



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 14 419 T2 2006.07.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 299 099 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 14 419.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/01038**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 902 375.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/068063**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **20.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/353 (2006.01)**

**A61P 25/14 (2006.01)**

**A61P 25/16 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**00104531 10.03.2000 EP**

(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, TR**

(72) Erfinder:

**BARTOSZYK, Gerd, 64331 Weiterstadt, DE; RUSS,  
Hermann, 64297 Darmstadt-Eberstadt, DE;  
SEYFRIED, Christoph, 64342  
Seeheim-Jugenheim, DE; WEBER, Frank, 64846  
Gross-Zimmern, DE**

(54) Bezeichnung: **NEUE VERWENDUNG VON (R)-(-)-2-(5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL)-CHROMANE UND IHRER PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHEN SALZE**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden.

**[0002]** (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman, physiologisch verträgliche Salze davon (US 5,767,132, Spalte 9, Zeilen 6 bis 32) und ein Verfahren (US 5,767,132, Beispiel 19), durch das es bzw. sie hergestellt werden können, sind aus US-Patent US 5,767,132 bekannt. Die hier genannte Verbindung ist in dem Patent als kombinierter selektiver Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist beschrieben. Daher ist die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Bekämpfung der Auswirkungen von Hirninfarkt (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebrale Ischämie, zur Prophylaxe und Bekämpfung cerebraler Störungen, beispielsweise Migräne, insbesondere in der Geriatrie, auf ähnliche Weise wie bestimmte Mutterkorn-Alkaloide, die Behandlung von Angst, Spannungs- und Depressionszuständen, Sexualfunktionsstörungen, die durch das Zentralnervensystem verursacht werden, für Schlafstörungen oder Nahrungsaufnahme oder zur Behandlung von Psychose (Schizophrenie) offenbart.

**[0003]** Zudem eignen sie sich zur Eliminierung kognitiver Defizienzen, zur Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit. Sie lassen sich darüber hinaus zur Behandlung von Nebenwirkungen bei der Behandlung von Hypertonie, in der Endokrinologie und Gynäkologie, beispielsweise zur Behandlung von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhöe, prämenstruellem Syndrom oder ungewünschter puerperaler Lactation verwenden.

**[0004]** Die Aufgabe der Erfindung war die Bereitstellung neuer Verwendungen für (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und seiner physiologisch verträglichen Salze.

**[0005]** Hiermit wird offenbart, dass (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und seine physiologisch verträglichen Salze signifikant bessere pharmakologische Eigen-

schaften als die Verbindungen des Standes der Technik haben.

**[0006]** Man hat gefunden, dass (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder die physiologisch verträglichen Salze auch eine therapeutische Wirkung gegenüber extrapyramidalen Bewegungsstörungen, wie idiopathischer Parkinson-Krankheit, Parkinson-Syndromen, dyskinetischen, Chorea- oder dystonischen Syndromen, Tremor, Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless-Legs-Syndrom oder Wilsons-Krankheit, sowie extrapyramidalen motorischen Störungen [synonym für extrapyramidale Symptome (EPS)], die durch Neuroleptika induziert werden, haben.

**[0007]** Es wurde zudem gefunden, dass (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder die physiologisch verträglichen Salze therapeutische Wirkung gegen Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen, insbesondere gegen die dopaminomimetischen Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit oder bei Parkinson-Syndromen haben.

**[0008]** Man hat darüber hinaus gefunden, dass (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder die physiologisch verträglichen Salze eine äußerst niedrige Anfälligkeit zur Induktion extrapyramidaler Nebenwirkungen aufweisen. Extrapyramidale motorische Nebenwirkungen beispielsweise bei Nagetieren werden durch die Fähigkeit eines Medikamentes zur Induktion von Katalepsie gemessen. Katalepsie ist definiert als ein Zustand, bei dem ein Tier über eine lange Zeit fortwährend in einer unnormalen (nichtphysiologischen 'unbequemen') Stellung verweilt (beispielsweise: M. E. Stanley und S. D. Glick, *Neuropharmacology*, 1996; 15; 393-394; C. J. E. Niemegeers und P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216). Wird beispielsweise eine Hinterpfote einer Ratte auf einer erhöhten Ebene untergebracht, beispielsweise auf einer Plattform, die sich 3 cm über der Bodenebene befindet, zieht eine normale Ratte die Hinterpfote sofort von der Plattform auf die Bodenebene zurück. Eine kataleptische Ratte verweilt sogar für Minuten in dieser unnatürlichen Stellung.

**[0009]** (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder die physiologisch verträglichen Salze haben zwar einen Dopamin-Antagonisten-Wirkmechanismus, der bekanntlich die extrapyramidalen motorischen Nebenwirkungen induziert (C. J. E. Niemegeers und P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216), jedoch induziert (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman unerwartet keine Katalepsie bei Ratten in Dosen, die 500fach höher sind als diejenigen Dosen, die bei Tiermodel-

len wirksam sind, welche die vorstehend genannten therapeutischen Indikationen anzeigen.

**[0010]** Sogar noch unerwarteter können (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder die physiologisch verträglichen Salze darüber hinaus eine durch herkömmliche antidopaminerge Medikamente induzierte Katalepsie verhindern und kehren sogar eine durch herkömmliche antidopaminerge Medikamente, wie Haloperidol, induzierte, bereits existierende Katalepsie um; die Dosen für diese antikataleptische Wirkung liegen in dem gleichen Dosisbereich, von dem gezeigt wurde, dass er in den Tiermodellen, die die vorstehend genannten therapeutischen Indikationen anzeigen, wirksam ist.

**[0011]** Vorteilhafte Wirkungen auf das extrapyramidale motorische System wurden zuvor für andere Medikamente mit 5-HT<sub>1A</sub>-Agonistenwirkung beschrieben. Buspiron beispielsweise, ein von Natur aus anxiolytisches Medikament, weist mäßige antidyskinetische Eigenschaften bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit auf (B. Kleedorfer et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1991, 54: 376–377; V. Bonifati et al., Clin. Neuropharmacol., 1994, 17: 73–82). Der Hauptwirkmechanismus erfolgt offenbar über die Stimulation von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren der Wege von Nigra-Raphe und Striatum-Raphe. Im Gegensatz zu Buspiron, sind (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und die physiologisch verträglichen Salze davon weitaus (30fach) leistungsfähigere Agonisten am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor mit einem IC<sub>50</sub> von 1 nmol (IC<sub>50</sub> von Buspiron; 30 nmol/l).

**[0012]** Darüber hinaus weisen (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und die physiologisch verträglichen Salze davon einen D<sub>2</sub>-Antagonismus unter erhöhten Dosen auf, was einen zusätzlichen Vorteil gegenüber den herkömmlichen 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten, wie Buspiron, darstellt. Der D<sub>2</sub>-Antagonismus senkt einerseits das Risiko psychotischer Reaktionen, die durch die Stimulation von Serotoninrezeptoren verursacht wird, andererseits betont er indirekt die D<sub>1</sub>-Eigenschaften des gleichzeitig verabreichten nicht selektiven D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-Agonisten L-Dopa. Eine selektivere Stimulation von D<sub>1</sub>-Rezeptoren ist bekanntlich vorteilhaft für die Behandlung von Dyskinesien bei der Parkinson-Krankheit (P. J. Blanchet et al., J. Neural Transm, 1995, 45 (Suppl.): 103–112). Daher tragen sowohl die 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten- als auch die D<sub>2</sub>-Antagonisten-Eigenschaften von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zu den vorteilhaften Wirkungen auf das extrapyramidale motorische System bei.

**[0013]** Das pharmakologische Profil von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und seiner physiologisch verträglichen Salze ist darüber hinaus durch eine hohe Affinität gegenüber dem Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor gekennzeichnet. Der D<sub>3</sub>-Rezeptor ist offensichtlich an der Pathogenese von Dyskinesie beteiligt. So wurde vor Kurzem ein Zusammenhang zwischen einem genetischen Polymorphismus des Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptors und der Anlage zur Entwicklung von tardiver Dyskinesie beschrieben (Segmann et al., 1999, Mol-Psychiatry 4: 247). Zudem besteht offensichtlich eine erhöhte Dichte der Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptoren bei Parkinson-Patienten mit L-Dopa-induzierter Dyskinesie. Daher ist die Wechselwirkung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze mit dem Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor ein zusätzlicher wichtiger Mechanismus, der vorteilhaften Wirkungen auf das extrapyramidale System, insbesondere bei der Behandlung von Dyskinesie, herbei führt.

**[0014]** Das atypische neuroleptische Clozapin berücksichtigt die extrapyramidalen Wirkungen, berücksichtigt aber nicht die Struktur oder Nebenwirkungen – was mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, insbesondere im Rahmen der antikataleptischen Eigenschaften, übereinstimmt. Neuere Untersuchungen liefern den Beweis, dass Clozapin Dyskinesien bei der Parkinson-Krankheit verbessert (F. Perelli et al., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295–299; P. Pollak et al., Lancet, 1999, 353: 2041–2041). Daneben hat Clozapin bekanntlich eine Vielzahl anderer vorteilhafter Wirkungen auf die extrapyramidalen Bewegungsstörungen, wie bei der tardiven Dyskinesie, Tremor, Chorea Huntigton, Tourette-Syndrom, Akathisie und bei der dopaminomimetischen Psychose (C. Pfeiffer und M. L. Wagner, Am. J. Hosp. Pharm, 1994, 51: 3047–3053). (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz verbessern diese Arten der Bewegungsstörungen sogar ohne dass es zur Gefahr von fatalen Nebenwirkungen von clozapinähnlicher Agranulocytose und akuter Nephritis kommt (J. Alvir et al., N. Engl. J. Med. 1993, 329: 162–167; T. J. Elias et al., Lancet, 1999, 354: 1180–1181).

**[0015]** Daher betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen.

**[0016]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0017]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen, bei denen das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0018]** Folglich betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen.

**[0019]** (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon, das sich zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit, Parkinson-Syndromen, dyskinetischen, Chorea- oder dystonischen Syndromen, extrapyramidalen motorischen Nebenwirkungen von Neuroleptika, Tremor, Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs-Syndrom oder Wilsons-Krankheit eignet, und/oder sich zur Behandlung von Nebenwirkungen bei idiopathischer Parkinson-Krankheit oder Parkinson-Syndromen eignet, einschließlich der nachstehend definierten medizinischen Zusammensetzungen, wird vorzugsweise in Dosen von 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen etwa 1 und 20 mg, verabreicht. Die Zusammensetzung kann einmal oder mehrmals täglich verabreicht werden, beispielsweise 2-, 3- oder 4mal täglich. Die spezifische Dosis für jeden Patienten hängt von allerlei Faktoren ab, beispielsweise von der Aktivität der eingesetzten spezifischen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, Verabreichungsdauer und -weg, von der Ausscheidungsrate, der pharmazeutischen Substanzkombination und von der Schwere der jeweiligen Störung, für die die Therapie vorgesehen ist. Die orale Verabreichung ist bevorzugt, jedoch lassen sich ebenfalls parenterale Verabreichungswege (beispielsweise intravenös oder transdermal) einsetzen.

**[0020]** Anti-Parkinson-Medikamente sind herkömmliche Medikamente wie L-Dopa (Levodopa) und L-Dopa, kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Medikamenten, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Budi-

pin.

**[0021]** Nebenwirkungen dieser Anti-Parkinson-Medikamente sind sämtliche Arten von Dyskinesien, wie Chorea-, dystonische, ballismische und Muskelkrampf-Dyskinesie, sowie motorische (Reaktions)-schwankungen oder psychotische Zustände.

**[0022]** Daher betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit.

**[0023]** Die Behandlung von Nebenwirkungen herkömmlicher Anti-Parkinson-Medikamente, wie sie vorstehend definiert sind, werden in einer Modifikation des Tiermodells des Parkinson-Cynomolgus-Affen nach P. J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214–222, bestimmt. Affen werden durch wiederholte Injektionen von 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) parkinsonisch gemacht. Die Parkinson-Affen werden chronisch mit der Standard-L-Dopa-Therapie nach P. J. Blanchet et al., Mov. Disord., 1998; 13: 798–802 behandelt. Die Langzeitbehandlung mit L-Dopa induziert extrapyramidale motorische Nebenwirkungen und psychotische Zustände, die sowohl qualitativ als auch quantitativ sind, was durch die Skala der anormalen unfreiwilligen Bewegung (P. J. Blanchet et al., Mov. Disord. 1998; 13: 798–802) für verschiedene Körperteile (Gesicht, Nacken, Leib, jedes Glied) und durch Beurteilung der psychotischen Zustände durch Beobachten der Aufmerksamkeit, Reaktivität und Mobilität des Affen bestimmt wurde. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman reduzierte durchweg choreiforme Dyskinesien und dystonische Kinesien sowie psychotische Zustände.

**[0024]** Eine typische Studie zur Untersuchung der Effizienz der erfindungsgemäßen Verbindungen auf Nebenwirkungen bei der Parkinson-Krankheit ist nachstehend beschrieben. 40 Patienten jedes Geschlechts mit einer durch eine "Peak-Dosis" verkomplizierte fortgeschrittene idiopathische Parkinson-Krankheit nahmen an einer Doppelblind-Überkreuzstudie teil. Die Haupt-Aufnahmekriterien waren eine Hoehn & Yahr-Stufe  $\geq 2,5$  (Lit.: Hoehn H. M. et al., Neurology 1967; 17: 427–442), ein Alter zwischen 40 und 75 Jahren, eine Symptombdauer von mindestens 5 Jahren und eine L-Dopa-Behandlungsdauer von mindestens 3 Jahren. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder Placebo wird als "Add-On" bei der herkömmlichen Parkinson-Behandlung verabreicht, die während der gesamten Studie unverändert blieb. Die Dosis der Blind-Medikation wird über einen Zeitraum von 3 Wochen in einem Bereich von 2,5 bis 10 mg mg

b.i.d. titriert. Dann wird die Medikation für 1 Woche konstant gehalten. Vor dem Start der Titration und am Ende des Behandlungszeitraums wird eine L-Dopa-Herausforderung gemäß P. Damier et al. (Movement Disord, 1999, 14 (Suppl. 1), 54–59) unter Einsatz von Videoaufzeichnung durchgeführt. Der Haupt-Zielparameter des Protokolls ist die mittlere Bewertung auf Dyskinesie während der ersten Stunde des "An"-Zustands nach der L-Dopa-Herausforderung. Daher bestimmt der untersuchende Wissenschaftler jede Minute die Schwere der Dyskinesie (0 = fehlend, 4 = schwere lähmende unfreiwillige Bewegungen) von 0 bis 4 in sieben Teilen des Körpers (obere und untere Gliedmaßen, Gesicht, Leib, Hals). Nach einer zweiwöchigen Auswaschperiode werden die beiden Untersuchungsarme überkreuzt, und das Protokoll wird wiederholt. Die statistische Analyse der Haupt-Dyskinesie-Bewertungen zeigt eine signifikante klinische Verbesserung unter der Behandlung mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0025]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0026]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Anti-Parkinson-Medikamenten bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0027]** Zudem betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung der Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit.

**[0028]** Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit.

**[0029]** Ein übliches Tiermodell für die idiopathische Parkinson-Krankheit ist der Parkinson-Cynomolgus-Affe nach P. J. Blanchet et al., Exp. Neurology 1998; 153: 214–222. Affen zeigen nach wiederholten Injektionen von 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) Parkinson-Symptome. Die Parkinson-Symptome werden durch die Verwendung der

Funktionalitätsskala der Universität von Laval (B. Gomez-Mancilla et al., 1993; Mov. Disord. 8: 144–150) qualitativ bestimmt, wobei die folgenden Symptome gemessen wurden: Haltung, Mobilität, Kletterfähigkeit, Gang, Beibehalten der Nahrung, Stimmgebung, Pflege, soziale Kompetenz. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman reduzierte sämtliche Parkinson-Symptome und steigerte die Gesamtaktivität.

**[0030]** Eine typische Studie zur Untersuchung der Effizienz der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit ist nachstehend beschrieben. 180 Patienten jedes Geschlechts mit idiopathischer Parkinson-Krankheit nahmen an einer Doppelblindstudie teil. Die Haupt-Aufnahmekriterien waren eine Hoehn & Yahr-Stufe  $\geq 2,0$  (Hoehn H. M. et al., Neurology 1967; 17: 427–442), ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren und eine Symptombdauer von mindestens 5 Jahren. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder Placebo wird als "Add-On" bei der herkömmlichen Parkinson-Behandlung verabreicht, die während der gesamten Studie unverändert blieb. Die Dosis der Blindmedikation wird über einen Zeitraum von 4 Wochen in einem Bereich von 2,5 bis 10 mg b.i.d. titriert. Dann wird die Medikation für 1 Woche konstant gehalten. Vor dem Beginn der Titration, am Ende des Behandlungszeitraums und 2 Wochen nach dem Ende des Titrationszeitraums wurde bei allen Patienten mit der vereinheitlichten Bewertungsskala für Parkinson-Krankheit (UPDRS Teil I bis V gemäß S. Fahn et al., in Recent developments in Parkinson's Disease, Bd. 2, MacMillan health information 1987, 153–163) eine Bestimmung durchgeführt. Dies ermöglicht die simultane Erfassung einer vorteilhaften Wirkung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, insbesondere (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid auf die globale motorische Funktion, auf Dystonie, Bewegungsschwankungen und auf Psychose. Darüber hinaus wird die Effizienz zur Behandlung von Tremor durch die Maßnahmen der UPDRS gezeigt. Die statistische Analyse der UPDRS-Bewertungspunkte zeigt eine signifikante klinische Verbesserung unter der Behandlung mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0031]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0032]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit, wobei das physiologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluor-

phenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0033]** Zudem betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit.

**[0034]** Der begrenzende Faktor der Parkinson-Behandlung mit L-Dopa und/oder Dopamin-Agonisten ist oft das Auftreten von Psychose oder Dyskinesie und anderer Bewegungsschwankungen.

**[0035]** Man hat entdeckt, dass (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon die Anti-Parkinson-Wirkung von Anti-Parkinson-Medikamenten, wie oben definiert, steigert, ohne dass extrapyramidale Nebenwirkungen induziert werden.

**[0036]** Daher eröffnet die Add-On-Therapie mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder einem physiologisch verträgliches Salz davon, insbesondere (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid, nun die Möglichkeit zur Steigerung der Dosen von L-Dopa und/oder der Dopamin-Agonisten und/oder sämtlicher anderer Anti-Parkinson-Medikamente wie oben definiert, damit Perioden unzureichender Beweglichkeit ("Off"-Phasen) ohne Provokation der vorstehend genannten Nebenwirkungen entgegengewirkt wird. Dies stellt einen vollkommen neuen Ansatz bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit dar, was einen signifikanten Vorteil für die Patienten mit sich bringt.

**[0037]** Somit betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als aktive Prinzipien (i)(R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon, und (ii) mindestens ein Anti-Parkinson-Medikament in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern.

**[0038]** Die Erfindung betrifft insbesondere eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als aktive Prinzipien (i)(R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid, und (ii) L-Dopa oder L-Dopa zusammen mit Benserazid oder Carbidopa, in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern.

**[0039]** Die Verhältnisse der jeweiligen Mengen von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner physiologisch ver-

träglichen Salze und des herkömmlichen Anti-Parkinson-Medikamentes variieren somit hinsichtlich der Folgen.

**[0040]** Das Gewichtsverhältnis von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze zum herkömmlichen Anti-Parkinson-Medikament reicht von 1:1 bis 1:100, vorzugsweise 1:10 bis 1:90 und noch besser von 1:40 bis 1:60.

**[0041]** Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist zudem die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze in Kombination mit mindestens einem Anti-Parkinson-Medikament, zur Herstellung einer medizinischen Kombination, die zur Steigerung der Anti-Parkinson-Wirkung der Anti-Parkinson-Medikamente vorgesehen ist.

**[0042]** Erfindungsgemäß soll der Begriff "medizinische Kombination" entweder für eine pharmazeutische Zusammensetzung wie oben definiert stehen, wobei die beiden aktiven Prinzipien oder Verbindungen die wesentlichen Bestandteile der gleichen Zusammensetzung sind, oder für ein Kit, das zwei separate Zusammensetzungen umfasst, wobei die erste Zusammensetzung (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze als die einzigen aktiven Prinzipien umfasst, und die zweite Zusammensetzung mindestens ein Anti-Parkinson-Medikament als Wirkstoff umfasst.

**[0043]** Ist die medizinische Kombination in der Form eines Kits, erfolgt die Verabreichung der beiden Zusammensetzungen, die dieses Kit ausmachen, obgleich gesondert ausgeführt, gleichzeitig für eine kombinierte Therapie. Das (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist vorzugsweise in Form des Hydrochlorids.

**[0044]** Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten wie sie vorstehend definiert sind, sind zudem insbesondere bei Parkinson-Syndromen bekannt.

**[0045]** Parkinson-Syndrome sind beispielsweise multiple Systematrophien (MSA), Steele-Richardson-Olszewsky-Syndrom (= fortschreitende supranukleäre Lähmung), corticobasale Degeneration, olivopontocerebelläre Atrophie oder Shy-Drager-Syndrom.

**[0046]** (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon eignen sich zur Behandlung von Parkinson-Syndromen, insbesondere von multiplen

Systematrophien.

**[0047]** Daher betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Nebenwirkungen bei Parkinson-Syndromen.

**[0048]** Die vorliegende Erfindung betrifft zudem die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Parkinson-Syndromen.

**[0049]** Ein typisches Tiermodell ist die mit Reserpin behandelte Ratte oder Maus (beispielsweise M. S. Starr und B. S. Starr, *J. Neural Transm. – Park. Dis. Dement. Sect.*, 1994; 7: 133–142; M. Gossel et al., *J. Neural. Transm. – Park. Dis. Dement. Sect.*, 1995; 10: 27–39; N. R. Hughes et al., *Mov. Disord.*, 1998; 13: 228–233). Reserpin ist ein leistungsfähiges Abreicherungsmittel von Monoaminen und erzeugt nahezu eine vollständige Akinesie bei beiden Arten. Auffallende 24 Std. nach der Applikation ist die zurückgelegte Entfernung und die aktive Zeit nahezu Null, wie es mittels herkömmlicher Aktivitätsmessgeräte gemessen wurde. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon reduzierten dosisabhängig die Akinesie, d.h. es stellte die zurückgelegte Entfernung und die aktive Zeit auf etwa den Wert normaler Tiere zurück.

**[0050]** Ein weiteres jüngerer Tiermodell ist der Ansatz der striatonigralen Degeneration bei der Ratte gemäß G. K. Wenning et al., *J. Neural Transm. Suppl.*, 1999; 55: 103–113. Ratten erhalten eine unilaterale Injektion von 6-Hydroxydopamin in das linke mediale Vorderhirnbündel, gefolgt von einer Injektion von Chinolinsäure in das ipsilaterale Striatum, was eine Degeneration des Nigrostriatums auslöst. Die Degeneration führt zu einem Windungsverhalten auf eine Herausforderung mit Dopaminomimetika, wie Apomorphin oder Amphetamin. Das Windungsverhalten wird mit einem Automatikaufzeichnungsgerät gemessen. Das durch Apomorphin oder Amphetamin induzierte Windungsverhalten wurde dosisabhängig durch (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon antagonisiert.

**[0051]** Die multiple Systematrophie (MSA) beruht auf einer expansiven Neurodegeneration im extrapyramidalen und autonomen Nervensystem, was zu einem akinetischen Parkinson-Syndrom mit vegetativen Störungen führt. Im Gegensatz zur idiopathischen Parkinson-Krankheit, wird die Dichte der zentralen Dopamin-Rezeptoren erheblich gesenkt, und

daher reagieren MSA-Patienten schlecht auf dopaminerge Medikamente. Da (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon vorwiegend über Serotonin-Rezeptoren auf dem extrapyramidalen System wirken, können sie die motorische Leistung bei diesen ansonsten nicht behandelbaren Patienten verbessern.

**[0052]** Eine übliche Studie zur Untersuchung der Effizienz der erfindungsgemäßen Verbindungen bei MSA-Patienten umfasst 30 Patienten jeden Geschlechts mit einer Symptombdauer von mindestens 5 Jahren und einer signifikanten Reduktion der zentralen Dopamin-Rezeptoren im Positronenemissions-Tomographie-(PET)-Scan. Der Studienaufbau ist ähnlich wie oben für die Parkinson-Krankheit beschrieben. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder Placebo wird als "Add-On" zur herkömmlichen Behandlung (Dosisbereich 2,5 bis 20 mg b.i.d.) titriert. Vor dem Beginn der Titration und am Ende des Behandlungszeitraums wird eine vollständige UPDRS-Bestimmung bei jedem Patienten durchgeführt (primärer Zielparame-ter). Nach einer zweiwöchigen Auswaschperiode werden die beiden Untersuchungsarme überkreuzt, und das Protokoll wird wiederholt. Die statistische Analyse von UPDRS zeigt eine signifikante klinische Verbesserung unter der Behandlung mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0053]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0054]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei Parkinson-Syndromen, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0055]** Zudem betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung der Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei Parkinson-Syndromen.

**[0056]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Parkinson-Syndromen, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydro-

chlorid ist.

**[0057]** Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von Parkinson-Syndromen.

**[0058]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von dyskinetischen und/oder Chorea-Syndromen.

**[0059]** Dyskinetische und/oder Chorea-Syndrome sind beispielsweise Chorea Huntington, leichte Chorea oder Schwangerschaftschorea. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon eignen sich besonders zur Behandlung von Chorea Huntington.

**[0060]** Ein übliches Tiermodell ist das systemische 3-Nitro-propionsäure-(3-NP)-Modell in Ratten gemäß C. V. Borlongan et al., Brain Res. 1995; 697: 254–257.

**[0061]** Ratten werden mit Injektionen des selektiven Striatum-Neurotoxins 3-NP i.p. an jedem vierten Tag behandelt (C. V. Borlongan et al., Brain Res. Protocol, 1997; 1: 253–257). Nach zwei Injektionen von 3-NP zeigen Ratten nächtliche Hyperaktivität, die die Symptome einer frühen Chorea Huntington widerspiegelt, wohingegen Ratten, die mit vier Injektionen 3-NP behandelt wurden, eine nächtliche Akinesie (Hypoaktivität) zeigen, was die Symptome einer späten Chorea Huntington widerspiegelt. Die nächtliche Aktivität wird in herkömmlichen Aktivitätskäfigen durch Infrarotstrahlen automatisch gemessen. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon reduzierte sowohl die nächtliche Hyperaktivität als auch die Akinesie.

**[0062]** Ein typischer Versuch zur Etablierung der Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Chorea, der freiwilligen motorischen Leistung und der funktionellen Behinderung bei Patienten mit Chorea Huntington umfasst 32 genetisch diagnostizierte Patienten. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder Placebo wird als "Add-On" bei der herkömmlichen Behandlung verabreicht, die im Verlauf der gesamten Studie unverändert blieb. Die Dosis der Blindmedikation wird über einen Zeitraum von 3 Wochen in einem Bereich von 2,5 bis 20 mg b.i.d. titriert. Dann wird die

Medikation für 1 Woche konstant gehalten. Die Bestimmungen erfolgen in der Woche vor und am letzten Tag der Untersuchung. Die Chorea wird mit der Skala der anormalen unfreiwilligen Bewegung (AIMS, W. Guy, in: ECDEU assessment manual, Rockville MD: US dept. of health, education and welfare, 1976: 534–537), der vereinheitlichten Bewertungsskala für Chorea Huntington (UHDRS, Huntington Study group, 1996, Movement Disord. 11: 136–42) und der Beurteilung von Videoaufzeichnungen bewertet. Die freiwillige motorische Leistung wird mit der UHDRS Bewegungsskala bestimmt. Die Patienten und ihre Partner füllten einen Fragebogen in Bezug auf funktionelle Behinderung aus. Die statistische Analyse zeigt signifikante Verbesserung der freiwilligen und unfreiwilligen Bewegungsleistung bei Huntington-Patienten unter der Behandlung mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon.

**[0063]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0064]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von dyskinetischen und/oder Chorea-Syndromen, insbesondere zur Behandlung von Chorea Huntington, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0065]** Zudem betrifft die Erfindung die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von dyskinetischen oder Chorea-Syndromen.

**[0066]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung dystonischer Syndrome.

**[0067]** Dystonische Syndrome sind beispielsweise spastischer Schiefhals, Schreibkrampf, Blepharospasmus, Meige-Syndrom oder dopasensitive Dystonie. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon ist besonders geeignet zur Behandlung von spastischem Schiefhals und/oder Blepharospasmus.

**[0068]** Ein typisches Tiermodell ist die dystonische

Hamstermutante nach A. Richter und W. Löscher, Prog. Neurobiol. 1998; 54: 633–677. Bei diesem genetisch dystonischen Hamster werden durch Entnahme des Tiers aus dem Heimkäfig und Unterbringen auf einer Waage dystonische Anfälle provoziert. Das dystonische Syndrom besteht aus einer Abfolge von anormalen Bewegungen, und die Schwere der einzelnen Symptome wird durch ein Punktesystem bewertet. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon reduzierten dosisabhängig die Schwere der dystonischen Symptome.

**[0069]** Zur Demonstration der Effizienz der erfindungsgemäßen Verbindungen bei dystonischen Syndromen wurde eine placebogesteuerte Doppelblindstudie an Patienten mit zervikaler Dystonie (spastischem Schiefhals) durchgeführt, die die Injektion von Botulinum-Toxin nicht vertragen. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid wird wie oben beschrieben im Bereich von 2,5 mg bis 20 mg b.i.d. titriert. Die Toronto-Western-Bewertungsskala für spastischen Schiefhals (TWSTRS, C. L. Comella et al., 1997, Movement Disord. 12: 570–575) wird als primärer Zielparameter verwendet. Eine signifikante Besserung der TWSTRS-Punkte wird bei Patienten beobachtet, die mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder mit einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze behandelt wurden.

**[0070]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0071]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von dystonischen Syndromen, insbesondere spastischem Schiefhals und/oder Blepharospasmus, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0072]** Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit einem festen, flüssigen, oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung dystonischen Syndrome.

**[0073]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen, die durch Neuroleptika induziert werden.

**[0074]** Extrapyramidale motorische Störungen, die durch Neuroleptika induziert werden, sind beispielsweise frühe Dyskinesie, Dystonie, Akathisie, Parkinsonoid, insbesondere Bradykinesie, oder tardive Dyskinesie. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon sind besonders geeignet zur Behandlung von Akathisie und/oder tardiver Dyskinesie und/oder Parkinsonoid.

**[0075]** Ein übliches Tiermodell ist die durch Neuroleptika induzierte Muskelstarre in Ratten gemäß S. Wolfarth et al., Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209–212. Ratten werden mit dem herkömmlichen Neuroleptikum Haloperidol herausgefordert, welches den Muskeltonus steigert. Der Muskeltonus wird als der Widerstand gegenüber passiver Beugung und Dehnung der Hinterpfote elektromechanisch gemessen. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon senkten den durch Haloperidol gesteigerten Muskeltonus.

**[0076]** Ein weiteres typisches Tiermodell ist der durch Neuroleptika sensibilisierte Affe nach D. E. Casey, Psychopharmacology, 1996, 124: 134–140. Affen, die wiederholt mit herkömmlichen Neuroleptika behandelt wurden, sind sehr empfindlich gegenüber einer anschließenden Herausforderungsdosis neuroleptischer Medikamente. Bei der Herausforderung zeigen die Affen sofort extrapyramidale motorische Nebenwirkungen, wie Dystonie, Dyskinesien, Akathisie und Bradykinesie, die durch ein Bewertungssystem bewertet werden. Das herkömmliche neuroleptische Medikament Haloperidol wird als Herausforderung gegeben. Wenn die vorstehend genannten extrapyramidalen motorischen Nebenwirkungen eintreten, wird (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verabreicht; (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman reduzierte dosisabhängig die extrapyramidalen motorischen Nebenwirkungen.

**[0077]** Tardive Dyskinesie ist eine allgemeine Nebenwirkung der Langzeitbehandlung mit Neuroleptika. Eine übliche Studie zur Untersuchung der Effizienz der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der tardiven Dyskinesie ist nachstehend beschrieben. 32 schizophrene (DSM-III-R) stationäre Patienten im Alter von 25 bis 60 Jahren auf einer stabilen Antipsychose-Langzeitbehandlung (Dauer mindestens 5 Jahre) traten in die Studie ein. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder Placebo wird als "Add-On" zur Antipsychosebehandlung gegeben, welche während der gesamten Studie konstant gehalten wird. Die Dosis der Blindmedikation wird über einen Zeitraum von 3 Wochen in einem Bereich von 2,5 bis 20 mg b.i.d. titriert. Dann wird die Medikation unter Doppelblind-Be-

dingungen für 2 Wochen gehalten. Nach einer zweiwöchigen Auswaschperiode werden die Testmedikamente überkreuzt. Bestimmungen der tardiven Dyskinesie mit Hilfe der Skala für anormale unfreiwillige Bewegung (AIMS, siehe oben) und der extrapyramidalen Parkinson-Nebenwirkungen (UPDRS, siehe oben) werden vor und nach der Behandlung durchgeführt. AIMS-Bewertungen während der Behandlung mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid sind signifikant niedriger als während der Placedo-Periode.

**[0078]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0079]** Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der extrapyramidalen Symptome, die durch Neuroleptika induziert werden, insbesondere von Akathisie und/oder tardiver Dyskinesie, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0080]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologische verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung extrapyramidalen Symptome, die durch Neuroleptika induziert werden.

**[0081]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tremor.

**[0082]** Tremor umfasst sämtliche Arten Tremore, wie essentiellen Tremor, aktivierten physiologischen Tremor, Cerebellum-Tremor, orthostatischen Tremor oder medikamenteninduzierten Tremor. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon sind besonders geeignet zur Behandlung von essentiellen Tremor und/oder von medikamenteninduziertem Tremor.

**[0083]** Typische Tiermodelle nutzen entweder genetische Tiermutanten oder es handelt sich um Modelle, bei denen der Tremor durch ein pharmakologisches Mittel induziert wird (für einen Überblick siehe: H. Wilms et al., *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557–571).

**[0084]** Typische genetische Modelle bei Tiermutan-

ten sind das Campus-Syndrom beim Pietrain-Schwein nach A. Richter et al. (*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205–213) oder die Weaver-Mausmutante nach J. R. Simon und B. Ghetti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183–189). Bei dem Campus-Syndrommodell zeigen diese Schweinemutanten einen hochfrequenten Tremor beim Stehen und bei der Fortbewegung, jedoch nicht beim Ruheliegen. Die Bestimmung von Tremor erfolgt mit der accelerometrischen Aufzeichnung. Bei der Weaver-Mausmutante wird die degenerative cerebellare Atrophie in Zusammenhang mit Tremor, Ganginstabilität und seitlichem Umstürzen nach einigen wenigen Schritten gefunden. Das Gangbehinderung und das Umstürzen führen zu einer drastisch reduzierten Lokomotor-Aktivität, die durch die zurückgelegte Entfernung und die in herkömmlichen Aktivitätskäfigen mit Bewegung verbrachte Zeit gemessen wird.

**[0085]** (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze verbesserten das Campus-Syndrom im Pietrain-Schwein, d.h. sie reduzierten den behindernden Tremor beim Stehen und bei der Bewegung und steigerten die Lokomotor-Bewegung bei der Weaver-Mausmutante.

**[0086]** Ein typisches Tiermodell für medikamenteninduzierte Tremore ist der durch Oxotremorin induzierte Tremor (beispielsweise H. Hallberg und O. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407–13; J. G. Clement und W. R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*, 1989; 22: 25–36). Oxotremorin induziert den Tremor, der durch eine Bewertungsskala gemessen wird. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze hemmte die durch Oxotremorin induzierten Tremore.

**[0087]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0088]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tremoren, insbesondere den essentiellen Tremoren und/oder medikamenteninduzierten Tremoren, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0089]** Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung von Tremor.

**[0090]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs-Syndrom und der Wilsons-Krankheit.

**[0091]** Ein übliches Tiermodell für Muskelkrampf ist der durch eine akute hypoxische Episode induzierte Muskelkrampf nach D. D. Truong et al., *Mov. Disord.* 1994; 9: 201–206). In diesem Modell für posthypoxischen Muskelkrampf durchlaufen die Ratten einen Herzstillstand für 8 Minuten und werden danach wieder belebt. Myoklonische Zuckungen treten spontan auf, können jedoch auch durch Gehörstimulation provoziert werden, was sich im Verlauf der Tage nach dem Herzstillstand verschlechtert. (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze reduzierte dosisabhängig die Anzahl spontaner und der durch das Gehör evozierten myoklonischen Zuckungen.

**[0092]** Ein bevorzugtes Salz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman ist (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid.

**[0093]** Daher betrifft die Erfindung die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs-Syndrom und der Wilsons-Krankheit, wobei das pharmakologisch verträgliche Salz (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid ist.

**[0094]** Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner biologisch verträglichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff enthält, zur Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs-Syndrom und der Wilsons-Krankheit.

**[0095]** Die extrapyramidalen Bewegungsstörungen, wie Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom (= fortschreitende supranukleäre Lähmung), corticobasale Degeneration, olivopontocerebelläre Atrophie, Shy Drager-Syndrom, leichte Chorea, Schwangerschaftschorea, Schreibkrampf, Blepharospasmus, Mei-

ge-Syndrom, dopasensitive Dystonie, Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs-Syndrom und Wilsons-Krankheit, sind nicht häufig genug, als dass man regelmäßige Doppelblind-Versuche durchführen kann. Der medizinische Bedarf auf diesem Gebiet ist jedoch zwingend, da es bisher keine hinreichenden Therapien gibt.

**[0096]** Daher sind Open-Level-Beobachtungen an wenigen ausgewählten Patienten ein angemessenes Verfahren zur Demonstration der Effizienz von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon.

**[0097]** Sämtliche pharmazeutischen Zubereitungen, die zur Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen, einschließlich der medizinischen Kombination verwendet werden, können als Pharmazeutika in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden.

**[0098]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden vorzugsweise parenteral oder besser noch oral verabreicht obschon andere Verabreichungswege, beispielsweise die rektale Verabreichung, nicht ausgeschlossen sind.

**[0099]** Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und/oder mit einem seiner biologisch verträglichen Salze nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate 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 Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung transdermale Pflaster, Salben, Cremes oder Puder. 1-[4-(Cyanindol-3-yl)butyl]4-(2-carbamoylbenzofuran-5-yl)piperazin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate 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 ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

**[0100]** Die Zubereitungen können gegebenenfalls so ausgelegt sein, dass sich eine langsame Freisetzung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines biologisch verträglichen Salzes davon ergibt.

**[0101]** Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### Beispiel A: Injektionsgläser

**[0102]** Eine Lösung von 100 g (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 Liter zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### Beispiel B: Suppositorien

**[0103]** Man schmilzt ein Gemisch von 20 g (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### Beispiel C: Lösung

**[0104]** Man bereitet eine Lösung aus 1 g (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, 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

**[0105]** Man mischt 500 mg (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E-1: Tabletten

**[0106]** Ein Gemisch von 1 kg (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, 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 E-2: Tabletten

**[0107]** Ein Gemisch von 20 g (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, 1 kg L-Dopa, 250 g Benserazid, 4 kg Lactose, 1,6 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 0,2 mg (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman Hydrochlorid, 10 mg L-Dopa und 2,5 mg Benserazid enthält.

#### Beispiel F: Dragees

**[0108]** 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

**[0109]** 2 kg (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

#### Beispiel H: Ampullen

**[0110]** Eine Lösung von 1 kg (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon 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 1: Inhalations-Spray

**[0111]** Man löst 14 g (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon in 10 Liter isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Eine Betätigung (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen.

2. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei idiopathischer Parkinson-Krankheit.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Nebenwirkungen der Anti-Parkinson-Medikamente bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit motorische Fluktuationen sind.

4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Nebenwirkungen der Anti-Parkinson-Medikamente bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit Dyskinesien sind.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Dyskinesie eine mit der Behandlung einhergehende Dyskinesie bei der Parkinson-Krankheit ist.

6. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Dyskinesie eine durch Levodopa induzierte Dyskinesie bei der Parkinson-Krankheit ist.

7. Verwendung nach Anspruch 2 bis 6, wobei das Anti-Parkinson-Medikament ausgewählt wird aus einer Gruppe, bestehend aus L-Dopa (Levodopa), L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Medikamenten, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin, und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Bupropion.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Anti-Parkinson-Medikament L-Dopa ist.

9. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit.

10. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Nebenwirkungen von Anti-Parkinson-Medikamenten bei Parkinson-Syndromen.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Anti-Parkinson-Medikament ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus L-Dopa (Levodopa), L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Medi-

kamenten, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin, und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Bupropion.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei das Anti-Parkinson-Medikament L-Dopa ist.

13. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Parkinson-Syndromen.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Parkinson-Syndrome multiple System-Atrophien sind.

15. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von dyskinetischen und Chorea-Syndromen, wie Chorea Huntington.

16. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von dystonischen Syndromen.

17. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von tardiver Dyskinesie.

18. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen, die durch Neuroleptika induziert wurden.

19. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tremor.

20. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Gilles de la Tourette Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, dem Rest-

less-Legs-Syndrom und der Wilsons-Krankheit.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoffe (i) (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder ein physiologisch verträgliches Salz davon, und (ii) mindestens ein Anti-Parkinson-Medikament in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Träger.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 21 zur Steigerung der Anti-Parkinson-Wirkung des Anti-Parkinson-Medikamentes.

23. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 21 oder 22, wobei das mindestens eine herkömmliche Anti-Parkinson-Medikament ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus L-Dopa (Levodopa), L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Arzneimitteln, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin, und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Budipin.

24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, wobei das mindestens eine herkömmliche Arzneimittel L-Dopa ist.

25. Verwendung von (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon in Kombination mit mindestens einem Anti-Parkinson-Medikament zur Herstellung einer medizinischen Kombination, das zur Steigerung der Anti-Parkinson-Wirkung der Anti-Parkinson-Medikamente vorgesehen ist.

26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei das mindestens eine Anti-Parkinson-Medikament ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus L-Dopa (Levodopa), L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Medikamenten, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin, und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Budipin.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei das mindestens eine Anti-Parkinson-Medikament L-Dopa

ist.

28. Kit, umfassend zwei separate Zusammensetzungen, wobei die erste (R)-(-)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als die einzigen aktiven Prinzipien enthält, und die zweite mindestens ein Anti-Parkinson-Medikament als Wirkstoff enthält.

29. Kit nach Anspruch 28, wobei das mindestens eine Anti-Parkinson-Medikament ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus L-Dopa (Levodopa), L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa, Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- $\alpha$ -ergocriptin oder Lisurid und sämtlichen Medikamenten, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), wie Selegilin, und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, wie Amantadin oder Budipin.

30. Kit nach Anspruch 29, wobei das mindestens eine Anti-Parkinson-Medikament L-Dopa ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen