3-недельного периода в интервале от 2,5 до 20 мг два раза в день. Затем лечение поддерживается при условиях двойного слепого исследования в течение 2 недель. После 2-недельного периода вымывания тестируемые препараты пересекают. Оценки поздней дискинезии с помощью шкалы аномальных произвольных движений (AIMS, см. выше) и паркинсонических экстрапирамидных побочных эффектов (UPDRS, см. выше) выполняются предварительно и после курса лечения. AIMS оценки в течение лечения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлоридом являются значительно ниже, чем в течение плацебо периода.

Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных симптомов, вызванных нейролептиками, в особенности акатизии и/или поздней дискинезии, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных симптомов, вызванных нейролептиками, в особенности акатизии и/или поздней дискинезии, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения экстрапирамидных симптомов, вызванных нейролептиками.

Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения тремора.

Тремор включает все виды треморов, такие как эссенциальный тремор, активированный физиологический тремор, мозжечковое дрожание, ортостатический тремор или тремор, вызванный лекарствами.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль являются особенно полезными для лечения эссенциального тремора и/или тремора, вызванного лекарствами.

Типичные животные модели используют или генетически мутантных животных или являются моделями, где тремор вызывает фармакологический агент (для обзора: H. Wilms и др., *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557-571).

5 Типичными генетическими моделями на мутантных животных являются синдром Кампуса (Campus) у Pietrain свиньи в соответствии с A. Richter и др. (*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205-213) или Weaver мутантной мыши в соответствии с J.R. Simon и B. Ghetti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183-189). В модели синдрома Кампуса эти мутантные свиньи показывают тремор высокой частоты при стоянии и при передвижении, но не во время
10 лежания в состоянии покоя. Оценку тремора проводят с помощью акселерометрической записи. У Weaver мутантной мыши дегенеративная мозжечковая атрофия найдена во взаимосвязи с тремором, нестабильностью походки и потерей равновесия после нескольких шагов. Нестабильность походки и потеря равновесия приводит к драматически уменьшенной двигательной активности, которую измеряют пройденным расстоянием и
15 потраченным временем при ходьбе в обычных клетках активности.

(R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль улучшает синдром Кампуса у Pietrain свиньи, то есть уменьшает инвалидизирующий тремор при
20 стоянии и при передвижении, и увеличивает двигательную активность у Weaver мутантной мыши.

Типичной животной моделью для треморов, вызванных лекарствами, является оксотреморин-вызванный тремор (например, H. Hallberg и O. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407-13; J.G. Clement и W.R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*, 1989; 22: 25-36). Оксотреморин вызывает тремор, который измеряют с помощью оценочной шкалы.
25 (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль ингибируют оксотреморин-вызванные треморы.

Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.
30

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения треморов, в особенности эссенциальных треморов и/или треморов, вызванных лекарствами, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.
35

Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения треморов, в особенности эссенциальных треморов и/или треморов, вызванных лекарствами, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.
40

Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения тремора.
45

Настоящее изобретение касается применения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, выбранных из группы, состоящей из
50

синдрома Жилия де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома "усталых ног" и болезни Уилсона.

Типичной животной моделью для миоклонуса является миоклонус, вызванный острым гипоксическим приступом в соответствии с D.D. Truong и др., Mov. Dsiord., 1994; 9:

5 201-206. В этой модели постгипоксического миоклонуса крыс подвергают остановке сердца в течение 8 минут и после этого оживляют. Миоклонические судорожные движения происходят спонтанно, но могут быть вызваны слуховой стимуляцией, также, ухудшаясь в последующие дни после остановки сердца. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль дозозависимо снижают число спонтанных и вызываемых слуховой стимуляцией миоклонических судорожных движений.

15 Предпочтительной солью (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, выбранных из группы, состоящей из синдрома Жилия де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома "усталых ног" и болезни Уилсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

Предпочтительной солью (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

25 Поэтому изобретение касается применения для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, выбранных из группы, состоящей из синдрома Жилия де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома "усталых ног" и болезни Уилсона, в котором фармакологически приемлемой солью является (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорид.

30 Кроме того, изобретение касается применения фармацевтической композиции, содержащей, по крайней мере, одно соединение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемую соль вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств, выбранных из группы, состоящей из синдрома Жилия де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома "усталых ног" и болезни Уилсона.

40 Экстрапирамидные двигательные расстройства, такие как синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского (=синдром прогрессирующего супрануклеарного паралича), корково-базальная дегенерация, оливопонтocerebellарная атрофия, хроническая идиопатическая гипотензия, ревматическая хорея, хорея беременности, писчая судорога, блефароспазм, синдром Мейгса, допа-чувствительная дистония. Синдром Жилия де ла Туретта, дрожательный паралич, миоклонус, синдром "усталых ног" и болезнь Уилсона, происходят 45 недостаточно часто, чтобы проводить регулярные двойные слепые исследования. Однако медицинские потребности в этой области требуют немедленных действий, так как до настоящего времени не доступны никакие адекватные терапии.

Поэтому открытое исследование нескольких выбранных пациентов является адекватным методом для демонстрации эффективности (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли.

Все фармацевтические композиции, применяемые для лечения экстрапирамидных

двигательных расстройств и/или для лечения неблагоприятных эффектов антипаркинсонических препаратов при экстрапирамидных двигательных расстройствах, включая лекарственную комбинацию, могут применяться в качестве лекарственных средств при лечении людей или в ветеринарной медицине.

5 Композиции изобретения предпочтительно применяют парентерально или более предпочтительно перорально, хотя другие пути применения, например, такие как ректальное применение, не исключаются.

Подходящими наполнителями являются органические или неорганические вещества, которые подходят для энтерального (например, перорального), парентерального или
10 местного применения и которые не вступают в реакцию с (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроманом или его физиологически приемлемой солью, например, вода, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатин, углеводы, такие как
15 лактоза или крахмал, магния стеарат, тальк или вазелин. Формами, которые используются для перорального применения, являются, в частности, таблетки, пилюли, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, капсулы, порошки, гранулы, сиропы, жидкости или капли, формами для ректального введения являются, в частности, суппозитории, формами для парентерального введения являются в частности растворы, предпочтительно растворы на
20 масляной основе или водные растворы, кроме того, суспензии, эмульсии или имплантаты, и формами для местного применения являются трансдермальные пластыри, мази, кремы или порошки. (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или его физиологически приемлемая соль могут быть
25 также лиофилизированы и полученные лиофилизаты использованы, например, для получения инъекционных препаратов. Указанные препараты могут быть стерилизованы и/или включать вспомогательные вещества, такие как скользящие вещества, консерванты, стабилизаторы и/или смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для модифицирования осмотического давления, буферные вещества, красители, ароматизаторы и/или другие
30 активные ингредиенты, например, один или более витаминов.

Препараты при необходимости могут быть разработаны для получения медленного высвобождения (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли.

35 Следующие примеры относятся к фармацевтическим продуктам:

Пример А: Флаконы

pH раствора, приготовленного из 100 г (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли и 5 г гидрофосфата натрия в 3 л бидистиллированной воды, доводят до 6,5, используя 2N
40 соляную кислоту, полученный раствор фильтруют в стерильных условиях, распределяют во флаконы, лиофилизируют в стерильных условиях и запечатывают в стерильной форме. Каждый флакон содержит 5 мг активного вещества.

Пример В: Суппозитории

Смесь 20 г (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его
45 физиологически приемлемой соли сплавляют с 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, разливают в формочки и охлаждают. Каждая суппозитория содержит 20 мг активного вещества.

Пример С: Раствор

Раствор готовят из 1 г (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана
50 или его физиологически приемлемой соли, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалкониум хлорида в 940 мл бидистиллированной воды. pH смеси доводят до 6,8, объем раствора доводят 1 л и стерилизуют облучением. Этот раствор может использоваться как глазные капли.

Пример D: Мазь

500 мг (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли смешивают с 99,5 г вазелина в стерильных условиях.

Пример E-1: Таблетки

5 Смесь 1 кг (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют общепринятым способом с получением таблеток, каждая из которых содержит 10 мг активного вещества.

Пример E-2: Таблетки

10 Смесь 20 г (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорида, 1 кг 1-допа, 250 г бенсеразида, 4 кг лактозы, 1,6 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют общепринятым способом с получением таблеток, каждая из которых содержит 0,2 мг (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман гидрохлорида, 10 мг 1-допа и 2,5 мг бенсеразида.

15 Пример F: Таблетки с сахарным покрытием

Аналогично Примеру E таблетки прессуют, затем на них общепринятым способом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример G: Капсулы

20 2 кг (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли распределяют общепринятым способом в твердые желатиновые капсулы, так что каждая капсула содержит 20 мг активного вещества.

Пример H: Ампулы

25 Раствор 1 кг (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли в 60 л бидистиллированной воды стерильно фильтруют, распределяют в ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и запечатывают в стерильной форме. Каждая ампула содержит 10 мг активного вещества.

Пример I: Аэрозоль для ингаляций

30 14 г (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли растворяют в 10 л изотонического раствора NaCl и полученный раствор фильтруют в коммерчески доступные насосно-приводные емкости для аэрозоля. Раствор можно распылять в рот или нос. Одно распыление (приблизительно 0,1 мл) соответствует дозе приблизительно 0,14 мг.

Формула изобретения

35 1. Применение (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или их физиологически приемлемых солей для изготовления лекарственного средства для лечения экстрапирамидных двигательных расстройств.

40 2. Применение по п.1, в котором экстрапирамидные двигательные расстройства представляют собой неблагоприятные эффекты антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона.

3. Применение по п.2, в котором неблагоприятные эффекты антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона представляют собой двигательные колебания.

45 4. Применение по п.2, в котором неблагоприятные эффекты антипаркинсонических препаратов при идиопатической болезни Паркинсона представляют собой дискинезии.

5. Применение по п.4, в котором указанная дискинезия представляет собой дискинезию, ассоциируемую с лечением болезни Паркинсона.

50 6. Применение по п.4, в котором указанная дискинезия представляет собой дискинезию, индуцируемую леводопой при болезни Паркинсона.

7. Применение по пп.2-6, в котором антипаркинсонический препарат выбран из группы, включающей L-Дopa (levodopa), L-Дopa в сочетании с бенсеразидом или кардидопой, агонистами допамина, такими как бромкриптин, апоморфин, каберголин, прамипексол,

ропинирол, перголид, дигидро- α -эргокриптин или лижурид плюс все лекарства, действующие через стимуляцию допаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин.

8. Применение по п.7, в котором указанный антипаркинсонический препарат представляет собой L-Dopa.

9. Применение по п.1, в котором экстрапирамидные двигательные расстройства представляют собой нежелательные эффекты антипаркинсонических препаратов при синдроме Паркинсона.

10. Применение по п.9, в котором антипаркинсонический препарат выбран из группы, включающей L-Dopa (levodopa), L-Dopa в сочетании с бенсеразидом или кардидопой, агонистами допамина, такими как бромкриптин, апоморфин, каберголин, прамипексол, ропинирол, перголид, дигидро- α -эргокриптин или лижурид плюс все лекарства, действующие через стимуляцию допаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин.

11. Применение по п.10, в котором указанный антипаркинсонический препарат представляет собой L-Dopa.

12. Применение по п.1, в котором экстрапирамидные двигательные расстройства представляют собой дискинезию и хореические синдромы, такие как болезнь Гентингтона.

13. Применение по п.1, в котором экстрапирамидные двигательные расстройства представляют собой дистонические синдромы.

14. Применение по п.1, в котором экстрапирамидное двигательное расстройство представляет собой позднюю дискинезию.

15. Применение по п.1, в котором экстрапирамидное двигательное расстройство представляет собой тремор.

16. Применение по п.1, в котором экстрапирамидные двигательные расстройства выбраны из группы, состоящей из синдрома Жилиа де ла Туретта, дрожательного паралича, миоклонуса, синдрома «усталых ног» и болезни Уилсона.

17. Фармацевтическая композиция для лечения экстрапирамидальных нарушений движения, включающая в терапевтически эффективных количествах в качестве активного вещества (i) (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически приемлемую соль и (ii) по меньшей мере один антипаркинсонический препарат в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

18. Композиция по п.17 для усиления антипаркинсонического эффекта антипаркинсонического препарата.

19. Композиция по п.17 или 18, в которой по меньшей мере один традиционный антипаркинсонический препарат выбран из группы, включающей L-Dopa (levodopa), L-Dopa в сочетании с бенсеразидом или кардидопой, агонистами допамина, такими как бромкриптин, апоморфин, каберголин, прамипексол, ропинирол, перголид, дигидро- α -эргокриптин или лижурид плюс все лекарства, действующие через стимуляцию допаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин.

20. Композиция по п.19, в которой по меньшей мере один традиционный антипаркинсонический препарат представляет собой L-Dopa.

21. Применение в терапевтически эффективных количествах (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хромана или его физиологически приемлемой соли вместе с по крайней мере одним антипаркинсоническим препаратом для получения комбинированного лекарственного средства.

22. Применение по п.21, в котором по крайней мере один антипаркинсонический препарат выбран из группы, включающей L-Dopa (levodopa), L-Dopa в сочетании с бенсеразидом или кардидопой, агонистами допамина такими, как бромкриптин, апоморфин, каберголин, прамипексол, ропинирол, перголид, дигидро- α -эргокриптин или лижурид плюс

5 все лекарства, действующие через стимуляцию допаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин и антагонисты рецепторов М-метил-О-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин.

23. Применение по п.22, в котором по крайней мере один антипаркинсонический препарат представляет собой L-Dopa.

10

24. Набор для лечения экстрапирамидальных нарушений движения, включающий две отдельные композиции, в которых первая содержит в терапевтически эффективном количестве (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или (S)-(+)-2-[5-(4-фторфенил)-3-пиридилметиламинометил]-хроман или их физиологически

15 приемлемую соль в качестве единственной составной части активного вещества и вторая содержит в терапевтически эффективном количестве по крайней мере один антипаркинсонический препарат в качестве активного соединения.

25. Набор по п.24, в котором по крайней мере один антипаркинсонический препарат выбран из группы, включающей L-Dopa (levodopa), L-Dopa в сочетании с бенсеразидом или кардидопой, агонистами допамина, такими как бромкриптин, апоморфин, каберголин, прамипексол, ропинирол, перголид, дигидро- α -эргокриптин или лижурид плюс все

20 лекарства, действующие через стимуляцию допаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как амантадин или будипин.

25

26. Набор по п.25, в котором по крайней мере один антипаркинсонический препарат представляет собой L-Dopa.

30

35

40

45

50