



(19) **UA** (11) **73 337** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 211/18, 241/04,**
295/096, 295/073, 295/155, A 61K
31/496, 31/451, A 61P 25/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002076054, 22.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2005

(30) Приоритет: 22.12.1999 SE 9904723-5

(46) Дата публикации: 15.07.2005

(86) Заявка РСТ:
PCT/SE00/02675, 20001222

(72) Изобретатель:

Сонессон Клас, SE,
Уотерс Сусанна, SE,
Уотерс Николас, SE,
Тедрофф Йоаким, SE,
Андерссон Бенгт (умер), SE

(73) Патентовладелец:

А. КАРЛЬССОН РИСЕРЧ АБ, SE

(54) МОДУЛЯТОРЫ ДОФАМИНОВОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

(57) Реферат:

Изобретение раскрывает соединения замещенного 4-(фенил-N-алкил)пиперазина или 4-(фенил-N-алкил)пиперидина формулы (1), где X представляет собой N, CH или C, однако, X может представлять собой только C, если соединение содержит двойную связь на участке, обозначенном пунктирной линией; R₁ представляет собой CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-тиофен, 2-тиофен, 3-фуран, 2-фуран, F, Cl, Br или I; R₂ представляет собой F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, BOH и NH₂; R₃ и R₄ независимо представляют собой H и C₁-C₄ алкил; R₅ представляет собой C₁-C₄ алкил, алил, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил и

-(CH₂)-R₆; R₆ представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, 2-тетрагидрофуран или 3-тетрагидрофуран; R₇ представляет собой C₁-C₃ алкил, CF₃ и N(R₄)₂, и его фармацевтически приемлемые соли. Также раскрываются фармацевтические композиции вышеназванных соединений и способы, где вышеназванные соединения используются для лечения расстройств центральной нервной системы.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 337** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 211/18, 241/04,**
295/096, 295/073, 295/155, A 61K
31/496, 31/451, A 61P 25/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002076054, 22.12.2000

(24) Effective date for property rights: 15.07.2005

(30) Priority: 22.12.1999 SE 9904723-5

(46) Publication date: 15.07.2005

(86) PCT application:
PCT/SE00/02675, 20001222

(72) Inventor:

Sonesson Clas, SE,
Waters Susanna, SE,
Waters Nicholas, SE,
Tedroff Yoakim, SE,
Andersson Bengt (died), SE

(73) Proprietor:

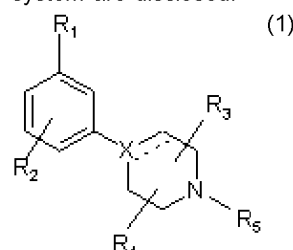
A. CARLSSON RESEARCH AB, SE

(54) **DOPAMINE NEUROTRANSMISSION MODULATORS**

(57) Abstract:

New substituted 4-(phenyl N-alkyl)-piperazine and 4-(phenyl-N-alkyl)-piperidine compounds of Formula (1) wherein X is N, CH, or C, however X may only be C when the compound comprises a double bond at the dotted line; R₁ is CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-thiophene, 2-thiophene, 3-furane, 2-furane, F, Cl, Br, or I; R₂ is F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, and NH₂; R₃ and R₄ are independently H or a C₁-C₄ alkyl; R₅ is a C₁-C₄ alkyl, an allyl, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, or -(CH₂)-R₆; R₆ is a C₃-C₆, cycloalkyl, 2-tetrahydrofuran, or 3-tetrahydrofuran; R₇ is a C₁-C₃ alkyl, CF₃, or N(R₄)₂, and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. Also pharmaceutical

compositions comprising the above compounds and methods wherein the above compounds are used for treatment of disorders in the central nervous system are disclosed.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 7, 15.07.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 337** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 211/18, 241/04,**

295/096, 295/073, 295/155, A 61K

31/496, 31/451, A 61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002076054, 22.12.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 22.12.1999 SE 9904723-5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/SE00/02675, 20001222

(72) Винахідник(и):

Сонессон Клас , SE,
Уотерс Сусанна , SE,
Уотерс Ніколас , SE,
Тедрофф Йоакім , SE,
Андерссон Бенгт (помер) , SE

(73) Власник(и):

А. КАРЛЬССОН РІСЕРЧ АБ, SE

(54) МОДУЛЯТОРИ ДОФАМІНОВОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ

(57) Реферат:

Винахід розкриває сполуки заміщеного 4-(феніл-N-алкіл)піперазину або 4-(феніл-N-алкіл)піперидину формули (1), де X являє собою N, CH або C, однак, X може являти собою тільки C, якщо сполука містить подвійний зв'язок на ділянці, позначеній пунктирною лінією; R₁ являє собою CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-тіофен, 2-тіофен, 3-фуран, 2-фуран, F, Cl, Br або I; R₂ являє собою F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH і NH₂; R₃ і R₄ незалежно являють собою

H і C₁-C₄ алкіл; R₅ являє собою C₁-C₄ алкіл, аліл, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифторпропіл, 4,4,4-трифторбутил і -(CH₂)-R₆; R₆ являє собою C₃-C₆ циклоалкіл, 2-тетрагідрофуран або 3-тетрагідрофуран; R₇ являє собою C₁-C₃ алкіл, CF₃ і N(R₄)₂, і його фармацевтично прийнятні солі. Також розкриваються фармацевтичні композиції вищеназваних сполук і способи, де вищеназвані сполуки використовуються для лікування розладів центральної нервової системи.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових модуляторів дофамінової нейротрансмісії, більш конкретно до нових заміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперазинів і 4-(феніл-N-алкіл) піперидинів, і до їх використання.

Дофамін є нейротрансмітером в головному мозку. З моменту його відкриття, що відбулося в 1950 році, функція дофаміну в мозку широко використовувалася. До теперішнього часу точно встановлено, що дофамін грає істотну роль в різних аспектах функції мозку, включаючи моторну, когнітивну, чутливу, емоційну і вегетативні функції (наприклад, регуляція апетиту, температури тіла, сну). Так, модулювання функції дофаміну може бути корисне при лікуванні широкого спектра захворювань, що стосуються функції мозку. Насправді, як неврологічні, так і психіатричні захворювання лікуються медикаментозними засобами, заснованими на взаємодії дофамінових систем і дофамінових рецепторів в мозку.

Лікарські засоби, які безпосередньо або опосередковано впливають на центральні дофамінові рецептори, звичайно використовують в лікуванні неврологічних і психіатричних захворювань, наприклад, хвороби Паркінсона і шизофренії. У цей час доступні дофамінергічні фармацевтичні засоби володіють серйозними побічними ефектами, такими як екстрапірамідальні побічні ефекти і віддалена дискінезія при використанні дофамінергічних антагоністів як антипсихотичних агентів, і дискінезії і психозів при використанні дофамінергічних антагоністів як агентів, направлених на лікування хвороби Паркінсона. Терапевтичні дії незадовільні в багатьох відношеннях. Продовжуються пошуки поліпшення ефективності і зниження побічних ефектів лігандів дофамінергічних фармацевтичних засобів, нових лігандів дофамінових рецепторів з вибірковістю по відношенню до специфічних підтипів дофамінових рецепторів або регіональною вибірковістю. У цьому контексті для досягнення оптимального рівня стимулювання дофамінових рецепторів також розробляються часткові антагоністи дофамінових рецепторів, тобто ліганди дофамінових рецепторів з деякою, але не повною властивою ним активністю відносно дофамінових рецепторів, що дозволяє уникнути блокади дофамінового рецептора або його надмірного стимулювання.

Раніше були повідомлення і про сполуки, що належать до класу заміщеного 4-(феніл-N-алкіл)піперазину і заміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперидинів. Серед цих сполук деякі є неактивними в ЦНС, деякі показують, серотонергічний або змішаний серотонергічний/фармакологічний профіль, в той час, як деякі є частковими або повними агоністами або антагоністами дофамінового рецептора з високою спорідненістю відносно дофамінових рецепторів.

Ряд похідних 4-фенілпіперазинів і 4-фенілпіперидину відомий і описаний, наприклад, Costall et al. *European J. Pharm.* 31, 94, (1975), Newshaw et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 295, (1998). Описані сполуки є заміщеними 4-фенілпіперазинами, причому більшість з них є 2-, 3- або 4-ОН фенілзаміщеними і що виявляють властивості агоністів дофамінових (DA) ауторецепторів.

Fuller R.W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, (1981) розкриває заміщені піперазини (наприклад, 1-(N-трифторметилфеніл)піперазин), які, як повідомляють, діють як агоністи серотоніну і інгібують поглинання серотоніну. Fuller R.W. et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17, 551, (1977) розкривають порівняльний вплив на 3,4-дигідроксифенілоцтову кислоту, і *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, (1980) розкриває порівняльний вплив на концентрацію 5-гідроксііндолацтової кислоти в мозку пацюка за допомогою 1-(парахлорфеніл)піперазину.

Boissier J. et al., *Chem Abstr.* 61:10691c, розкриває двозаміщені піперазини. Сполуки представлені як адренолітичні, антигіпертензивні, потенціатори барбітуратів і депресанти центральної нервової системи. Крім того, Akasaka et al (EP 0675118) розкривають біфенілові похідні піперазинів, які виявляють антагонізм до дофаміновому D2 рецептору і/або антагонізм до 5-HT₂ рецептору.

Є публікації про ряд різних заміщених піперазинів, таких як ліганди на 5-HT_{1A} рецепторах, наприклад, Glennon R.A. et al., *J. Med. Chem.*, 31, 1968, (1988), van Steen B.J., *J. Med. Chem.*, 36, 2751, (1993), Mokrosz, J. et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 328, 143-148 (1995), and Dukat M.-L., *J. Med. Chem.*, 39, 4017, (1996). Glennon R.A. в міжнародних патентних заявках WO 93/00313 і WO 91/09594 розкриває різні аміни, і серед них заміщені піперазини, як ліганди сигма рецепторів. Клінічні роботи, що досліджують властивості лігандів сигма рецепторів у хворих шизофренією, не роблять очевидним антипсихотичну активність або активність по відношенню до яких-небудь інших захворювань ЦНС. З обома з найбільш вивчених селективних антагоністів сигма рецепторів, BW234U (римказол) і BMU14802, проводилися клінічні дослідження на хворих шизофренією (Borison et al., 1991, *Psychopharmacol Bull* 27(2): 103-106; Gewirtz et al., 1994, *Neuropsychopharmacology* 10):(37-40).

Виклад суті винаходу

Раніше повідомлялося, що серед сполук, що належать до класу заміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперазинів і заміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперидинів деякі є неактивними в ЦНС, деякі показують серотонергічний і змішаний серотонергічний/ дофамінергічний фармакологічний профіль, в той час як деякі є повними або частковими антагоністами дофамінових рецепторів з високим ступенем спорідненості до дофамінових рецепторів.

Задачею даного винаходу є створення нових фармакологічно активних сполук, особливо придатних в лікуванні розладів центральної нервової системи, які не володіють недоліками обговорених вище речовин. Внаслідок розробки даного винаходу, виявлено, що бажане створення речовин зі специфічними фармакологічними властивостями, а саме речовин, які володіють модулюючою дією на нейротрансмісію дофаміну. Подібні властивості раніше не обговорювалися, і їх неможливо одержати з раніше відомими сполуками.

Автори заявки несподівано виявили, що сполуки згідно з даним винаходом переважно впливають на дофамінергічну систему головного мозку. Вони впливають на біохімічні показники в мозку, виявляючи характерні риси дофамінових антагоністів, наприклад, спричиняючи підвищення концентрації метаболітів дофаміну.

Антагоністи дофамінового рецептора специфічно придушують поведінкову активність в ряді експериментів, включаючи спонтанну локомоторну активність, викликану амфетаміном гіперактивність. Також відомо, що вони індукують каталепсію у гризунів. На відміну від них, сполуки згідно з даним винаходом або не володіють, або володіють обмеженою інгібіторною дією на локомоторну активність. Хоч деякі із сполук можуть знижувати локомоторну активність, вони не спричиняють глибокого придушення поведінкової активності, характерного для антагоністів D2 рецептора. Сполуки згідно з даним винаходом або не володіють інгібіторними ефектами на локомоторну активність, або виявляють більш помірні інгібіторні ефекти на локомоторну активність, чим можна було б чекати від антагоністів дофаміну. Крім того, вони навіть можуть бути помірними стимуляторами поведінкової активності. Незважаючи на їх властивості стимуляторів поведінкової активності, деякі із сполук можуть знижувати викликану д-амфетаміном гіперактивність.

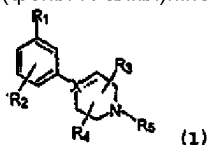
Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом до здивування показують профіль дофамінергічної активності з явною антагоніст-подібною дією на нейрохімію головного мозку, але відсутність або помірний антагоніст-подібна дія на нормальну поведінкову активність, вони можуть активувати тварин з низькою базовою активністю, але також можуть інгібувати поведінкову активність в стані гіперактивності. Профіль дії пропонує модуляторні ефекти на дофамінергічні функції, явно відмінні від дії відомих сполук, що належать до цих хімічних класів або ефектів, протилежним типовим антагоністам або агоністам дофамінового рецептора цих або інших хімічних класів.

Враховуючи участь дофаміну у великій різноманітності функцій ЦНС і клінічні недоліки в цей час доступних фармацевтичних засобів, що впливають на дофамінові системи, можна довести перевагу нових класів дофамінергічних модуляторів, представлених в даному винаході, в порівнянні з відомими в цей час дофамінергічними сполуками в лікуванні деяких захворювань, що відносяться до дисфункції ЦНС, з точки зору ефективності, а також побічної дії.

Виявлено, що деякі сполуки згідно з даним винаходом володіють дивно хорошими фармакокінетичними властивостями, включаючи високу міру біодоступності при оральному застосуванні. Таким чином, вони є придатними для одержання фармацевтичних засобів для орального застосування. У відомому рівні техніки не розкритий шлях одержання сполук з такою дією на дофамінові системи в головному мозку.

Даний винахід відноситься до нових двозаміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперазинів і двозаміщених 4-(феніл-N-алкіл)піперидинів в формі вільної основи або до їх фармацевтично прийнятної солі, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять названі сполуки і використанню названих сполук в терапії. Метою винаходу є створення нових сполук для використання в терапії, і більш точно, сполук для модулювання дофамінергічних систем в головному мозку ссавця, включаючи мозок людини. Задачею даного винаходу також є створення сполук, що володіють терапевтичними ефектами після орального введення.

Більш точно, даний винахід відноситься до сполук заміщеного 4-(феніл-N-алкіл)піперазину і 4-(феніл-N-алкіл)піперидину формули 1:



де:

X вибраний з групи, що складається з N, CH і C, однак, X може являти собою тільки C, якщо сполука містить подвійний зв'язок на дільниці, позначеній пунктирною лінією.

R₁ вибраний з групи, що складається з CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂R₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-тіофену, 2-тіофену, 3-фурану, 2-фурану, F, Cl, Br і I, де R₇ такий, як визначено нижче;

R₂ вибраний з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH і NH₂;

R₃ і R₄ незалежно вибрані з групи, що складається з H і C₁-C₄ алкілів;

R₅ вибраний з групи, що складається з C₁-C₄ алкілів, алілів, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифторпропілу, 4,4,4-трифторбутилу і -(CH₂)-R₆, де R₆ такий, як визначено нижче;

R₆ вибраний з групи, що складається з C₃-C₆ циклоалкілів, 2-тетрагідрофурану і 3-тетрагідрофурану;

R₇ вибраний з групи, що складається з C₁-C₃ алкілів, C₃F і N(R₄)₂, де R₄ такий, як визначено вище,

і його фармацевтично прийнятним солям.

Сполуки згідно з даним винаходом володіють дофамін-модулюючою властивістю і придатні в лікуванні ряду захворювань центральної нервової системи, включаючи як психіатричну, так і неврологічну симптоматику. Захворювання, при яких можуть бути корисні сполуки з модулюючим ефектом на дофамінергічні системи, являють собою вікові захворювання, використовуються для попередження брадикінезії і депресії і для поліпшення психічних функцій. Вони також можуть бути використані для поліпшення симптомів розладів настрою. Вони можуть використовуватися при ожирінні, і як аноректичний агент, і при інших розладах харчування. Вони можуть використовуватися для поліпшення когнітивних функцій і пов'язаних з ними емоційних розладів при нейродегенеративних захворюваннях, а також після пошкодження мозку, викликаного судинним або травматичним інсультом. Подібним же образом, можуть поліпшуватися когнітивна і моторна дисфункція, пов'язані з розладом розвитку в дитинстві і юності. Вони можуть використовуватися для поліпшення всіх симптомів шизофренії і шизофреноподібних захворювань, для поліпшення існуючих симптомів, а також для

попередження нових психотичних епізодів. Також можна виправити інші психотичні розлади, що не характеризуються як шизофренія, шизоафективні синдроми, а також психотичні симптоми, марення і галюцинації, викликані іншими лікарськими засобами. Також можуть поліпшуватися руйнівні розлади поведінкової активності, такі як гіперактивність з дефіцитом уваги (ADHD), розлад спілкування і опозиційна непокоря. Вони також можуть використовуватися при тиках, таких як синдром Жіль де ла Турету і інших тиках. Також можуть бути поліпшені порушення мови, такі як заїкання. Вони також можуть бути використані для регулювання патологічних розладів при вживанні кави, чаю, тютюну, алкоголю і викликаючих залежність лікарських засобів, а також для поліпшення ментальних захворювань, пов'язаних з прийомом психоактивних речовин (включаючи алкоголь), включаючи галюциногени, симптомів скасування, марення, розладів настрою, статевих і когнітивних порушень.

Тривожні стани, obsесивно-компульсивний розлад і інші розлади імпульсного контролю, синдром посттравматичного стресу, особовий розлад і конверсивну істерію також можна лікувати сполуками згідно з винаходом. Інші показання включають розлади сну, розлад нормального циркадного ритму і розлад статевої функції.

Неврологічні показання включають лікування хвороби Хантінгтона, розлади рушення, такі як дискінезії, включаючи інші види хорей, а також первинні, вторинні і пароксизмальні дискінезії, віддалені розлади рушення, такі як віддалена дискінезія і віддалена дистонія, а також інші розлади рушення, викликані лікарськими засобами. "Restless legs", кульгавість, що переважається і нарколепсія також можуть лікуватися сполуками, включеними у винахід. Вони також можуть поліпшувати психічні і моторні функції при хворобі Паркінсона, і при родинній паркінсоноподібній симптоматичі, такій як множинна системна атрофія, прогресивний супрануклеарний параліч, дифузний розлад Леві і судинний паркінсонізм. Вони також можуть використовуватися для поліпшення тремору різного походження.

Сполуки згідно з винаходом також можуть використовуватися в лікуванні судинних головних болів, таких як мігрень і гемікранія, як для лікування в гострому випадку, так і для профілактики. Вони можуть поліпшувати реабілітацію після судинного або травматичного пошкодження головного мозку. Крім того, вони можуть використовуватися для ослаблення болю при станах, що характеризуються підвищенням м'язового тону.

Фармакологія

Очевидно, що при психіатричних і неврологічних захворюваннях порушується нейротрансмісія в ЦНС. У багатьох випадках, наприклад, при шизофренії або хворобі Паркінсона, є застосовною, але не оптимальною, фармакотерапія, заснована на антагонізмі або агонізмі дофамінових рецепторів. У недавні роки багато зусиль було покладено на відкриття нових і селективних лігандів для субстратів дофамінового рецептора (D1, D2, D3, D4, D5) з метою поліпшення ефективності і зниження побічних ефектів.

Даний винахід пропонує інші принципи для нових терапевтичних засобів, заснованих на взаємодії з дофаміновими системами. Сполуки згідно з даним винаходом володіють впливом на нейрохімію головного мозку, подібним впливу антагоністів дофамінових D2 рецепторів. По контрасту з антагоністами дофамінового рецептора сполуки, що використовуються в цей час, даного винаходу показують відсутність або обмеження впливу на спонтанну локомоторну активність. Вони можуть бути помірно активовані. Дивно, що сполуки згідно з винаходом можуть також знижувати підвищену активність, викликану прямими або посередніми дофамінергічними агоністами, тобто д-амфетаміном і речовинами аналогічної дії. Крім того, деякі із сполук показують високу пероральну біодоступність.

Нижче детально обговорюються деякі приклади, переважних сполук згідно з винаходом.

Однією з переважних сполук є 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин, що одержується в прикладі 9. У пацюків 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин збільшує рівень 3,4-гідроксифенілоцтової кислоти в смугастому тілі з 1089 ± 102 (контролів) до 1680 ± 136 нг/г тканини, $p < 0,05$, $n=4$, при 50мкмоль/кг підшкірно. Дивно, що не спостерігається значного інгібування спонтанної поведінки; 1287 ± 272 см/30хв. (для контролю) vs. 944 ± 144 см/30хв. при 50мкмоль/кг підшкірно. Вона не впливає також на локомоторну активність приручених пацюків, з 1381 ± 877 см/60хв. (для контролю) до 1300 ± 761 см/60хв. при 50мкмоль підшкірно.

Гіперактивність, викликана д-амфетаміном істотно знижується з 8376 ± 2188 см/30хв. до 3399 ± 1247 см/30хв. при 50мкмоль/кг підшкірно, $p < 0,05$, $n=4$, Fischer PLSD. Дивно, що 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин володіє оральною доступністю (F) в 55% у пацюків.

Подібно 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидину, 4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин, що є сполукою з прикладу 43, підвищує рівень 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти в смугастому тілі з 974 ± 39 (для контролю) до 1895 ± 100 нг/г тканини, $p < 0,05$, $n=4$, при 100мкмоль/кг підшкірно. Відповідно до тесту на поведінкову активність у заздалегідь не оброблених пацюків відмічалася помірне підвищення локомоторної активності з 14 ± 4 см/30хв. (для контролю) до 540 ± 128 см/30хв., 30-60хв., $p < 0,05$, $n=4$, при 100мкмоль/кг підшкірно. Таким чином, 4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин показує властивості, бажані відповідно до даного винаходу.

Важливість заміщення в пара-положенні демонструється 1-пропіл-4-(3-трифторметилфеніл)піперазином, який не включений в об'єм даного винаходу, який має такі ж заступники, як і 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин (сполука з прикладу 9) в мета-положенні, але не заміщений в пара-положенні. При подібних змінах ефекти зберігаються, але вплив на поведінкову активність значно послаблюється. Таким чином, 1-пропіл-4-(3-трифторметилфеніл)піперазин підвищує рівень 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти в смугастому тілі з 1066 ± 46 (контролі) нг/г тканини до 3358 ± 162 нг/г тканини при 50мкмоль/кг

підшкірно $p < 0,05$, $n = 4$, з подальшим інгібуванням поведінкової активності з 1244 ± 341 см/60хв. (контролі) до 271 ± 137 при 50мкмоль/кг підшкірно $p < 0,05$, $n = 4$. Ці властивості небажані відповідно до даного винаходу, і, відповідно, 1-пропіл-4-(3-трифторметилфеніл) піперазин не включений в об'єм даного винаходу.

1-(4-Хлор-3-нітрофеніл)-4-пропілпіперазин, що одержується в прикладі 19, підвищує рівень 3,4-дигідроксифеніл оцтової кислоти в смугастому тілі з 1074 ± 42 (контролі) до 1693 ± 104 нг/г тканини, $p < 0,05$, $n = 4$, при 100мкмоль/кг підшкірно. Відповідно до тесту на поведінкову активність він помірно підвищує локомоторну активність з 56 ± 25 см/30хв. (для контролів) до 266 ± 89 см/30хв., 30-60хв., $p = 0,06$, $n = 4$, при 100мкмоль/кг підшкірно. 1-(4-Хлор-3-нітрофеніл)-4-пропілпіперазин знижує гіперактивність, викликану д-амфетаміном з 29792 ± 3212 см/60хв. (контролі д-амфетаміну) до 3767 ± 2332 см/60 хв., $p < 0,05$, $n = 4$, при 100 мкмоль/кг підшкірно. Таким чином, 1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-4-пропілпіперазин показує бажані властивості.

Цис-4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-2,6-диметил-1-пропілпіперазин, який є сполукою згідно з винаходом з прикладу 34, володіє здатністю підвищувати спонтанну поведінкову активність у приручених пацюків; з 415 ± 214 см/60хв. (для контролів) до 919 ± 143 см/60хв., $p = 0,056$, $n = 4$, при 33мкмоль/кг підшкірно в поєднанні з легким підвищенням рівня 3,4-дигідроксифеніл оцтової кислоти в смугастому тілі з 1015 ± 61 (для контролів) до 1278 ± 143 нг/г тканини, $p = 0,13$, $n = 4$, при 33мкмоль/кг підшкірно.

Здатність інгібувати гіперактивність, викликану д-амфетаміном, демонструється цис-4-(3,4-дихлорфеніл)-2,6-диметил-1-пропілпіперазином, який є сполукою з прикладу 35. Гіперактивність, викликана д-амфетаміном знижується з 19595 ± 2999 см/60хв. (для контролів д-амфетаміну) до 6514 ± 3374 см/60хв., $p < 0,05$, $n = 4$, при 100мкмоль/кг підшкірно.

Сполуки згідно з винаходом особливо придатні для лікування захворювань центральної нервової системи і, особливо, для лікування захворювань, опосередкованих дофаміном. Вони можуть, наприклад, використовуватися для зниження симптомів при порушенні настрою, при ожирінні, як аноректичний агент і при інших порушеннях харчування, для поліпшення когнітивних функцій і пов'язаних емоційних розладів, для поліпшення когнітивної і моторної дисфункції, пов'язаної з порушеннями розвитку, для виправлення всіх симптомів психозів, включаючи шизофренію і шизофреноподібні захворювання, для поліпшення існуючих симптомів, а також для попередження виникнення нових психічних виявів, для регулювання патологічних станів, пов'язаних з вживанням їжі, кави, чаю, алкоголю, лікарських засобів, що спричиняють звикання, і т.д.

Таким чином, сполуки згідно з винаходом можуть використовуватися для лікування симптомів при, наприклад, наступних захворюваннях:

- шизофренія і інші психотичні розлади, такі як кататонічна, гебефренічна, параноїдна, резидуальна або диференціальна шизофренія; шизофреноподібні розлади; шизоафективний розлад; маревні розлади; короткі психотичні розлади, психотичний розлад внаслідок загального хворобливого стану з маренням і/або галюцинаціями;

- розлади настрою, такі як, наприклад, дистимічні розлади і великі депресивні розлади; біполярні розлади, наприклад, біполярний I розлад, біполярний II розлад і циклотимічний розлад; розлад настрою внаслідок загального хворобливого стану з депресивними і/або маніакальними рисами; і розлад настрою, викликаний певними речовинами;

- тривожні розлади, такі як гострий стресовий розлад, агорафобія без панічного розладу в епікризі; тривожний розлад внаслідок загального хворобливого стану, генералізований тривожний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, панічний розлад з агарофобією, панічний розлад без агарофобії, посттравматичний стресовий розлад, специфічна фобія, соціальна фобія і тривожний розлад, викликаний певними речовинами;

- розлади харчування, такі як нервова анорексія, нервова булімія і ожиріння;

- розлади сну, такі як дисомнія, наприклад, розлад сну, пов'язаний з диханням, розлад сну з порушенням циркадного ритму, гіперсомнія, безсоння, нарколепсія і розлад нормального циркадного ритму;

- не класифіковані розлади імпульсивного контролю, такі як розлад імпульсивного контролю, що характеризується декількома окремими епізодами втрати контролю за агресивними спонукками, клептоманія, патологічна азартність, піроманія і трихокриптоманія;

- особові розлади, такі як параноїдний, шизоїдний або шизотипічний розлад, антисоціальне, прикордонне, лицемірство і нарцисизм; і замкненість, залежність, обсесивно-компульсивний розлад;

- викликані медикаментозними засобами розлади рушення, такі як нейролептичний індукований паркінсонізм, нейролептичний злоскісний синдром, нейролептично індукована і віддалена дистопія, нейролептично індукована акатизія, нейролептично індукована віддалена дискінезія, медикаментозно-індукований тремор і медикаментозно-індуковані дискінезії;

- викликані речовинами розлади, такі як зловживання, залежність, тривожні розлади, інтоксикація, токсичний делірій, психотичні розлади, психотичні розлади з маренням, розлади настрою, стійкий амнестичний розлад, стійка деменція, стійкий розлад сприйняття, статеві дисфункції, розлад сну, синдром скасування, абстинентний делірій внаслідок зловживання алкоголем, амфетаміном (або амфетамін-подібними речовинами), кофеїном, гашишем, кокаїном, галюциногенами, леткими препаратами, нікотинном, препаратами опію, фенциклідіном (або фенциклідін-подібними речовинами), седативними речовинами, гіпнотичними речовинами, і/або транквілізаторами;

- розлади, уперше діагностовані в дитинстві або юності, такі як олігофренія, розлад навчання, розлад моторних навичок, наприклад, розлад розвитку координації; комунікаційні розлади, наприклад, розлад виразності

мови, фонологічний розлад, розлад сприйняття-вираження мови і заїкання; розлад розвитку, що розповсюджується, наприклад, хвороба Аспергера, аутизм, дитяча дезінтеграція, хвороба Рета, дефіцит уваги і руйнівна поведінка, наприклад, дефіцит уваги/гіперактивність, розлад поведінки і опозиційна непокоря; розлади харчування і годування немовлят або дітей раннього віку, наприклад, розлад годування немовлят або дітей раннього віку, пікацизм, розлад жування; тики, наприклад, хронічний моторний або голосовий тик і розлад Турету; інші розлади дитячого або юнацького віку, наприклад, виборчий мутизм і стереотипічний розлад рушення;

- делірій, деменція, амнестичні і інші родинні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера,

Крейтцфельда-Якоба, dead травма, хвороба Гентінгтона, ВІЛ, хвороба Піка, і дифузна деменція Леві;

- конверсивна істерія;

- стани, пов'язані з нормальним старінням, такі як розлад рушійних функцій і ментальних функцій;

- хвороба Паркінсона і родинні захворювання, така як множинна системна атрофія, наприклад, стриальна дегенерація, оливопонтocereбелярна атрофія, синдром Шая-Джейджера; прогресивний супрануклеарний параліч; кортикобазальна дегенерація; і судинний паркінсонізм;

- тремори, такі як істотний, ортостатичний, тремор в спокої, церебелярний і вторинний тремор;

- головні болі, такі як мігрень, гемікранія, головний біль напруження і параксизмальний головний біль;

- розлади рушення, такі як дискінезії, наприклад, при загальних медичних станах, вторинні після травматичного або судинного інсульту, гемібалізм, атетозна, хорея Сиденгама і пароксизмальна дискінезія; синдром Екбома (restless legs), хвороба Вільсона, хвороба Галервордена-Шпатца;

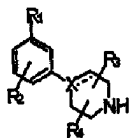
- при реабілітаційному лікуванні, наприклад, реабілітація після судинного або травматичного пошкодження мозку;

- біль при станах, що характеризуються підвищенням м'язового тону, таких як фіброміалгія, м'язово-лицевий синдром, дистонія і паркінсонізм; а також

- стани, родинні переліченим вище, які попадають в більш широкий клас захворювань, але не відповідають критеріям якого-небудь конкретного захворювання в межах цих класів.

Синтез

Синтез даних сполук проводиться способами, звичайними для синтезу родинних ним відомих сполук. Синтез сполук формули 1, загалом, включає взаємодію проміжних речовин, що містять алкільну групу, з проміжними піперидином або піперазином, що містить аміно групу формули 2:

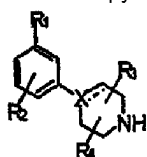


(2)

Звичайний спосіб синтезу даних сполук складається у використанні алкільйодиду (наприклад, 1-пропіл-йодиду). Альтернативно, на алкільній групі, звичайно, можуть використовуватися інші йдучі групи крім йодиду, такі як сульфонати, особливо метансульфонат або толуолсульфонат, група бромі і ним подібні. Алкільні проміжні сполуки взаємодіють з відповідним аміном в присутності будь-якого відповідного вловлювача кислоти.

Відповідними вловлювачами кислоти є звичайні основи, такі як карбонати, бікарбонати і гідроксиди лужних або лужноземельних металів, як і деякі органічні основи, такі як триалкіламіни і триалканоламіни. Реакційним середовищем для подібних реакцій може бути будь-який відповідний органічний розчинник, інертний в лужних умовах; можуть використовуватися ацетонітрил, складні ефіри, такі як етилацетат і йому подібні, і галогеновані алканові розчинники. Звичайно реакції проводяться при підвищеній температурі реакційної суміші, наприклад, від температури навколишнього середовища до температури кипіння із зворотним холодильником, особливо від 50°C до близько 100°C.

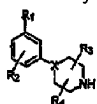
Інший зручний спосіб синтезу даних сполук включає відновне амінування аміном формули:



(2)

з альдегідом або кетоном, або в присутності відновлювального агента, такого як ціаноборгідрид натрію або триацетоксидборгідрид натрію, або з подальшим відновленням, наприклад, використовуючи каталітичне гідродування, одержуючи відповідну сполуку формули 1.

Сполука формули 3



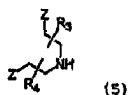
(3)

де X=N, одержують взаємодією сполук формули 4



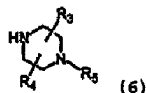
(4)

із сполуками формули 5:

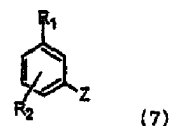


де Z являє собою йдучу групу, подібну йодиду. Звичайно, на алкільній групі можуть використовуватися і інші йдучі групи, крім йодиду, такі як сульфонати, особливо метансульфонат, або толуолсульфонат, група бром і ним подібні. Алкільна проміжна речовина взаємодіє з відповідним аміном в присутності будь-якого відповідного вловлювача кислоти. Відповідними вловлювачами кислоти є звичайні основи, такі як карбонати, бікарбонати і гідроксиди лужних або лужноземельних металів, як і органічні основи, такі як триалкіламіни і триалканоламіни. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як н-бутанол, з нагріванням при близько 50-150°C.

Сполуки формули 1, де X=N також одержують взаємодією сполук формули 6:



з арилом, заміщеним йдучою групою формули 7:



де Z являє собою галогенід, наприклад хлор, бром, йод, або сульфонат, наприклад, -OSO₂CF₃ або -OSO₂F в присутності основи і каталізатора у вигляді перехідного металу з нульовою валентністю, такого як Pb або Ni, відповідно до відомого способу (Tetrahedron Letters, vol.37, 1996, 4463-4466, J. Org. Chem., vol.61, 1996, 1133-1135).

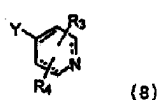
Каталізатор, переважно Pd, володіє здатністю утворювати лігандний комплекс і зазнавати окислювального приєднання. Типовий Pd каталізатор являє собою Pd₂(dba)₃, (де dba відноситься до дибензилиденацетону), Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ або PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, і типові фосфінові ліганди являють собою BINAP, P(o-tol)₃, dppf і ним подібні. Відповідними вловлювачами кислоти є звичайні основи, такі як карбонати, бікарбонати і алкілоксиди лужних або лужноземельних металів, як і деякі органічні основи, такі як триалкіламіни і триалканоламіни. Реакційним середовищем для подібних реакцій може бути будь-який загальноприйнятий органічний розчинник, інертний в лужних умовах; відповідними розчинниками є ацетонітрил, толуол, діоксан, НМП (N-метил-2-піролідон), ДМЕ (диметоксietан), ДМФ. (N,N-диметилформамід), ДМСО (диметилсульфоксид) і ТГФ (тетрагідрофуран).

Звичайно реакції проводять при підвищеній температурі реакційної суміші, наприклад, від температури навколишнього середовища до температури кипіння із зворотним холодильником, особливо від 50°C до близько 120°C.

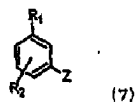
Сполуки формули 1, де X=N, також одержують взаємодією сполук формули 6 з арилом, заміщеним йдучою групою (наприклад, F або Cl), за допомогою реакції нуклеофільного ароматичного заміщення в присутності основи, як пояснювалося вище.

Сполуки формули 1, де X=CH або C, також одержують шляхом каталізованої перехідним металом реакції перехресного скріплення, відомої фахівцям в даній області техніки як, наприклад, реакції Suzuki і Stille.

Реакції можуть проводитися між сполуками формули 8:



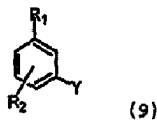
де Y являє собою, наприклад, діалкілборан, діалкенілборан або боронову кислоту (наприклад, B₂, B(OH)₂ або триалкілолово (наприклад, SnMe₃, SnBu₃), і арил, заміщений йдучою групою формули 7:



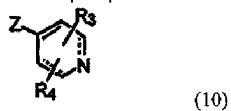
(визначення Z дивись вище) в присутності основи і каталізатора у вигляді перехідного металу з нульовою валентністю, такого як Pb або Ni, відповідно до відомих способів (Chem. Pharm. Bull., vol.33, 1985, 4755-4763, J. Am. Chem. Soc., vol.109, 1987, 5478-5486, Tetrahedron Lett., vol.33, 1992, 2199-2202). Крім того, Y може являти собою цинк- або магнійгалогенідну групу (наприклад, ZnCl₂, ZnBr₂, ZnI₂, MgBr, MgI) відповідно до відомих способів (Tetrahedron Lett., vol.33, 1992, 5373-5374, Tetrahedron Lett., vol.37, 1996, 5491-5494).

Каталізатор, переважно Pb, володіє здатністю утворювати лігандний комплекс і зазнавати окислювального приєднання. Визначення лігандів, основ і розчинників представлено вище.

Альтернативно, каталізовані перехідним металом реакції перехресного скріплення проводяться з протилежною картиною заміщення:

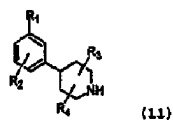


гетероарилом/алкенілом, заміщеними йдучою групою формули 10:



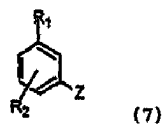
в присутності основи і каталізатора у вигляді перехідного металу з нульовою валентністю, такого як Pd і Ni, відповідно до нових способів, обговорених в попередньому розділі.

Сполуки формули 11:

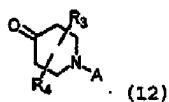


можуть бути одержані каталітичним гідруванням тетрагідропіридину або піридину з попереднього розділу, використовуючи стандартний спосіб, відомий в рівні техніки, звичайно з паладієм на вуглеці, PtO₂ або нікелем Ренею як каталізатором. Реакцію проводять в інертному розчиннику, такому як етанол або етилацетат, в присутності або відсутності протонної кислоти, такої як оцтова кислота або HCl. Коли піридинове кільце є кватернізованим алкільною групою, кільце може бути частково відновлене NaBH₄ або NaCNBH₄, даючи тетрагідропіридиновий аналог, який може далі відновлюватися каталітичним гідруванням.

Інший зручний спосіб синтезу сполук формули 1, де X=CH або C, також здійснюється обробкою арилгалогенідів формули 7:

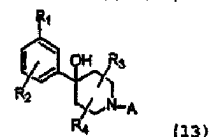


де Z являє собою Cl, Br або I, з алкіллітієвими реагентами, наприклад, бутиллітієм, втор-бутиллітієм або трет-бутиллітієм, переважно бутиллітієм, або Mg (реакція Грін'яра) в інертному розчиннику. Відповідні розчинники включають, наприклад, ефір або тетрагідрофуран, переважно тетрагідрофуран. Температура реакції знаходиться в інтервалі від близько -110°C до близько 0°C. Утворені подібним образом проміжні аніони літію або аніони магнію можуть потім далі взаємодіяти з відповідним електрофілом формули 12:



де A визначається, як захисна група, подібна t-Бос (трет-бутоксикарбоніл), Fмос (флуоренілметоксикарбоніл), Cbz (бензилоксикарбоніл) або алкільна група, подібна бензилу.

Необхідно, щоб гідроксигрупа утворених проміжних речовин формули 13:



була видалена таким чином, щоб в результаті вийшла сполука формули 1 (X=CH або C).

Дана стадія може проводитися одним з декількох стандартних способів, відомих в рівні техніки. Наприклад, тіокарбонільне похідне (наприклад, ксантат) може бути одержане і видалене вільнорадикальним способом, відомим в області техніки. Альтернативно, гідрокси група може бути видалена відновленням джерелом гідриду, таким як триетилсилан, в кислотних умовах, використовуючи, наприклад, трифтороцтову кислоту або бортрифторид. Реакція відновлення може проводитися без розведення або в розчиннику, такому як метиленхлорид. Ще одним альтернативним способом є спочатку перетворення гідроксильної групи у відповідну йдучу групу, таку як тозилат або хлорид, використовуючи стандартні способи. Йдуча група потім віддаляється за допомогою нуклеофільного гідриду, такого як, наприклад, літій алюміній гідрид. Ця остання реакція проводиться звичайно в інертному розчиннику, такому як ефір або тетрагідрофуран.

Інший альтернативний спосіб видалення гідроксильної групи складається спочатку в дегідрованні спирту до олефіну такими реагентами, як сіль Бургеса (J. Org. Chem., vol.38, 1973, 26) з подальшим каталітичним гідруванням подвійного зв'язку при стандартних умовах з таким каталізатором, як паладій на вуглеці. Спирт також може бути дегідрований до олефіну обробкою кислотою, такою як пара-толуолсульфокислота або трифтороцтова кислота.

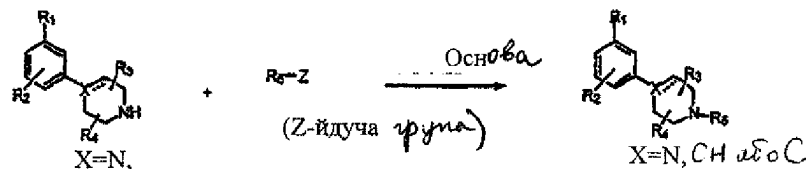
Захисна група A віддаляється при стандартних умовах, відомих фахівцям в даній області. Наприклад, t-Бос розщеплення звичайно проводиться з трифтороцтової кислотою або чистою, або в поєднанні з метиленхлоридом. F-мос звичайно відщеплюється простою основою, такою як аміак, піперидин або морфолін, звичайно в полярному розчиннику, такому як ДМФ і ацетонітрил. Коли A являє собою Cbz або бензил, вони

звичайно відщеплюються в умовах каталітичного підрування. Бензильна група також може відщеплюватися в умовах N-деалкілювання, такого як обробка А-хлоретил хлорформатом (J. Org. Chem., vol.49, 1984,2081-2082).

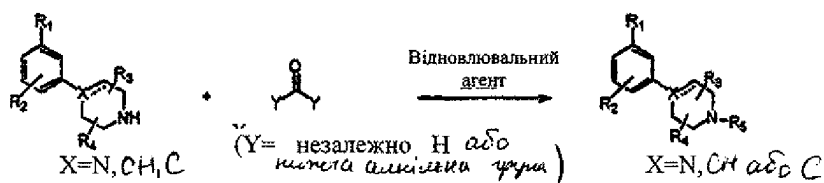
Крім того, можливо перетворити радикал R_1 в сполучі формули 1 в інший радикал R_1 , наприклад, окисленням метил сульфід у метил сульфон (наприклад, т-хлорпероксибензойною кислотою), заміщенням трифлатної або галогенідної групи ціаногрупою (наприклад, каталізованим паладієм ціануванням), заміщенням трифлатної або галогенідної групи кетоном (наприклад, каталізованої паладієм Неск реакцією бутилвініловим ефіром), заміщенням трифлатної або галогенідної групи карбоксамідом (наприклад, каталізованим паладієм карбонілюванням) або розщепленням або, наприклад, перетворенням метокси групи у відповідне гідроксильне похідне, яке може далі перетворюватися у відповідний мезилат або трифлат. Терміни мезилат і трифлат відносяться до OSO_2CH_3 , CH_3SO_3 або OSO_2CF_3 , CF_3SO_3 , відповідно.

Загалом можна сказати, що загальний процес одержання даних сполук має шість основних варіантів, які можуть бути коротко описані таким чином:

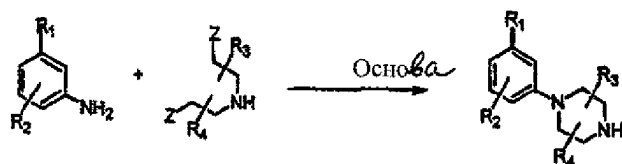
у відповідності до схеми 1:



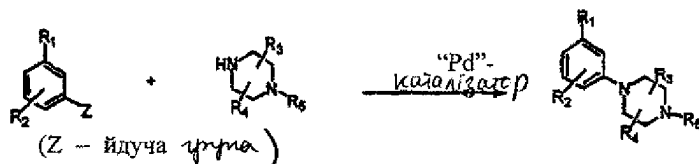
або у відповідності до схеми 2:



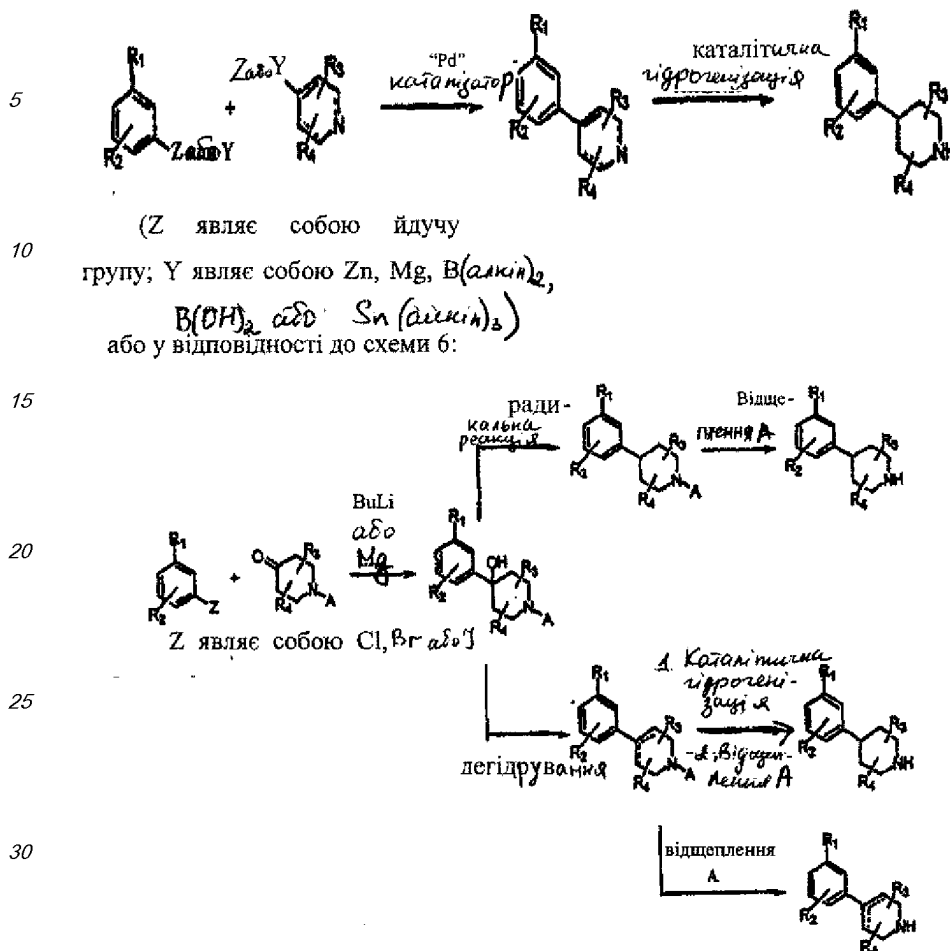
або у відповідності до схеми 3:



або у відповідності до схеми 4:



або у відповідності до схеми 5:



35 Як використовується тут термін C₁-C₄ алкіл відноситься до алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю в будь-якій ізомерній формі. Різні вуглецеві фрагменти визначаються таким чином: алкіл відноситься до аліфатичного вуглеводневого радикала і включає форми з розгалуженим і нерозгалуженим ланцюгом, такі як метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил. Термін циклоалкіл відноситься до радикала насиченого циклічного вуглеводню, такого як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

40 Термін "хворий", що використовується тут, відноситься до індивідуума, потребує лікування відповідно до винаходу.

Термін "лікування", що використовується тут, відноситься як до лікування з метою лікування або полегшення захворювання або стану, так і до лікування з метою попередження розвитку захворювання або стану. Лікування може проводитися як в гострій так і в хронічній формі захворювання.

45 Як органічні, так і неорганічні кислоти можуть використовуватися для утворення нетоксичних фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот сполук згідно з винаходом. Прикладами кислот є сірчана, азотна, фосфорна, хлористоводнева, лимонна, оцтова, молочна, винна, пальмова, етандисульфонова, сульфамова, сукцинова, циклогексилсульфамова, фумарова, малеїнова і бензойна кислота. Ці солі легко одержати способами, відомими в області техніки.

50 Фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно з винаходом також можуть містити речовини, що використовуються для полегшення виробництва фармацевтичного препарату або введення препаратів. Такі речовини добре відомі фахівцям в цій області і можуть, наприклад, бути фармацевтично прийнятними ад'ювантами, носіями і консервантами.

У клінічній практиці сполуки, що використовуються відповідно до даного винаходу, звичайно вводяться 55 орально, ректально або шляхом ін'єкцій, або в формі фармацевтичних препаратів, що включають активний інгредієнт, або в формі вільної основи, або у вигляді фармацевтично прийнятної нетоксичної адитивної солі кислоти, такої як хлористоводнева, молочна, оцтова, сульфаматна сіль, в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. Носій може бути твердим, напівтвердим або рідким. Звичайно активна речовина складає від 0,1 до 99% по вазі від ваги препарату, більш характерно від 0,5 до 20% від ваги препарату, призначеного для 60 ін'єкцій, і від 0,2 до 50% від ваги препарату, придатного для орального введення.

Для одержання фармацевтичних препаратів, що містять сполуки згідно з винаходом, у вигляді одиної дозованої форми для орального введення вибрана сполука може бути змішана з твердим ексципієнтом, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітом, манітом, крохмалем, таким як картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин, похідними целюлози, зв'язуючою речовиною, такою як желатин або 65 полівінілпіролідін, і змащувальним агентом, таким як стеарат магнію, стеарат кальцію, поліетиленгліколь, віск, парафін і ним подібні, і потім спресована в таблетки. Якщо потрібні таблетки з покриттям, вміст,

5 одержаний як описано вище, може бути покритий концентрованим розчином цукру, який може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, тальк, діоксид титана і ним подібні. Альтернативно, таблетки можуть бути покриті полімером, відомим фахівцям в цій області, розчиненим в легко леткому органічному розчиннику або змішаним з органічними розчинниками. Барвники можуть додаватися до цих покриваючих речовин для

10 полегшення відмінності між таблетками, що містять різні активні речовини або різні кількості активної сполуки. Для одержання м'яких желатинових капсул активна речовина може бути змішана з, наприклад, рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активної речовини, використовуючи або згадані ексципієнти для таблеток, наприклад, лактозу, сахарин, сорбіт, маніт, крохмаль

15 (наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин), похідні целюлози або желатин. Також рідкі або напіврідкі лікарські форми можуть наповнювати тверді желатинові капсули. Дозовані одиниці для ректального введення можуть бути розчинами або суспензіями, або можуть бути одержані в формі супозиторіїв, що містять активну речовину в суміші з нейтральною жирною основою, або желатинових ректальних капсул, що містять активну речовину в суміші з рослинною олією або парафіновим

20 маслом. Рідкі препарати для орального введення можуть бути в формі сиропів або суспензій, наприклад, розчини, що містять від 0,2% до близько 20% по вазі активної описаної тут речовини, інше складає цукор і суміш етанолу, води, гліцерину і пропіленгліколю. Необов'язково такі рідкі препарати можуть містити фарбувальні агенти, ароматизатори, сахарин і карбоксиметилцелюлозу як згущувач або інші ексципієнти, відомий фахівцям в даній області.

25 Розчини для парентерального введення шляхом ін'єкцій можуть бути одержані у водному розчині водорозчинних фармацевтично прийнятних солей активної речовини, переважно в концентрації від 0,5% до близько 10% по вазі. Ці розчини можуть також містити стабілізуючі агенти і/або буферні агенти і можуть бути легко забезпечені в ампулах у вигляді різних дозованих одиниць. Використання і введення хворому, потребуючому лікування в клініці очевидно для фахівця в даній області.

30 Додатково потрібно вважати, що даний винахід також включає стереоізомери, а також оптичні ізомери, наприклад, суміші енантімерів, а також окремі енантімери і діастереоізомери, які виникають внаслідок структурної асиметрії певних сполук поточного ряду. Розділення різних ізомерів проводиться з використанням різних способів, добре відомих фахівцям в даній області.

При терапевтичному лікуванні ефективна кількість або терапевтична кількість сполук згідно з винаходом складає від близько 0,01 до близько 500мг/кг ваги тіла на день, переважно 0,1-10мг/кг ваги тіла на день. Сполуки можуть вводитися будь-яким відповідним шляхом, таким як пероральний або парентеральний. Денна доза переважно вводиться в окремими дозами 1-4 рази на день.

Далі винахід ілюструється приведеними нижче прикладами, які жодним чином не призначені для обмеження області винаходу.

35 Приклад 1

1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин
Суміш 5-бром-2-хлорбензотрифториду (0,2г, 0,85ммоль), п-пропілпіперазину (0,15г, 1,17ммоль), трет-бутоксиду натрію (0,134г), dppf (14мг) і $[Pd_2(dba)_3]$ (10мг) в діоксані (5мл) нагрівають в аргоні при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш переносять в Et₂O (40-50мл) і промивають розчином солі (15-20мл). Органічні фракції сушать (MgSO₄, фільтрують і випаровують досуху. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи CH₂Cl₂:MeOH (9:1 (об./об.)). Амін перетворюють в HCl-сіль і піддають перекристалізації з етанолу/діетилового ефіру: т.п. 268°C (HCl); МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 307 (M⁺, 6), 279 (33), 277 (98), 70 (bp), 56 (40). Rf=0,35 (EtOAc).

40 Приклад 2

1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин
Суспензію 1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазину (100мг) і розмолотого K₂CO₃ (200мл) перемішують в CH₃CN (30мл) при кімнатній температурі. По краплях додають розчин 1-бромпропілу (52мг) в CH₃CN (5мл). Суміш перемішують при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують, і леткі речовини випаровують у вакуумі. Маслянистий залишок хроматографують на колонці окислу кремнію з MeOH:CH₂Cl₂ (1:9 (об./об.)) як елюент. Збір фракцій, тих, що містять чистий продукт і випаровування розчинника дає названу в заголовку сполуку (85мг). МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 306 (M⁺, 25), 277 (bp), 234 (23), 206 (23), 179(23).

50 Приклад 3

1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-етилпіперазин
Виходячи з 1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазину і йодетану, названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 292 (M⁺, bp), 277 (88), 234 (33), 206 (55), 179 (49).

55 Приклад 4

1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-ізопропілпіперазин
Виходячи з 1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазину і ізопропілброміду виділяють названу в заголовку сполуку способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 306 (M⁺, 30), 291 (bp), 206 (25), 193 (15), 179 (20).

60 Приклад 5

1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-4-етилпіперазин
Виходячи з 1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазину і брометану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 293 (M⁺, 6), 292 (30), 277 (29), 57

(bp), 56 (41).

Приклад 6

1-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин

5 Виходячи з 1-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-4-піперазину і 1-пропілйодиду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 266,1 (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 340 (M⁺, 20), 311 (95), 240 (30), 70 (bp), 56 (46).

Приклад 7

1-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-4-етилпіперазин

10 Виходячи з 1-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-4-піперазину і йодетану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 326 (M⁺, 65), 311 (bp), 268 (35), 240 (70), 213 (65).

Приклад 8

4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-бутилпіперидин

15 Виходячи з 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидину і 1-бутилброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 319 (M⁺, 6), 278 (31), 277 (19), 276 (bp), 70 (30).

Приклад 9

4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин

20 Виходячи з 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидину і 1-пропілйодиду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 218-220°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 305 (M⁺, 4), 278 (35), 277 (13), 276 (bp), 70 (40).

Приклад 10

4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-етилпіперидин

25 Виходячи з 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидину і йодетану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 291 (M⁺, 6), 278 (29), 277 (11), 276 (bp), 70 (50).

Приклад 11

1-(3,4-дихлорфеніл)-4-пропілпіперазин

30 Виходячи з 1-(3,4-дихлорфеніл)-4-піперазину і йодпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 273 (M⁺, 7), 272 (37), 245 (64), 243 (bp), 70 (48).

Приклад 12

1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин

35 Виходячи з 1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазину і 1-йодпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 234°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 306 (M⁺, 20), 279 (34), 277 (bp), 70 (99), 56 (48).

Приклад 13

2-фтор-5-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил

40 Виходячи з 2-фтор-5-піперазин-1-іл-бензонітрилу і 1-йодпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 247 (M⁺, 25), 218 (bp), 175 (28), 147 (33), 70 (65).

Приклад 14

1-(4-метил-3-нітрофеніл)-4-пропілпіперазин

45 Виходячи з 1-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазину і 1-бромпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 263 (M⁺, 26), 234 (bp), 191 (19), 70 (84), 56 (40).

Приклад 15

1-етил-4-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазин

50 Виходячи з 1-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазину і 1-брометану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 249 (M⁺, 53), 234 (47), 84 (36), 57 (bp), 56 (46).

Приклад 16

1-аліл-4-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазин

55 Виходячи з 1-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазину і алілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z, (відносна інтенсивність, 70 еВ) 261 (M⁺, 60), 96 (70), 69 (bp), 68 (48), 56 (73).

Приклад 17

1-ізопропіл-4-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазин

60 Виходячи з 1-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазину і 1-ізопропілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 263 (M⁺, 31), 249 (15), 248 (bp) 84 (15), 56 (42).

Приклад 18

1-бутил-4-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазин

65 Виходячи з 1-(4-метил-3-нітрофеніл)піперазину і 1-бутилброміду названу в заголовку сполуку одержують

способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 277 (M⁺, 23), 234 (bp), 191 (17), 70 (64), 56 (33).

Приклад 19

1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-4-пропілпіперазин

Виходячи з 1-(4-хлор-3-нітрофеніл)піперазину і 1-бромпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 249°C (HCl); МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 283 (M⁺, 27), 254 (87), 165 (bp), 153 (78), 56 (90).

Приклад 20

1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин

Виходячи з 1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)піперазину і 1-бромпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 238°C (HCl); МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 290 (M⁺, 17), 261 (70), 190 (34), 70 (bp), 56 (44).

Приклад 21

1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-4-пропілпіперазин

Виходячи з 1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазину і 1-бромпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. Т. п. 242°C (HCl); МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 290 (M⁺, 34), 261 (bp), 218 (22), 190 (20), 70 (37).

Приклад 22

1-етил-4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазину і 1-йодетану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 276 (M⁺, 46), 261 (41), 190 (30), 84 (30), 57 (bp).

Приклад 23

1-бутил-4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазину і 1-бромбутану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 304 (M⁺, 22), 261 (bp), 218 (22), 190 (21), 70 (46).

Приклад 24

1-ізопропіл-4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)піперазину і ізопропілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ), 290 (M⁺, 30), 257 (bp), 190 (20), 84 (23), 56 (64).

Приклад 25

1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-4-пропілпіперазин

Виходячи з 1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину і n-Pr-I названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 312 (M⁺, 38), 284 (17), 283 (bp), 70 (49), 56 (17).

Приклад 26

1-бутил-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину і n-Bu-Br названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 326 (M⁺, 32), 284 (16), 283 (bp), 70 (58), 56 (23).

Приклад 27

1-етил-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину і Et-I названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 298 (M⁺, 81), 283 (45), 84 (36), 57 (bp), 56 (41).

Приклад 28

1-ізопропіл-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину і ізопропілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 312 (M⁺, 43), 297 (bp), 84 (35), 71 (33), 56 (73).

Приклад 29

1-аліл-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину і алілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 310 (M⁺, 91), 214 (73), 96 (86), 69(80), 56 (bp).

Приклад 30

2-метансульфоніл-4-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенол

1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-4-пропілпіперазин (30мг) розчиняють в 48% HBr (2мл) і перемішують при 120°C в атмосфері аргону протягом 3 годин. Надлишок HBr потім випаровують, і абсолютний етанол додають і випаровують. Цю процедуру повторюють декілька разів, одержуючи залишок 2-метансульфоніл-4-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенолу x HBr. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 298 (M⁺, 35),

269 (bp), 226 (15), 199 (12), 70 (62).

Приклад 31

4-(4-бутилпіперазин-1-іл)-2-метансульфонілфенол

5 Виходячи з 1-бутил-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 30; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 312 (M⁺, 29), 270 (15), 269 (bp), 226 (13), 70 (29).

Приклад 32

4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2-метансульфонілфенол

10 Виходячи з 1-ізопропіл-4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл) піперазину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 30; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 298 (M⁺, 39), 284 (18), 283 (bp), 84 (23), 56 (51).

Приклад 33

Цис-4-(4-хлор-3-тетрафторметилфеніл)-2,6-диметил-1-пропілпіперазин

15 Виходячи з 5-бром-2-хлорбензотрифториду і цис-2,3-диметил-1-пропілпіперазину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 9; т.п. 256°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 335 (M⁺, 5), 305 (55), 112 (bp), 70 (67), 56 (82).

Приклад 34

Цис-4-(4-фтор-3-тетрафторметилфеніл)-2,6-диметил-1-пропілпіперазин

20 Виходячи з 5-бром-2-фторбензотрифториду і цис-2,3-диметил-1-пропілпіперазину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 9; т.п. 221°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 318 (M⁺, 32), 289 (74), 112 (bp), 70 (71), 56 (84).

Приклад 35

Цис-4-(3,4-дихлорфеніл)-2,6-диметил-1-пропілпіперазин

25 Виходячи з 4-бром-1,2-дихлорбензолу і цис-2,3-диметил-1-пропілпіперазину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 9; т.п. 225°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 301 (M⁺, 24), 271 (64), 112 (bp), 70 (47), 56 (53).

Приклад 36

4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

30 Виходячи з 4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-4-олу названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 5; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 287 (M⁺, 20), 259 (15), 258 (bp), 177(17), 147(21).

Приклад 37

4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

35 Виходячи з 4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-4-олу названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 5; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 287 (M⁺, 27), 259 (14), 258 (bp), 177 (6), 146 (7).

Приклад 38

4-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

40 Виходячи з 4-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-4-олу названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 5; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 303 (M⁺, 18.), 276 (32), 274 (bp), 177 (6), 128 (5).

Приклад 39

4-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іла)-2-трифторметилфеніламін

45 4-піридин-4-іл-2-трифторметилфеніламін (270мг) розчиняють в 1-йодпропані (2мл) і нагрівають до 100 °C протягом 2 годин.

Потім леткі речовини випаровують, і залишок розчиняють в абс. ЕЮН (20мл), і по порціях додають NaBH₄ (800мг) при 20°C. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. До суміші 50 додають 10% розчин Na₂CO₃ (20мл). Водний шар екстрагують CH₂Cl₂, і об'єднану органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують досуху. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (MeOH: CH₂Cl₂ (1:9 (об./об.)). Збір фракцій, що містять чистий продукт, і випаровування розчинника дає чистий 4-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іла)-2-трифторметилфеніламін (200мг). МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 284 (M⁺, 53), 255 (bp), 144 (40), 127 (39), 70 (39). Rf 0,28 (MeOH).

Приклад 40

2,4-дифтор-N,N-диметил-5-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл) бензолсульфонамід

55 Виходячи з 2,4-дифтор-N,N-диметил-5-піридин-4-іл-бензолсульфонаміді названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 39; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 344 (M⁺, 22), 316 (18), 315 (bp), 207 (10), 164 (9). Rf 0,27 (MeOH).

Приклад 41

4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

60 Виходячи з 4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піридину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 39; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 309 (M⁺, 31), 281 (12), 280 (bp), 128 (20), 115 (30).

Приклад 42

65 2-фтор-5-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іла)бензонітрил

Виходячи з 2-фтор-5-піридин-4-іл-бензонітрилу названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 39; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 244 (M⁺, 24), 217 (16), 216 (bp), 158 (11), 134 (10).

Приклад 43

4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин

Виходячи з 4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; т.п. 195-197°C (HCl), МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 289 (M⁺, 4), 261 (15), 260 (bp), 177 (7), 70 (13).

Приклад 44

4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин

Виходячи з 4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; т.п. 215°C, МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 289 (M⁺, 4), 261 (15), 260 (bp), 177 (6), 70 (11).

Приклад 45

4-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин

Виходячи з 4-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 305 (M⁺, 4), 290 (3), 278 (32), 277 (15), 276 (bp).

Приклад 46

4-(1-пропілпіперидин-4-іл)-2-трифторметилфеніламін

Виходячи з 4-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-трифторметилфеніламіну названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 286 (M⁺, 2), 257 (17), 98 (10), 96 (8), 70 (bp), Rf=0,28 (MeOH).

Приклад 47

2,4-дифтор-N,N-диметил-5-(1-пропілпіперидин-4-іл)-бензолсульфонамід

Виходячи з 2,4-дифтор-N,N-диметил-5-(1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензолсульфонамід названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 346 (M⁺, 2), 318 (19), 317 (bp), 209 (10), 70 (13).

Приклад 48

4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-1-пропілпіперидин

Виходячи з 4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-1-пропілпіперидину названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 311 (M⁺, 6), 283 (17), 282 (bp), 280 (11), 70 (22), Rf=0,3 (MeOH).

Приклад 49

1-(4-хлор-3-метансульфонілфеніл)-4-пропілпіперазин

Виходячи з 1-(4-хлор-3-метансульфонілфеніл)піперазину і 1-йодпропану названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 316 (M⁺, 25), 289 (41), 287 (bp), 70 (59), 56 (23).

Приклад 50

1-аліл-4-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазину і алілброміду названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 2; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 305 (M⁺, 7), 96 (57), 69 (bp), 68 (48), 56 (69).

Приклад 51

2-фтор-5-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил

Виходячи з 2-фтор-5-(1-пропілтетрагідропіридин-4-іл) бензонітрилу названу в заголовку сполуку одержують способом, описаним в препаративному прикладі 6; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 246 (M⁺, 6), 217 (bp), 174 (5), 146 (6), 134 (7).

Синтез проміжних продуктів, що використовуються у вищенаведених прикладах, обговорюється нижче в препаративних прикладах.

Препаративний приклад 1

1-(3-хлор-5-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 3,5-дихлорбензотрифториду (500мг, 2,32ммоль) і піперазину (1г, 11,6ммоль) 320мг названої в заголовку сполуки виділяють способом, описаним в прикладі 1.

Препаративний приклад 2

1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин

Виходячи з 5-бром-2-хлорбензотрифториду (602мг) і піперазину (1г) 480мг названої в заголовку сполуки виділяють способом, описаним в прикладі 1.

Препаративний приклад 3

1-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-4-піперазин

Виходячи з 1-йод-3,5-біс(трифторметил)бензолу і піперазину названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в прикладі 1.

Препаративний приклад 4

1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл) піперидин-4-ол

(Одержують у відповідності з Collection Czechoslov. Chem. Commun. 1973, 38, 3879)

Розчин 5-бром-2-хлорбензотрифториду (5г, 19,2ммоль) в сухому діетиловому ефірі (40мл) додають по краплях при кімнатній температурі до суміші Mg (470мг) в сухому діетиловому ефірі (20мл) в потоку аргону (г). Реакційну суміш переносять в розчин реагенту Грін'яра. По краплях через шприц додають розчин 1-бензил-4-піперидону (1,3г, 6,88ммоль) в сухому діетиловому ефірі (30мл) при кімнатній температурі. Об'єднану суміш перемішують протягом 1 години, і, нарешті, гасять насиченим розчином хлориду амонію (40мл). Суміш екстрагують декілька разів EtOAc, і об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують досуху. Маслянистий залишок хроматографують на колонці окислу кремнію, використовуючи EtOAc:толуол (1:1 (об./об.)) як елюент, одержуючи названу в заголовку сполуку (1,6г, 64%). МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 369 (M⁺, 23), 278 (15), 91 (bp), 65 (16), 56 (21).

Препаративний приклад 5

1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин

1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидин-4-ол (1,5г) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (35мл) і кип'яять із зворотним холодильником протягом 24 годин, і потім додають CH₂Cl₂ (200мл). Фази розділяють, і потім органічну фазу промивають двома порціями 10% Na₂CO₃, сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують досуху. Вихід становить 1,5м. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 351 (M⁺, 27), 172 (9), 92 (11), 91 (bp), 65 (21).

Препаративний приклад 6

1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидин

1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (1,45г) розчиняють в метанолі (40мл). Додають концентровану хлористоводневу кислоту (0,2мл) і 50мг Pd/C. Одержану в результаті суміш гідрують під тиском, що створюється газоподібним воднем (40фунт/дюйм²) протягом 1 години і потім фільтрують через шар целіту. Розчинник випаровують у вакуумі, і залишок очищають флеш-хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 9:1 (об./об.)), одержуючи чисту, названу в заголовку сполуку (1,2г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 353 (M⁺, 16), 262 (20), 91 (bp), 65 (18), 56 (14).

Препаративний приклад 7

4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперидин

Розчин 1-бензил-4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл) піперидину (1,1г) в 1,2-дихлоретані (50мл) охолоджують до 0°C. Потім по краплях додають α-хлоретилхлорформат (1,5г), розчинений в 1,2-дихлоретані (30мл) при 0°C. Потім реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 днів. Леткі речовини випаровують у вакуумі, і залишок розтирають з метанолом. Суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випаровують, одержуючи названу в заголовку сполуку, у вигляді HCl солі (ясно-коричневі кристали 1,0г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 263 (M⁺, 34), 262 (22), 83 (22), 57 (60), 56 (bp).

Препаративний приклад 8

1-(3,4-дихлорфеніл)піперазин

Виходячи з 4-бром-1,2-дихлорбензолу (200мг, 0,88ммоль) і піперазину (91мг, 1,06ммоль), 98мг названої в заголовку сполуки виділяють способом, описаним в прикладі 1.

Препаративний приклад 9

1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піперазин

Суміш 4-бром-2-метансульфоніл-1-метоксибензолу (0,65г), піперазину (0,43г), трет-бутоксиду натрію (0,13г), BINAP (19мг) і [Pd₂(dba)₃] (27мг) в діоксані (5мл) нагрівають в аргоні при 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш переносять в Et₂O (40-50мл) і промивають насиченим розчином солі (15-20мл). Органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують досуху. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи CH₂Cl₂:MeOH (9:1 (об./об.)). Вихід становить 0,14г: МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 270 (M⁺, 23), 229 (11), 228 (bp), 148(7), 56(17).

Препаративний приклад 10

4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-2-ол

Виходячи з 4-бром-1-фтор-2-трифторметилбензолу і 1-пропіл-4-піперидону названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в препаративному прикладі 4.

МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 305 (M⁺, 5), 276 (bp), 258 (50), 191 (13), 185 (33).

Препаративний приклад 11

4-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-2-ол

Виходячи з 1-бром-3-фтор-5-трифторметилбензолу і 1-пропіл-4-піперидону названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в препаративному прикладі 4.

МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 305 (M⁺, 6), 276 (bp), 258 (34), 258 (34), 185 (14).

Препаративний приклад 12

2,4-дифтор-N,N-диметил-5-піридин-4-іл-бензолсульфонамід

5-Бром-2,4-дифтор-N,N-диметилбензолсульфонамід (400мг) і 4-піридинборонову кислоту (165мг) розчиняють в толуолі (5мл) і абс. EtOH (5мл). Потім до суміші додають Na₂CO₃ (200мг) і Pd(PPh₃)₄ (79мг) в атмосфері аргону. Одержану в результаті суміш нагрівають до 90°C протягом 18 годин. Потім додають CH₂Cl₂, і органічну фазу промивають водою і сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують досуху. Залишок потім використовують без подальшого очищення. (МС m/z (відносна інтенсивність, 70 еВ) 298 (M⁺, 77), 256 (36), 191 (bp), 190(98), 143(74).

Препаративний приклад 13

4-піридин-4-іл-2-трифторметилфеніламін

Виходячи з 4-бром-2-трифторметилфеніламіну названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в препаративному прикладі 12; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 238 (M⁺, 52), 218 (44), 191 (27), 75 (41), 51 (bp).

Препаративний приклад 14

4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)піридин

Виходячи з 4-бром-2-метансульфоніл-1-метоксибензолу названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в препаративному прикладі 12; МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 263 (M⁺, bp), 182 (36), 169 (18), 154 (32), 127 (18).

Препаративний приклад 15

4-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин-4-ол

Виходячи з 4-хлор-3-йодбензотрифториду і 1-пропіл-4-піперидону названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в препаративному прикладі 4, МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 321 (M⁺, 8), 294 (38), 292 (bp), 274 (52), 56 (35).

Препаративний приклад 16

1-(4-хлор-3-метансульфонілфеніл)піперазин

Виходячи з 5-бром-2-хлорметансульфонілбензолу і піперазину названу в заголовку сполуку виділяють способом, описаним в прикладі 1. МС m/z (відносна інтенсивність, 70 eV) 274 (M⁺, 20), 234 (40), 232 (bp), 153 (9), 56 (12).

Наступні тести використовувалися для оцінки сполук згідно з винаходом.

In vivo тест: Поведінка

Для тестування поведінкової активності тварин вміщували в окремі коробки вимірювання рухливості 50x50x50 см, обладнані множиною фотоелементів 16x16 (Digiscan монітор активності, RXYZM (16) TAG, Omnitech Electronics, США), сполучених з аналізатором Omnitech Digiscan і комп'ютером Apple Macintosh, забезпеченим цифровою панеллю управління (NB DIO-24, National Instruments, США). Дані поведінкової активності з кожної коробки вимірювання рухливості, що представляє положення (центр сили тяжіння) тварини в кожний момент часу, реєструвалася з вибраною частотою 25Гц і збиралася, використовуючи спеціально виготовлений письмовий LAB View™ аплікатор. Дані кожного циклу реєстрації аналізували з точки зору пройденої відстані і дрібномасштабних рухів, наприклад, зупинка в центрі області реєстрації поведінки протягом циклу реєстрації. Для визначення зупинки в центрі, швидкість в кожний момент часу розраховувалася, як пройдена відстань з попереднього моменту вимірювання, діленого на час, що пройшов з моменту попереднього вимірювання. Потім підраховували кількість зупинок, як число випадків зміни швидкості з нульового до нульового значення. Кількість зупинок в центрі області реєстрації поведінки розраховувалася, як число зупинок, що відбулися принаймні на відстані десяти сантиметрів від країв області реєстрації. Для тестування поведінки привчених пацюків тварин вміщували в коробки вимірювання рухливості за 30 хвилин до введення сполуки, що тестується. Кожний цикл реєстрації поведінки продовжувався 60 або 30 хвилин, починаючи відразу після введення сполуки, що тестується. Подібну процедуру реєстрації поведінки проводили з не прирученими пацюками, прирученими пацюками і з пацюками, заздалегідь обробленими лікарським засобом. Заздалегідь оброблені д-амфетаміном пацюки одержували дозу 1,5мг/кг підшкірно за 5 хвилин до циклу реєстрації вимірювання рухливості.

In vivo тест: Нейрохімія

Після циклів визначення поведінкової активності пацюків піддавали декапітації, і їх мозок швидко виділяли і вміщували на охолодженні льодом чашки Петрі. Лімбічний передній мозок, смугасте тіло, кору лобової частки і частини півкуль кожного пацюка, що залишилися посікли і заморожували. Кожну частину мозку послідовно аналізували з точки зору вмісту в ньому моноамінів і їх метаболітів. Моноамінергічні стимулятори, що визначаються являли собою дофамін (DA), 3,4-дигідроксифенілоцтову кислоту (DOPAC), гомованілінову кислоту (HVA), 3-метокситирамін (3-NT), серотонін (5-HT), 5-гідроксііндолоцтову кислоту (5-HIAA) і норадреналін (NA). Всі моноамінергічні стимулятори в посічених тканинах аналізували з допомогою ВЕРХ з електрохімічним визначенням, як описане Svensson K, et al., 1986, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 334: 234-245 і в приведених тут посиланнях.

In vivo тест: Фармакокінетика N пацюків

Для визначення оральної біодоступності (F) і плазменного часу напівжиття (t_{1/2}) проводилися експерименти на пацюках із сполуками, що тестуються згідно з винаходом. У перший день пацюкам імплантували один катетер в яремну вену, і другий катетер в каротидну артерію під кетаміновою анестезією. На третій день вводили сполуку, що тестується або орально, або через катетер в яремну вену.

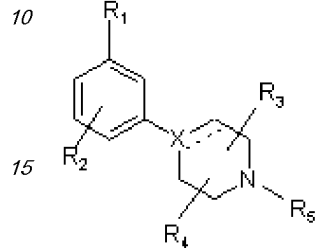
Зразки крові збирали протягом 8 годин з артеріального катетера. Зразки крові гепаринізували і центрифугували. Після центрифугування зразків плазму збирали і заморожували. Рівні сполуки, що тестується послідовно визначали в кожному зразку за допомогою газової хроматографії - мас-спектроскопії (Hewlett-Packard 5972MSD). Зразки плазми, взяті від пацюків лінії Sprague-Dawley, (0,5 мл), розводили водою (0,5мл), і додавали 30пмоль (50мкл) (-)(-S-3-(3-етилсульфонілфеніл)-N-n-пропілпіперидину, як внутрішній стандарт. рН доводили до 11,0 доданням 25мкл насиченого Na₂CO₃. Після змішування зразки екстрагували 4мл дихлорметану струшуванням протягом 20 хвилин. Органічний шар після центрифугування переносили в маленькі пробірки і випаровували досуху в потоку азоту і послідовно розчиняли в 40мкл толуолу для аналізу ГХ-МС. Одержували стандартну криву в діапазоні 1-500пмоль доданням відповідної кількості сполуки, що тестується до вільних зразків плазми. ГХ проводили на капілярних колонках HP-Ultra 2 (12м x 0,2мм ID), і 2мкл

вводили безперервним способом. Температуру ГХ підтримували на 90°C протягом 1 хвилини після введення і потім підвищували на 30°C/хв. до кінцевої температури 290°C. Кожний зразок дублювали. Загалом, виявлено, що сама низька визначена концентрація сполуки, що тестується, становила 1пмоль/мл.

5

Формула винаходу

1. Сполука заміщеного 4-(феніл-N-алкіл)піперазину або 4-(феніл-N-алкіл)піперидину формули 1:



20 X вибраний з групи, що складається з N, CH і C, однак, X може являти собою тільки C, якщо сполука містить подвійний зв'язок на ділянці, позначеній пунктирною лінією.

R₁ вибраний з групи, що складається з CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-тіофену, 2-тіофену, 3-фурану, 2-фурану, F, Cl, Br і I, де R₇ такий, як визначено нижче;

R₂ вибраний з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH і NH₂;

25 R₃ і R₄ незалежно вибрані з групи, що складається з H і C₁-C₄ алкілів;

R₅ вибраний з групи, що складається з C₁-C₄ алкілів, алілів, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифторпропілу, 4,4,4-трифторбутилу і -(CH₂)-R₆, де R₆ такий, як визначено нижче;

R₆ вибраний з групи, що складається з C₃-C₆ циклоалкілів, 2-тетрагідрофурану і 3-тетрагідрофурану;

R₇ вибраний з групи, що складається з C₁-C₃ алкілів, CF₃ і N(R₄)₂, де R₄ такий, як визначено вище, і її фармацевтично прийнятна сіль.

30 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де X являє собою CH або C.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або п. 2, де X являє собою CH.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за пп. 1-3, де R₁ вибраний з SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, CN або CF₃.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за пп. 1-4, де R₂ являє собою CH₃, F або Cl.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, де R₅ вибраний з групи, що складається з н-пропілу і етилу.

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де як R₃, так і R₄ являють собою H.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, де R₁ являє собою CF₃, R₂ являє собою Cl, R₃ являє собою H, і R₅ являє собою н-пропіл.

9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, де вказана сполука являє собою 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-1-пропілпіперидин.

10. Фармацевтична композиція, що як активну речовину містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пунктів 1-9.

11. Фармацевтична композиція за п. 10 для лікування розладів центральної нервової системи.

12. Фармацевтична композиція за п. 11 для лікування розладів, опосередкованих дофаміном.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 10-12 для лікування стану, вибраного з групи, що складається з рухових розладів, таких як ятрогенний і неятрогенний паркінсонізм, дискінезії і дистонії, тики, тремор, хвороба Туретта, заїкання і розлади мовлення.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для лікування станів, вибраних з групи, що складається з ятрогенних і неятрогенних психозів і галюкозів, включаючи шизофренію і шизофреноподібні захворювання.

15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів настрою і тривожних станів, включаючи маніакально-депресивні захворювання, депресії і обсесивно-компульсивні хвороби.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів нейророзвитку і вікових захворювань, включаючи розлади, пов'язані з дефіцитом уваги, аутизм, брадикінезію, брадифренію, когнітивну дисфункцію.

17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів сну, розладів статевої функції, розладів харчування, ожиріння і головних болів і інших болів.

18. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для поліпшення моторної функції, когнітивних функцій і родинних емоційних розладів при нейродегенеративних розладах і розладах розвитку, а також після пошкодження мозку, викликаного травматичними, токсичними, запальними, інфекційними, неопластичними, судинними, гіпоксичними або метаболічними факторами при станах, вибраних з групи, що складається з шизофренії і шизофреноподібних захворювань.

19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 10-12 для лікування розладів, викликаних речовинами.

20. Спосіб лікування розладу центральної нервової системи у хворого, де вказаному хворому вводять фармацевтично активну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-9.

21. Спосіб за п. 20, призначений для лікування розладів, опосередкованих дофаміном.

22. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування станів, вибраних з групи, що складається з рухових розладів, таких як ятрогенний і неятрогенний паркінсонізм, дискінезії і дистонії, тики, тремор, хвороба Туретта, заїкання і інші розлади мовлення.

23. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування станів, вибраних з групи, що складається з ятрогенних і неятрогенних психозів і галюкозів, включаючи шизофренію і шизофреноподібні захворювання.

24. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів настрою і тривожних станів, включаючи маніакально-депресивні захворювання, депресії і obsесивно-компульсивні хвороби.

25. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів нейророзвитку і вікових захворювань, включаючи розлади, пов'язані з дефіцитом уваги, аутизм, брадикінезію, брадифренію, когнітивну дисфункцію.

26. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування станів, вибраних з групи, що складається з розладів сну, розладів статевих функцій, розладів харчування, ожиріння і головних болів і інших болів.

27. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для поліпшення моторних функцій, когнітивних функцій і родинних емоційних розладів при нейродегенеративних розладах і розладах розвитку, а також після пошкодження мозку, викликаного травматичними, токсичними, запальними, інфекційними, неопластичними, судинними, гіпоксичними або метаболічними факторами при станах, вибраних з групи, що складається з шизофренії і шизофреноподібних захворювань.

28. Спосіб за п. 20 або 21, призначений для лікування розладів, викликаних речовинами.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.