

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65698 B1

(51) Int. Cl.

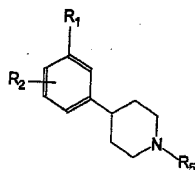
C 07 D 295/06 (2006.01)
A 61 K 31/4409 (2006.01)
A 61 K 31/451 (2006.01)
A 61 K 31/495 (2006.01)
A 61 P 3/04 (2006.01)
A 61 P 15/10 (2006.01)
A 61 P 21/02 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 25/04 (2006.01)
A 61 P 25/14 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 25/18 (2006.01)
A 61 P 25/20 (2006.01)
A 61 P 25/22 (2006.01)
A 61 P 25/24 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 25/30 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
C 07 D 211/18 (2006.01)
C 07 D 211/34 (2006.01)
C 07 D 211/70 (2006.01)
C 07 D 241/04 (2006.01)
C 07 D 295/073 (2006.01)
C 07 D 295/12 (2006.01)

- (21) Заявителски № 106845
(22) Заявено на 19.06.2002
(24) Начало на действие
на патента от: 22.12.2000
Приоритетни данни
(31) 9904723-5 (32) 22.12.1999 (33) SE
(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2003
(45) Отпечатано на 31.07.2009
(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.2009
(56) Информационни източници:
EP 0675118; WO 2003/000313;
WO 1991/009594; GB 2027703;
GB 1560271; US 4202898;
WO 1998/011068; EP 0369887;
WO 2000/003713; EP 0675118
(62) Разделена заявка от заяв. №

- (73) Патентоприитежател(и):
NSAB, FILIAL AF NEURO SEARCH
SWEDEN AB, SVERIGE C/O NEURO
SEARCH A/S, DK-2750 BALLERUP,
93 PEDERSTRUPVEJ (DK)
(72) Изобретател(и):
Clas Sonesson, 42734 Billdal
Susanna Waters,
Nicholas Waters, 41319 Goeteborg
Joakim Tedroff, 18256 Danderyd
Bengt Andersson, 41326 Goeteborg (SE)
(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728
(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/SE2000/002675, 22.12.2000
(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2001/046146, 28.06.2001

(54) ЗАМЕСТЕНИ 4-(ФЕНИЛ-N-АЛКИЛ)-ПИПЕРИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ В МЕДИЦИНАТА

(57) Изобретението се отнася до заместени 4-(фенил-N-алкил)-пиперидинови съединения с формула 1:



където R_1 е избран от група, състояща се от CF_3 , OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , $COCF_3$, $COCH_3$, $COCH_2CH_3$, $COCH(CH_3)_2$, CN , NO_2 , F , Cl , Br и I , където R_7 има посочените по-долу значения; R_2 е избран от група, състояща се от F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , CH_3 , OH и NH_2 ; R_5 е избран от група, състояща се от C_{1-4} алкили, алил, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, 3,3,3-трифлуоропропил и 4,4,4-трифлуоробутил; R_6 е избран от група, състояща се от C_{1-3} алкили, CF_3 , $N(H)_2$ и $N(CH_3)_2$, или до техните фармацевтично приемливи соли. Изобретението се отнася също до фармацевтични състави на тяхна база, както и до използването им в медицината за лечение на заболявания на централната нервна система.

BG 65698 B1

(54) ЗАМЕСТЕНИ 4-(ФЕНИЛ-N-АЛКИЛ)-ПИПЕРИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ В МЕДИЦИНАТА

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови заместени 4-(фенил-N-алкил)-пиперидинови съединения, до фармацевтичен състав на тяхна база и използването им в медицината, по-специално като модулатори на допамин невротрансмисията.

Предшестващо състояние на техниката

Допаминът е невротрансмитър в мозъка. След това откритие, направено през 1950-те години, функцията на допамина в мозъка е интензивно изследвана. До днес е установено, че допаминът играе съществена роля в няколко аспекта на мозъчната функция, включително двигателна, познавателна, сетивна, емоционална и автономна (например регулиране на апетита, телесната температура, съня) функции. Така, модулирането на допаминергичната функция може да окаже благоприятен ефект при лечението на широк кръг заболявания, засягащи мозъчните функции. В действителност, както неврологичните, така и психиатрични заболявания се лекуват с методи, базирани на взаимодействия с допаминовите системи и допаминовите рецептори в мозъка.

Лекарства, които действат директно или индиректно върху централните рецептори, се използват обикновено при лечението на неврологични и психиатрични заболявания, например болестта на Паркинсон и шизофрения. Достъпните понастоящем допаминергични фармацевтични препарати имат сериозни странични ефекти, такива като екстрапирамидални странични ефекти и забавена дискинезия при допаминергични антагонисти, използвани като антипсихотропни средства, и дискинезии и психози при допаминергични агонисти, използвани като средства срещу болестта на Паркинсон. Терапевтичните ефекти са незадоволителни в много отношения. За да се подобри ефикасността и за да се намалят страничните ефекти на допаминергичните фармацевтични средства, се търсят нови допа-

мин рецепторни лиганди със селективност спрямо специфични допамин рецепторни подтипа или регионална селективност. В този контекст, се разработват парциални допамин рецепторни агонисти, т. с. допамин рецепторни лиганди с известна, но не пълната присъща активност при допамин рецепторите, за да се постигне оптимална степен на стимулиране на допаминовите рецептори, като се избягва излишната допамин рецепторна блокада или излишното стимулиране.

Съединения, принадлежащи към класа на заместени 4-/фенил-N-алкил/-пиперазини и заместени 4-/фенил-N-алкил/-пиперидини са били описвани досега. Сред тези съединения, някои са активни спрямо ЦНС, някои проявяват серотонергични или смесени серотонергични/допаминергични фармакологични профили, като някои са пълни или частични допамин рецепторни агонисти или антагонисти с висок афинитет към допамин рецепторите.

Редица 4-фенил-пиперазин и 4-фенил-пиперидинови производни са известни и описани, например Costall et al. *European J. Pharm.* 31, 94, /1975/, Mewshaw et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 295, /1998/. Описаните съединения са заместени 4-фенил-пиперазини, като повечето от тях са 2-, 3- или 4-ОН фенилзаместени и са DA авторецептор агонисти. Fuller R. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, /1981/, описва заместени пиперазини/например 1-/метатрифлуоро-метилфенил/-пиперазини/, които са описани като серотонин агонисти и инхибират поглъщането на серотонина. Fuller R. W. et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17, 551, /1977/ описва сравнителните ефекти върху 3,4-дихидрокси-фенилоцетната киселина и *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, /1980/ описва сравнителните ефекти върху концентрацията на 5-хидроксииндол оцетната киселина в мозъка на плъх посредством 1-/пара-хлорофенол/-пиперазин.

Boissier J. et al. *Chem. Abstr.* 61:10691c, описва дизаместени пиперазини. Съединенията са описани като адренолитици, антихипертензивни средства, потенциатори на барбитурати и депресанти на централната нервна система. В допълнение, Akasaka et al. описва в *EP 0675118/* бифенилни производни на пиперазини, които показват допамин D₂ рецепторен антагонизъм и/или 5-HT₂ рецепторен антагонизъм.

Редица различно заместени пиперазини са публикувани като лиганди при 5-HT_{1A} рецептори, например Glennon R. A. et al., J. Med. Chem., 31., 1968, (1988), van Steen B. J. J Med. Chem., 36, 2751, (1993), Dukat M.-L., J. Med. Chem., 39, 4017, (1996).

Glennon R. A. описва в WO 2003/000313 и WO 1991/009594 заместени 4-фенил-пиперидини, които са съединения заместени с един заместител при фениловия пръстен (R₁ във всяка позиция), докато настоящето изобретение се отнася до 4-фенил-пиперидини с два заместителя при фениловия пръстен (R₁ в мета позиция и R₂ във всяка позиция). Тези съединения са сигма рецепторни лиганди. Клинични изследвания на свойствата на сигма рецепторните лиганди при шизофренични пациенти не са дали доказателство за антипсихотичната активност или за активност при каквото и да е разстройство на ЦНС. Две от най-обширните проучвания върху селективни сигма рецепторни антагонисти, BW234U (рамсазол) и VMY 14802 са пропаднали при клиничните изследвания на шизофренични пациенти (Borison et al., 1991, Psychopharmacol Bull 27 /2/: 103 - 106; Gewirtz et al., 1994, Neuropsychopharmacology 10: 37-40).

GB 2 027 703, GB 1 560 271, US 4 202 898 и WO 1998/011068 се отнасят до пиперазинови производни, тъй като съединенията съгласно настоящето изобретение, вторият азот е CH₃, т.е. пиперидинови производни, те не се влияят от горните източници и горните документи те са повече пречка за новостта на настоящето изобретение.

В EP 0 369 887 цитираните съединения се отнасят до тетрахидропиридини, които също се различават от съединенията на настоящето изобретение и не са пречка за новостта му.

WO 2000/003713 е публикувано след приоритетната дата на настоящето изобретение и поради това не може да опорочи новостта на настоящето изобретение.

EP 0 675 118 описва различни от настоящите с формула I съединения, тъй като повечето от тях са бифенилови производни и освен това всички съединения включват пиперазинов пръстен.

Техническа същност на изобретението

Задача на изобретението е да осигури нови фармацевтично активни съединения, по-спе-

циално полезни при лечението на разстройства на централната нервна система, които да не притежават недостатъците на описаните по-горе вещества.

При работата, водеща до настоящето изобретение, бе установено, че е желателно да се осигурят вещества със специфични фармакологични свойства, по-точно модулиращи ефекти върху допамин невротрансмисиите. Тези свойства не са били описани по-рано и не е могло да бъдат постигнати с известните до момента, съединения.

Неочаквано бе установено, че съединенията съгласно изобретението, действат предимно върху допаминергичните системи в мозъка. Те имат ефекти върху биохимичните индекси в мозъка с характерните свойства на допамин антагонисти, например продуцирайки повишаване в концентрациите на допаминовите метаболити.

Още, допамин рецепторните антагонисти характерно потискат поведенческата активност при множество експериментални постановки, включително спонтанното движение, индуцираната от амфетамин, хиперактивност. Те са също известни, че предизвикват каталепсия при гризачи. Обратно, съединенията, съгласно изобретението, не показват или показват ограничени инхибиторни ефекти върху двигателната активност. Въпреки че някои от съединенията могат да намалят движението, те наистина не предизвикват дълбокото инхибиране на поведението, характерно за допамин D₂ рецепторните антагонисти. При съединенията, съгласно изобретението, или липсват инхибиторни ефекти върху двигателната активност, или проявяват по-умерени инхибиторни ефекти върху двигателната активност, отколкото би трябвало да се очаква от допаминергични антагонисти. По-нататък, те могат дори да бъдат леки стимуланти на поведението. Въпреки техните стимулиращи свойства върху поведението някои от съединенията могат да редуцират индуцираната с d-амфетамин, хиперактивност.

Така, съединенията, съгласно изобретението, проявяват изненадващо профил на допаминергично действие с ясни антагонистично подобни ефекти върху невротрансмисиите на мозъка, но нямат, или имат умерени антагонист подобни ефекти върху нормалното поведение, те могат да активират животни с ниска основна линия на

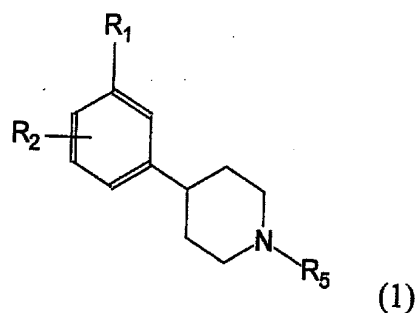
активност, но могат също да инхибират поведението в състояния на хиперактивност. Профилът на действие предполага модулаторни ефекти върху допаминергичните функции, отчетливо различни от тези на известните съединения, принадлежащи към тези химически класове или ефекти, присъщи на типични допамин рецепторни антагонисти или агонисти от тези или други химически класове.

Като се има предвид включването на допамина в голямо множество функции на ЦНС и клиничните недостатъци на съществуващите понастоящем фармацевтични препарати, действащи върху дипаминовите системи, новият клас допаминергични модулатори, съгласно изобретението, могат да докажат превъзходството си спрямо известните понастоящем допаминергични съединения при лечението на някои разстройства, свързани с дисфункции на ЦНС, както по отношение на ефикасност, така и по отношение на странични ефекти.

За някои съединения, съгласно това изобретение, бе установено, че имат изненадващо добри фармакокинетични свойства, включително висока бионаличност при орално приложение. Така те са подходящи за получаване на препарати за орално въвеждане на лекарствата. В предпоставящото състояние на техниката няма указание как да се получат съединения с този ефект върху допаминовите системи в мозъка.

Така изобретението се отнася до нови заместени 4-/фенил-N-алкил/пиперазини и ди-заместени 4-/фенил-N-алкил/пиперидини под формата на свободни бази или техни фармацевтично приемливи соли, до метод за тяхното получаване, до фармацевтични състави, съдържащи споменатите терапевтично активни съединения и до използването на споменатите активни съединения в медицината. Задача на изобретението е да осигури съединение за терапевтично приложение, и по-точно съединение за модулиране на допаминергичните системи в мозъка на бозайници, включително в човешкия мозък. Също задача на изобретението е да се осигури съединение с терапевтични ефекти след орално приложение.

По-специално, изобретението се отнася до заместени 4-(фенил-N-алкил)-пиперидинови съединения с формула 1:



където:

R_1 е избран от група, състояща се от CF_3 , OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , $COCF_3$, $COCH_3$, $COCH_2CH_3$, $COCH(CH_3)_2$, CN , NO_2 , F , Cl , Br и I , където R_7 има посочените по-долу значения;

R_2 е избран от група, състояща се от F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , CH_3 , OH и NH_2 ;

R_3 е избран от група, състояща се от C_{1-4} алкили, алил, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, 3,3,3-трифлуоропропил и 4,4,4-трифлуоробутил;

R_7 е избран от група, състояща се от C_{1-3} алкили, CF_3 , $N(H)_2$ и $N(CH_3)_2$,

или техните фармацевтично приемливи соли.

Съединенията съгласно изобретението притежават допамин-модулиращи свойства и са полезни при лечението на редица разстройства на централната нервна система, включващи, както психиатрични, така и неврологични симптоми. Болестите, при които съединенията с модулиращи ефекти върху допаминергичните системи могат да имат благоприятен ефект са разстройства, свързани със стареенето, за профилактика на брадикинезия и депресия и за подобряване на умствените функции. Те могат също да бъдат използвани за подобряване на симптомите при разстройства на настроението, при затлъстяване като аноректично средство и при други разстройства на храненето. Те могат да бъдат използвани за подобряване на познавателните функции и свързаните с тях емоционални безпокойства при невродегенеративни разстройства, както и след увреждане на мозъка, предизвикано от съдови или травматични инсулти. Аналогично, познавателните и двигателните дисфункции, свързани с прогресиращи разстройства, появяващи се в ранното детство, в детството или юношеството, могат да бъдат подобрени. Те могат да бъдат използвани за подобряване на всички симптоми

на шизофрения и шизофрени разстройства, да подобрят поведенчески симптоми, както и да предотвратят появата на психотични епизоди. Други психотични разстройства, които не са охарактеризирани като шизофрения, шизоафективни синдроми, както и психотични симптоми, халюцинации, предизвикани от други лекарства, могат също да бъдат повлияни добре. Разстройства на поведението, такива като недостатъчно внимание – хиперактивност /ADHD/, поведенческо разстройство опозиционно предизвикателно разстройство също могат да бъдат подобрени. Те могат също да бъдат използвани при тикови разстройства, такива като синдрома на Gilles de la Tourette и други тикови разстройства. Също, разстройства в речта, такива като заекване, могат да бъдат повлияни добре. Те могат също да бъдат използвани за регулиране на патологични разстройства при приемане на храна, кафе, чай, тютюн, алкохол и пристрастяване към лекарства и също да подобрят умствени разстройства, свързани с психоактивна злоупотреба с вещества/включително алкохол/, включващи халюцинации, симптоми на отказване, разстройства на настроението, сексуални и познавателни смущения.

Разстройства, свързани с безпокойство, маниакално-натрапчиво разстройство и други разстройства на импулсия контрол, след травматичен синдром, разстройства на личността и конверсионна истерия могат също да бъдат лекувани със съединенията, съгласно изобретението. Други индикации включват разстройства на съня, "jet lag" и разстройства на сексуалните функции.

Неврологични индикации включват лечението на болестта на Хънтингтон, разстройства на движението, такива като дискинезии, включващи други хореи, така както първична, вторична и пароксизмална дистонии, разстройства на забавено движение, такива като забавена дискинезия и забавена дистония, както и други разстройства на движението, предизвикани от лекарства. Неспойни крака, периодични движения на крака и нарколепсия могат също да бъдат лекувани със съединенията, включени в изобретението. Те могат също да подобрят и умствената и двигателна функция при болестта на Паркинсон, и при свързаните паркинсонови синдроми, такива като мултиплетна системна атрофия, прогресивен супрануклеарен паралич, разстройство

на дифузивно Lewy тяло и васкуларен паркинсонизъм. Те могат също да бъдат използвани за подобряване на тремор с различен произход.

Съединенията, съгласно изобретението, могат да бъдат използвани за лечение на васкуларно главоболие, такова като мигрена и класътър главоболие, както за акутно, така и за профилактично третиране. Те могат да подобрят рехабилитацията след съдови или травматични увреждания на мозъка. Нещо повече, те могат да бъдат използвани за намаляване на болка при състояния, характеризиращи се с повишен мускулен тонус.

Подробно описание на изобретението

Фармакология

Съществуват доказателства, че невротрансмитерите в ЦНС се смущава при психиатрични и неврологични заболявания. В много случаи, например при шизофрения или болестта на Паркинсон, фармакотерапиите, базирани върху антагонизма или агонизма при допамин рецепторите, са полезни, но не оптимални. През последните години много усилия са положени за намиране на нови и селективни лиганди за допамин рецепторни субтипове /D₁, D₂, D₃, D₄, D₅/ с цел да се подобри ефективността и да се намалят страничните ефекти.

Настоящото изобретение предлага друг принцип за нови терапевтични средства, базирани върху взаимодействия с допамин системите. Съединенията, съгласно изобретението, имат ефекти върху невротрансмитерите на мозъка, подобни на антагонисти при допамин D₂ рецептори. Обратно на използваните понастоящем допамин рецепторни антагонисти съединенията, съгласно изобретението, нямат или имат ограничени инхибиторни ефекти върху движението. Те могат дори умерено да го активират. Изненадващо, съединенията, съгласно изобретението, могат действително също да понижат повишаването на активността, индуцирано посредством директни или индиректни допаминергични агонисти, т.с. d-амфетамин и сродни вещества. Нещо повече, някои от съединенията показват висока бионаличност при орално приложение.

По-долу, някои примери на предпочитани съединения, съгласно изобретението, са разгле-

дани по-подробно.

Едно предпочитано съединение е 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин, илюстрирано по-нататък в Пример 9. При плъхове, 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидинът повишава 3,4-дихидрокси-
 5 фенил-оцетната киселина в стриатума от 1089 ± 102 /контроли/ до 1680 ± 136 ng/g тъкан, $p < 0.05$, $n = 4$, 50 micromol/kg, подкожно. Изненадващо, то няма значително инхибиране на
 10 спонтанното поведение; 1287 ± 272 cm / 30 min /за контроли/ vs. до 944 ± 114 cm/30 min при 50 i mol/kg s.c. Нито влияе върху двигателната активност при приучени плъхове, от 1381 ± 877 cm / 60 min /за контроли/ до 1300 ± 761 cm/60 min при 50 micromol/kg подкожно.

Индуцираната с d-амфетамин хиперактивност значително се понижава от 8376 ± 2188 cm/30 min, до 3399 ± 1247 cm/30 min, при 50 micromol/kg, подкожно, $p < 0.05$, $n = 4$, Fisher PLSD. Изненадващо, 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидинът има бионаличност /F/ при орално приложение при плъхове от 55 %.

Аналогично на 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидина, 4-/4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидинът, който е съединение, съгласно Пример 43, повишава 3,4-дихидроксифенилоцетната киселина в стриатума от 974 ± 39 /за контроли/ до 1895 ± 100 ng/g тъкан, $p < 0.05$, $n = 4$, при 100 i mol/kg s.c. Съгласно поведенческия анализ при неприучени предварително плъхове то умерено повишава двигателната активност от 14 ± 4 cm/30 min/за контроли/до 540 ± 128 cm/30 min, 30-60 min, $p < 0.05$, $n = 4$, при 100 micromol/kg, подкожно. Така, 4-/4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидинът проявява свойства, описани, съгласно настоящето изобретение.

Значението на заместването в пара положение се демонстрира с 1-пропил-4-/3-трифлуорометил-фенил/пиперазин, който не е съединение, съгласно настоящето изобретение, и има същите заместители, както 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин/съединение, съгласно Пример 9/ в мета-положение, но няма заместител в пара положение. При тази промяна невротоксичните ефекти се запазват, но ефектите върху поведението значително се

променят. Така, 1-пропил-4-/3-трифлуорометил-фенил/-пиперазинът повишава 3,4-дихидрокси-
 5 фенил-оцетната киселина в стриатума от 1066 ± 46 /Контроли/ ng/g тъкан до 3358 ± 162 ng/g тъкан, при 50 micromol/kg, подкожно, $p < 0.05$, $n = 4$, последвано от инхибиране на поведението от 1244 ± 341 cm/60 min/контроли/до 271 ± 137 при 50 micromol/kg s. c., $p < 0.05$, $n = 4$. Тези свойства не са желани съгласно настоящето изобретение, и съответно 1-пропил-4-/3-трифлуорометил-фенил/-пиперазин не е вещество, съгласно настоящето изобретение. 1-пропил-4-/3-трифлуорометил-фенил/пиперазин има бионаличност /F/ при орално приложение, 9.5 % при плъхове.

1-/4-Хлоро-3-нитро-фенил/-4-пропил-пиперазин, който е съединение от Пример 19, повишава 3,4-дихидроксифенил-оцетната киселина в стриатума от 1074 ± 42 /контроли/ до 1693 ± 104 ng/g тъкан, при 100 micromol/kg, подкожно, $p < 0.05$, $n = 4$. Съгласно поведенческия анализ той умерено повишава двигателната активност от 56 ± 25 cm/30 min /за контроли/ до 266 ± 89 cm/30 min, 30-60 min, $p < 0.06$, $n = 4$, при 100 micromol/kg, подкожно. 1-/4-хлоро-3-нитро-
 25 фенил/-4-пропил-пиперазинът понижава хиперактивност, индуцирана от d-амфетамина, от 29792 ± 3212 cm/60 min /d-амфетаминови контроли/ до 3767 ± 2332 cm/60 min, $p < 0.05$ $n = 4$, при 100 micromol/kg s.c. Така, 1-/4-хлоро-3-нитро-фенил/-4-пропил-пиперазинът показва желаните свойства.

Цис-4-/4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-2,6-диметил-1-пропил-пиперазинът, който е съединението, описано в Пример 34, има способността да повишава спонтанното поведение при приучени плъхове; от 415 ± 214 cm/60 min /за контроли/ до 919 ± 143 cm/60 min, $p = 0.56$, $n = 4$, при 33 micromol/kg s.c., в комбинация с леко повишаване на 3,4-дихидроксифенил-оцетната
 40 киселина в стриатума от 1015 ± 61 /за контроли/ до 1278 ± 143 ng/g тъкан, $p = 0.13$, $n = 4$, при 33 micromol/kg, подкожно.

Способността да инхибира хиперактивността при d-амфетаминово индуциране, се демонстрира с цис-4-/3,4-дихлоро-фенил/-2,6-диметил-1-пропил-пиперазин, който е съединение от Пример 35. Индуцираната от d-амфетамина хиперактивност се понижава от 19595 ± 2999 cm/60 min, /за d-амфетаминови контроли/ до $6514 \pm$

3374 cm/60 min, $n = 4$, $p < 0.05$ при 100 micromol/kg, подкожно.

Съединенията, съгласно изобретението, са особено подходящи за лечение на разстройства на централната нервна система, и особено за лечение на разстройства, предавани посредством допамина. Те могат, например, да се използват за подобряване на симптомите на разстройства на поведението, при затлъстявания като аноректично средство и при други разстройства на храненето, за подобряване на познавателните функции и свързаните с тях емоционални смущения, за подобряване на познавателните и двигателните дисфункции, свързани с прогресиращи разстройства, за подобряване на всички симптоми на шизофрения и на шизофренни разстройства, както и други психози, за подобряване на поведенчески симптоми, както и за предотвратяване появата на нови психотични епизоди, за регулиране на патологични разстройства, дължащи се на поемане на храна, кафе, чай, тютюн, алкохол, лекарства, към които се пристрастява и т.н.

Съединенията, съгласно изобретението, така могат да се използват за лечение на симптоми при, например:

- шизофрения и други психотични разстройства, такива като кататония, дезорганизираност, параноя, остатъчна или диференцирана шизофрения; шизофренни разстройства; шизоемоционални разстройства; халюцинационно разстройство; краткотрайно психотично разстройство; споделено психотично разстройство; психотично разстройство, дължащо се на общо медицинско състояние с халюцинации;

- разстройства на настроението, такива като депресивни разстройства, например, дистимично разстройство или значително депресивно разстройство; биполарни разстройства, например биполарно I разстройство, биполарно II разстройство и циклотимично разстройство; разстройство на настроението, дължащо се на общо медицинско състояние с депресивни и/или маниакални характеристики; и предизвикано от лекарства разстройство на поведението;

- страхови разстройства, такива като остро стресово разстройство, агорафобия без история на паническо разстройство, страхово разстройство, дължащо се на общото медицинско състояние, генерализирано страхово разстройство, маниакално-натрапчиво разстрой-

ство, паническо разстройство с агорафобия, паническо разстройство без агорафобия, следтравматично стресово разстройство, специфична фобия, социална фобия и предизвикано от лекарства - страхово разстройство;

- разстройства при хранене, такива като анорексична невроза, булимична невроза и затлъстяване;

- разстройства на съня, такива като безсъние, например, свързано с дишането разстройство на съня, разстройство на съня с приблизително 24-часов ритъм, хиперсомния, безсъние, нарколепсия, и "jet lag";

- разстройства на контрола на импулса, неklasифицирани другаде, такива като периодично експлозивно разстройство, клептомания, патологично пристрастяване към хазарта, пиромания и трихотиломания;

- разстройства на личността, такива като параноидно, шизоидно или шизотипално разстройство, антисоциално, гранично, позорско и нарцистично разстройство; и отчуждено, зависимо, маниакално-натрапчиво разстройство;

- индуцирани от лечение двигателни разстройства, такива като невролептично индуциран паркинсонизъм, невролептичен злокачествен синдром, невролептично индуцирана акутна или забавена дистония, невролептично индуцирана акатизия, невролептично индуцирана забавена дискинезия, индуциран от лечение тремор, и индуцирани от лечение дискинезии;

- свързани с вещество разстройства, такива като злоупотреба, зависимост, страхово разстройство, интоксикация, интоксикационен делириум, психотично разстройство, психотично разстройство с халюцинации, разстройство на настроението, продължително разстройство на паметта, продължителна деменция, продължително разстройство на възприятието, сексуална дисфункция, разстройство на съня, отказване и делириум при отказване, дължащ се на употреба или злоупотреба на алкохол, амфетамин /амфетамин-подобни вещества/, кафеин, канабис, кокаин, халюциногени, вещества, които се инхалират, никотин, опиати, фенциклидин /или фенциклидин-подобни вещества/, седативни вещества, хипнотични вещества, и/или енкеколиитични вещества;

- разстройства, обикновено диагностицирани в ранното детство, в детството или в юно-

шеството, такива като умствено забавяне; разстройства при научаване; разстройства на двигателните умения, например прогресиращо координационно разстройство; комуникационни разстройства, например разстройство при говорно изразяване, фонологично разстройство, рецептивно-експресивно говорно разстройство и заекване; первазивни прогресиращи разстройства, например разстройство на Аспергер, аутистично разстройство, дезинтегративно разстройство, и разстройство на Рет; недостиг на внимание и разрушаващо поведението разстройство, например разстройство на недостиг на внимание/хиперактивност, разстройство на поведението, и опозиционно дръзко разстройство; разстройство при хранене в ранна детска възраст и в детска възраст, например разстройство при хранене на новородено и малко дете, извращение на апетита, разстройство при предъвкване; тикови разстройства, например хронично двигателно или звуково тиково разстройство, разстройство на Турет; други разстройства в ранно детство, в детството или в юношеството, например селективно глухонямство и разстройство на стереотипно движение;

- делириум, деменция, амнезия и други познавателни разстройства, такива като болестта на Алцхаймер, болестта на Кройтцфелд-Якоб, смъртна травма, болестта на Хънтингтон, HIV, болестта на Пик и дифузивна "Lewy body" деменция;

- конверсивна истерия;

- условия, свързани с нормалното стареене, такива като разстройство в двигателните и умствени функции;

- болестта на Паркинсон и свързаните с нея разстройства, такива като мултиплетна атрофия, например стриатонигрална дегенерация, оливопонтocereбрална атрофия и шидрагерен синдром; прогресивна супрануклеарна парализа; кортикобазална дегенерация; и съдов паркинсонизъм;

- тремори, такива като есенциален, ортостатичен, при покой, церебрален и вторичен тремор;

- главоболия, такива като мигрена, точково главоболие, главоболие от типа на налягане, и главоболие на пристъпи;

- разстройства на движението, такива като дискинезии, например в денерално медицинско състояние, вторични след травма или вас-

куларен инсулт, хемибализъм, атетоза, хореа на Сиденхам, и на пристъпи; дистонии; синдром на Екбом /неспокойни крака/; болестта на Уилсън; болестта на Халеруорден-Спатц;

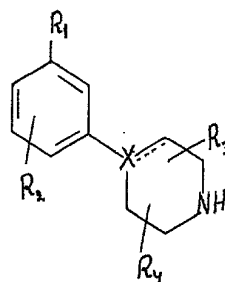
- рехабилитационна медицина, например за подобряване рехабилитацията след съдови или травматични мозъчни увреждания;

- болка при състояния, характеризирани с повишаване на мускулния тонус, такива като фибромиалгия, миофасиален синдром, дистония и паркинсонизъм; както и при

- състояния, свързани със споменатото по-горе, които попадат в по-широки категории, но не удовлетворяват критериите на нито едно специфично разстройство в обхвата на тези категории.

Синтез

Синтезът на съединенията, съгласно изобретението, се осъществява по методи, които са обичайни за синтеза на подобни известни съединения. Синтезът на съединения от Формула 1, общо, включва реакцията на междинен продукт, който доставя алкилната група, с междинно пиперидиново или пиперазиново производно, което доставя аминок групата, с формула 2:



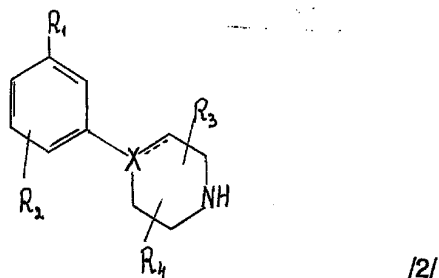
/2/

Обичаен метод за синтез на съединенията, съгласно изобретението, е посредством използване на алкил йодид /например 1-пропил-йодид/. Съответно, други отцепващи се групи, освен йодида, могат да бъдат използвани при алкилната група, разбира се, такива като сулфонати, по-специално метансулфонат или толуенсулфонат, бром или други подобни. Междинният алкилен продукт взаимодейства с подходящия амин в присъствието на всякаво обичайно свързващо киселината, средство. Обичайните бази, такива като карбонати, бикарбонати или хидроксиди на алкални или алкалоземни метали, са полезни свързващи киселината, средства, както и някои органични бази, такива като триалкиламини

и триалканоламини. Реакционната среда за такива реакции може да бъде всеки обичаен органичен разтворител, който е инертен към базичните условия; ацетонитрилът, естери, такива като етилацетат и други подобни и халогенирани алканови разтворители са полезни.

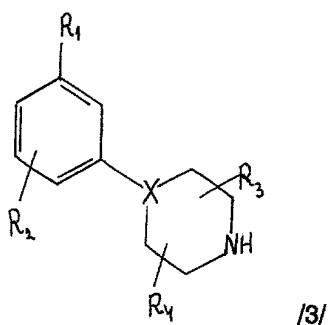
Обикновено реакциите се осъществяват при повишена температура, такава като от стайна температура до температурата на кипене на обратен хладник на реакционната смес, по-специално от 50 до около 100°C.

Друг обичаен метод за синтез на съединенията, съгласно изобретението, включва редуктивно аминирание на амин с формула 2:

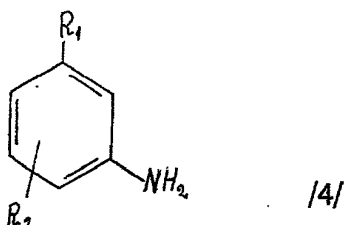


с алдехид или кетон, или в присъствието на редуциращо средство, такова като натриев цианоборохидрид или натриев триацетоксиборохидрид или последвано от редукция, например използване на каталитично хидрогениране, до получаването на съединение от формула 1.

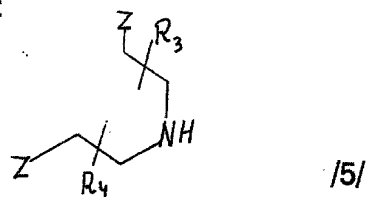
Съединения с формула 3:



в която X=N се получават посредством взаимодействие на съединения с формула 4:

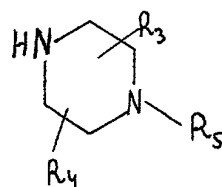


със съединения с формула 5:

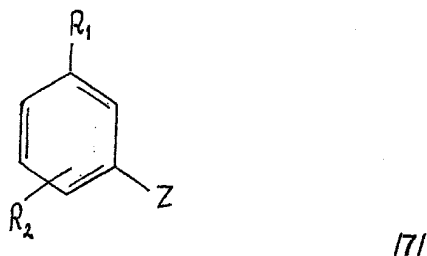


в която Z означава отцепваща се група, като йодид. Освен йодида, разбира се, могат да се използват други отцепващи се групи при алкилната група, такива като сулфонати, по-специално метансулфонат или толуенсулфонат, бром и други подобни. Междинният алкилен продукт взаимодейства с подходящия амин в присъствието на всякакви свързващи киселина, средство. Обичайните бази, такива като карбонати, бикарбонати или хидроксиди на алкални или алкалоземни метали, са полезни свързващи киселината, средства, както и някои органични бази, такива като триалкиламини и триалканоламини. Реакцията се осъществява в подходящ разтворител, такъв като н.-бутанол при нагряване от 50 до около 150°C.

Съединения с формула 1, в която X=N, също се получават посредством взаимодействие на съединения с Формула 6:



с арил, заместен с отцепваща се група, с формула 7:



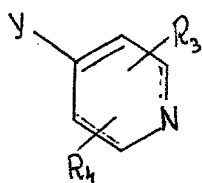
в която Z означава халид, например, хлорен, бромнен, йоден или сулфонат, например -OSO₂CF₃, или -OSO₂F, в присъствието на база и катализатор - преходен метал с нулева валентност, такъв като Pd или Ni, съгласно известен метод /Tetrahedron Letters, vol. 37, 1996, 4463-4466, J. Org. Chem., vol. 61, 1996, 1133-1135/.

Катализаторът, за предпочитане Pd ще притежава способността да образува лиганден комплекс и да претърпи окислително присъединяване. Типичните Pd катализатори ще са $\text{Pd}_2/\text{dba}/_3$ /където dba се отнася до ди-бензилиден ацетон/, $\text{Pd}/\text{PPh}_3/_4$, $\text{Pd}/\text{OAc}/_2$ или $\text{PdCl}_2[\text{P}/\text{o-тол.}/_3]_2$ и типичните фосфинови лиганди ще са BINAP, $\text{P}/\text{o-тол.}/_3$, dppf , или други подобни. Обичайните бази, такива като карбонати, бикарбонати или хидроксиди на алкални или алкалоземни метали, са полезни свързващи киселината, средства, както и някои органични бази, такива като триалкиламини и триалканоламини. Реакционната среда за такива реакции може да бъде всеки обичаен органичен разтворител, който е инертен към базичните условия; ацетонитрилът, толуенът, диоксанът, NMP /N-метил-2-пиридонът/, DME /диметоксигетанът/, DMF /N,N-диметилформамидът/, DMSO /диметилсулфоксидът/ и THF /тетрахидрофуранът/ са полезни. Обикновено реакциите се осъществяват при повишена температура, такава като от стайна температура до температурата на кипене на обратен хладник на реакционната смес, по-специално от 50 до около 120°C.

Съединенията с формула 1, в която $\text{X}=\text{N}$ също се получават посредством взаимодействие на съединения с Формула 6 с арил, заместен с отцепваща се група /например F или Cl/, посредством нуклеofilни ароматни заместителни реакции в присъствието на база, както е обяснено по-горе.

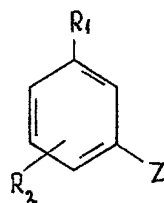
Съединенията с формула 1, в която $\text{X}=\text{CH}$ също се получават посредством катализирана с преходен метал, кръстосана присъединителна реакция, известна като, например реакция на Suzuki и Stille, на специалистите в дадената област на техниката.

Реакцията може да се осъществи между съединения от Формула 8:



/8/

където Y означава, например, диалкилборан, диалкенилборан или борна киселина /например Bet_2 , $\text{B}/\text{OH}/_2$ или триалкилкалай, например SnMe_3 , SnBu_3 /, и арил, заместен с отцепваща се група, с формула 7:

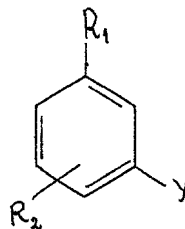


/7/

/за значенията на Z, виж по-горе/ в присъствието на база и катализатор - преходен метал с нулева валентност, такъв като Pd или Ni, съгласно известните методи /Chem. Pharm. Bull., vol. 33, 1985, 4755-4763; J. Am. Chem. Soc., vol. 109, 1987, 5478-5486., Tetrahedron Lett., vol. 33, 1992, 2199-2202/. В допълнение Y също може да бъде цинк- или магнезиево-халидна група /например ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnI_2 , MgBr , MgI / съгласно известните методи /Tetrahedron Lett., vol. 33, 1992, 5373-5374, Tetrahedron Lett., vol. 37, 1995, 5491-5494/.

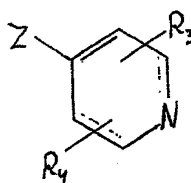
Катализаторът, за предпочитане Pd ще има способността да образува лигандни комплекси и да претърпява окислително присъединяване. Дефиницията на лиганди, бази и разтворители е спомената по-горе.

Съответно, катализираната от преходен метал кръстосана присъединителна реакция може да се осъществи с обратния модел на заместване:



/9/

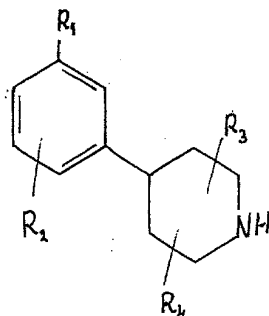
с хетероарил/алкенил заместен с отцепваща се група с Формула 10:



/10/

в присъствието на база и катализатор - преходен метал от нулева валентност, такъв като Pd или Ni, съгласно познатите методи, дискутирани в предишния параграф.

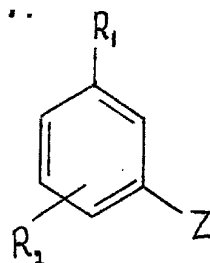
Съединенията с формула 11:



/11/

могат да бъдат получени посредством каталитично хидрогениране на тетрахидропиридина или пиридина от предишния параграф, при използване на обичайните методи, известни в тази област на техниката, обикновено с паладий върху въглен, PtO₂ или Реней никел като катализатор. Реакцията се осъществява в инертен разтворител, такъв като етанол или етил ацетат, било в присъствието или отсъствието на протна киселина, такава като оцетна киселина или HCl. Когато пиридиновият пръстен е кватернизиран с алкилна група, пръстенът може частично да бъде редуциран с NaBH₄ или NaCNBH₄, vodeйки до получаването на тетрахидропиридиновия аналог, който може по-нататък да бъде редуциран посредством каталитично хидрогениране.

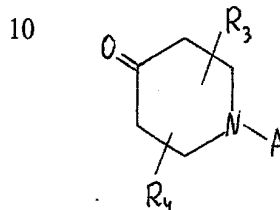
Друг обичаен метод за синтез на съединения с формула 1, в която X=CH, също се осъществява посредством третиране на арилхалиди с формула 7:



/7/

където Z означава Cl, Br или I, с алкиллитиеви реагенти, например, бутиллитий, сек.-бутиллитий или трет.-бутиллитий, за предпочитане бутиллитий или Mg /гринярдова реакция/ в инер-

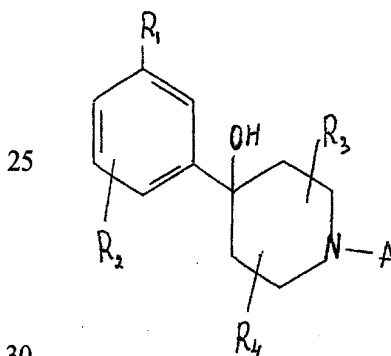
тен разтворител. Подходящите разтворители включват, например етер или тетраhydroфуран, за предпочитане тетраhydroфуран. Реакционните температури са в граница от около -110°C до около 0°C. Така получените междинни литиеви или магнезиеви аниони могат след това допълнително да взаимодействат с подходящо електрофилно вещество с Формула 12:



/12/

където А е определена като защитна група като t-Вос, /трет.-бутоксикарбонил/, Fmoc /флуоренилметоксикарбонил/, Cbz /бензилоксикарбонил/ или алкилна група като бензил.

Междинните с формула 13:



/13/

които се образуват изискват хидроксигрупата да бъде отстранена така, че в резултат да се получат съединенията от формула 1 /X=CH или C/.

Този етап може да бъде осъществен по един от няколко обичайни методи, познати в дадената област на техниката. Например, тиокарбонилно производно /например ксантат/ може да бъде получено и отстранено посредством свободно радикалов процес, от тези, които са добре познати на специалистите в дадената област на техниката. Съответно, хидроксилната група може да бъде отстранена посредством редукция с хидриден източник, такъв като триетилсилан в кисели условия, при използване на такива като, например трифлуорооцетна киселина или борен трифлуорид. Редукционната реакция може да бъ-

де осъществена в отсъствието или в присъствието на разтворител, такъв като метилен хлорид. По-нататъшна възможност би била първо да се превърне хидроксилната група в подходяща отцепваща се група, такава като тозилат или хлорид, при използване на обичайните методи. След това отцепващата се група се отстранява с нуклеофилен хидрид, такъв като, например, литиево-алуминиев хидрид. Последната реакция се осъществява обикновено в инертен разтворител, такъв като етер или тетраhydroфуран.

Друг алтернативен метод за отстраняване на хидроксилната група е първо да се дехидратира алкохола до един олефин с реагент, такъв като сол на Burgess /J. Org. Chem., vol. 38, 1973, 26/, последвано от каталитично хидрогениране на двойната връзка в обичайните условия с катализатор, такъв като паладий на въглен. Алкохолът може също да бъде дехидратиран до олефин посредством третиране с киселина, такава като пара-толуенсулфонова киселина или трифлуороцетна киселина.

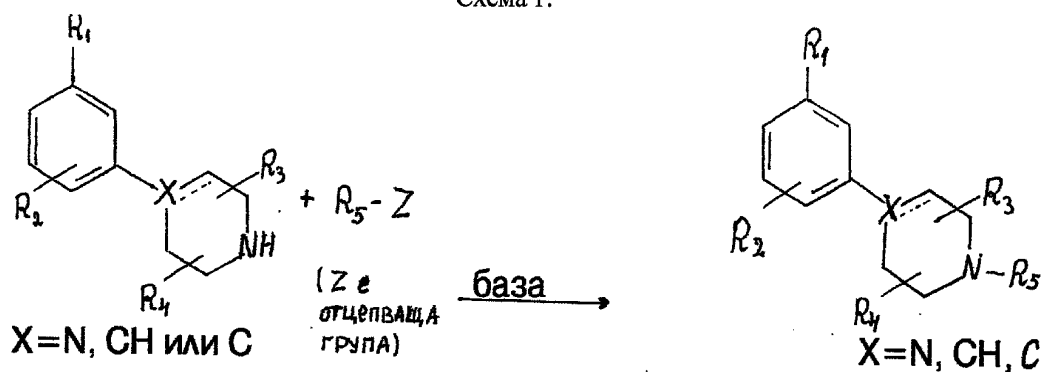
Защитната група, А, се отстранява при обичайните условия, познати на специалиста в дадената област на техниката. Например, отцепването на трет.-Вос, обикновено се осъществява само с трифлуороцетна киселина или в комбинация с метилен хлорид. F-мос обикновено се отцепва с обикновени бази, такива като, амоняк, пиперидин или морфолин, обикновено в полярни разтворители, такива като диметил-

формамид и ацетонитрил. Когато А означава Cbz или бензил, те обичайно се отцепват при условията на каталитично хидрогениране. Бензилната група може също да се отцепи при условията на N-деалкилиране, такива като обработка с алфа-хлороетил хлороформиат /J. Org. Chem., vol. 49, 1984, 2081-2082/.

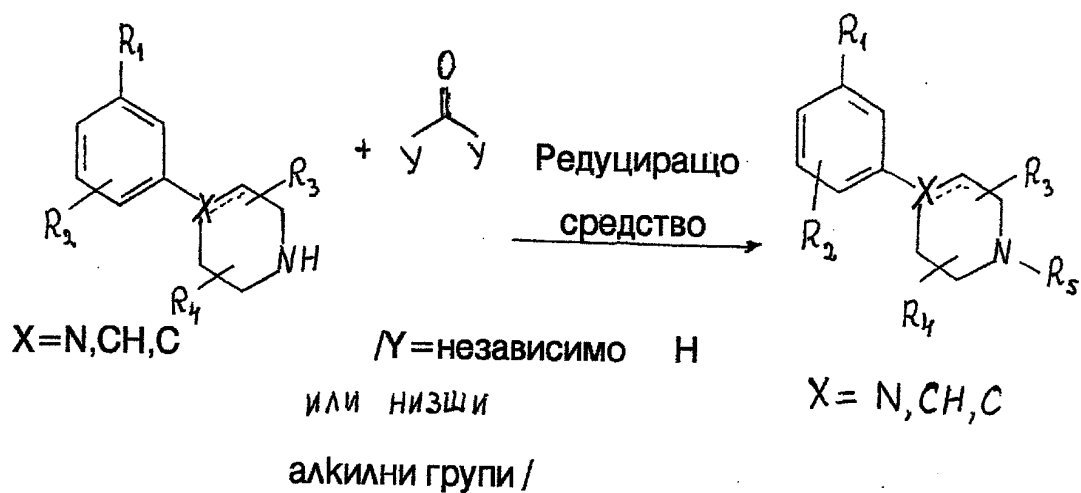
По-нататък е възможно да се превърне радикал R₁ в съединение с формулата 1 в друг радикал R₁, например посредством окисляване на метилсулфид в метилсулфон /например с метаклоропероксибензоена киселина/, заместване на трифлатна или халидна група с циано група /например посредством катализирано с паладий, цианиране/, заместване на трифлатна или халидна група с кетон /например посредством катализирана с паладий реакция на Хек с бутил винил етер/, заместване на трифлатна или халидна група с карбоксаид /например, посредством катализирано с паладий, карбонилиране/ или отцепване на етер посредством, например, превръщане на метокси група в съответното хидроксилно производно, което може по-нататък да се превърне в съответния мезилат или трифлат. Термините мезилат и трифлат се отнасят до OSO₂CH₃, CH₃SO₃ или OSO₂CF₃, CF₃SO₃ съответно.

Общо, основният метод за получаване на съединенията, съгласно изобретението, има шест главни варианта, които могат накратко да се опишат, както следва:

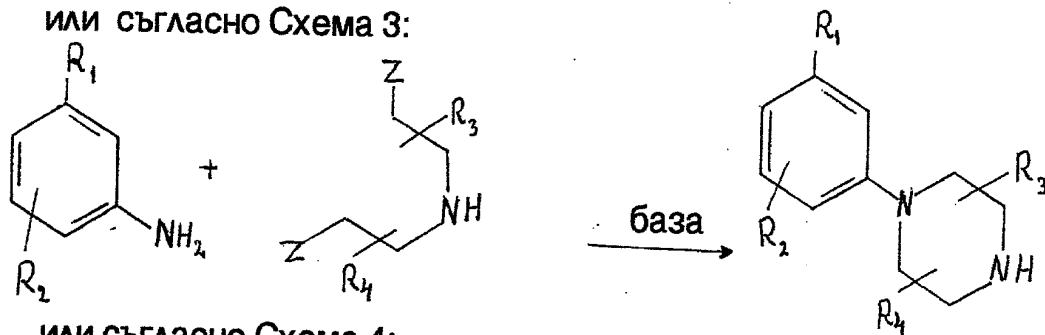
Схема 1:



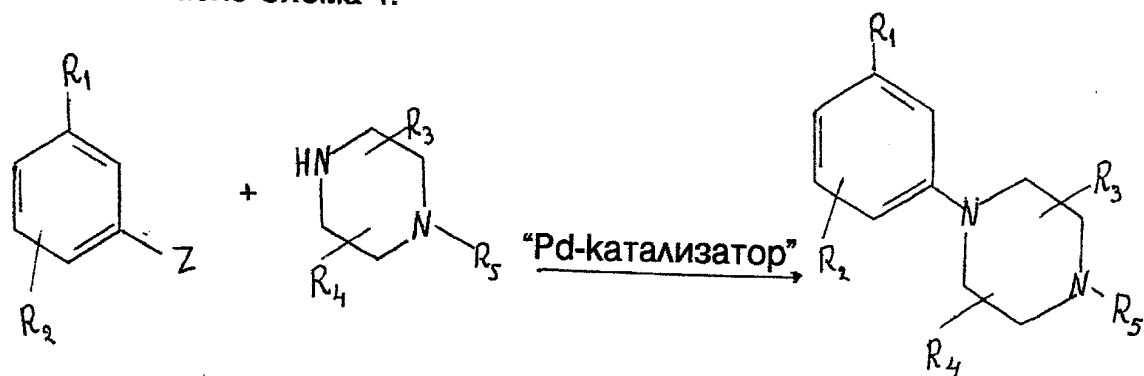
или съгласно Схема 2:



или съгласно Схема 3:

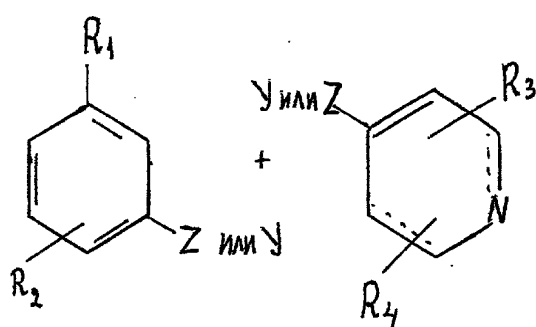


или съгласно Схема 4:



/ Z =отцепваща група/

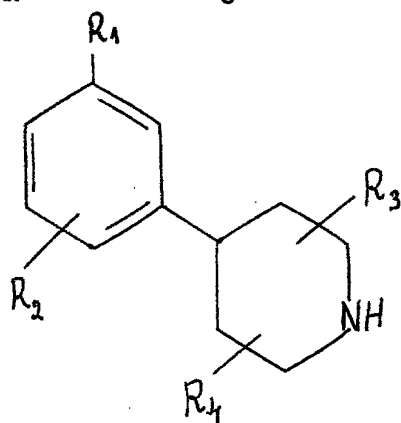
или съгласно Схема 5:



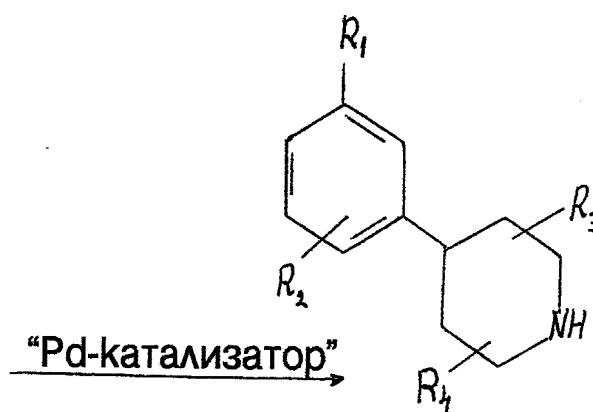
/ Z е отцепваща се група;

Y е Zn, Mg, В/алкил /₂, В/ОН/₂

или Sn/алкил /₃/

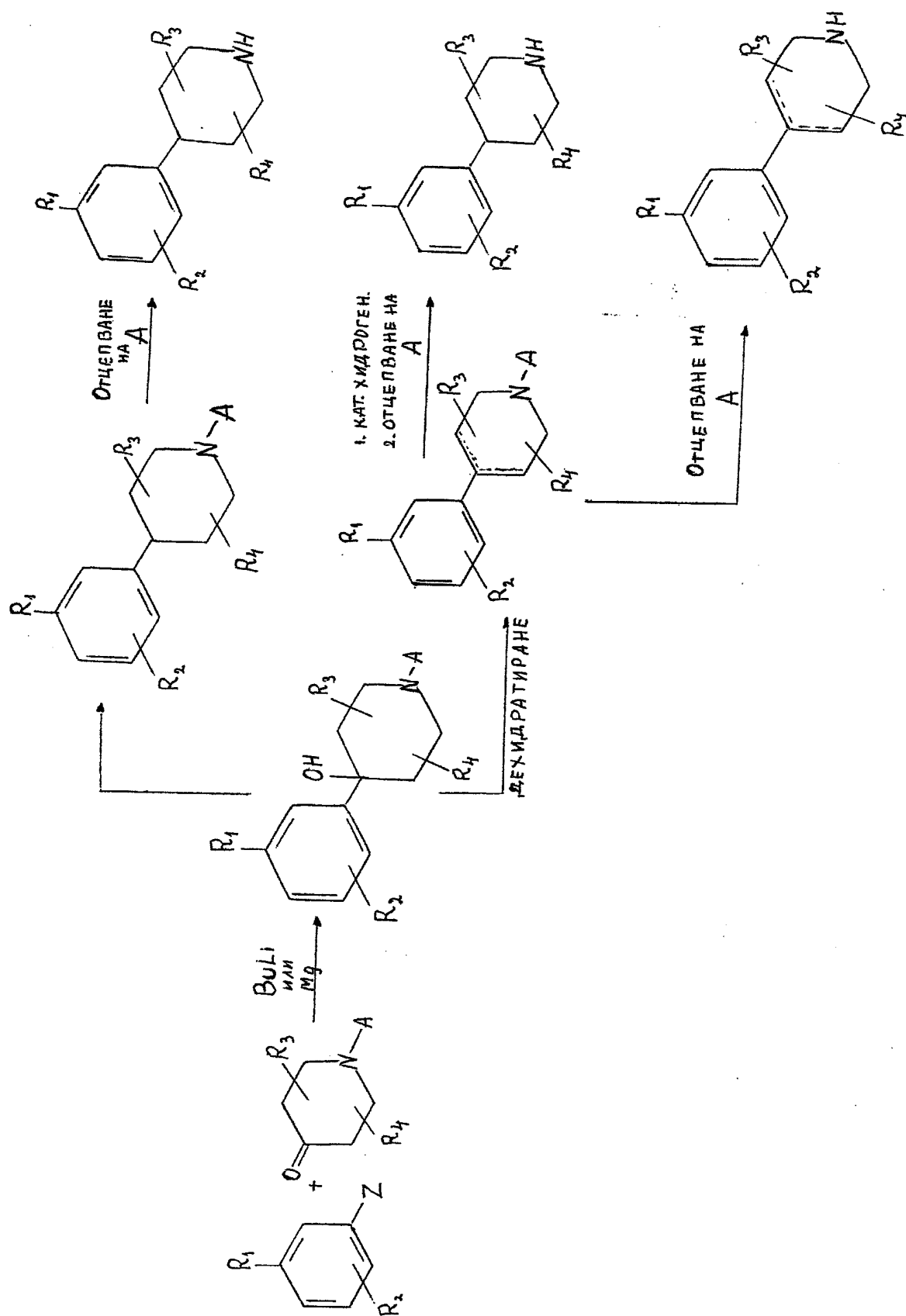


или съгласно Схема 6:



кат.

Хидрогениране



Както е използван тук терминът C_1 - C_4 алкил се отнася до алкил, съдържащ от 1-4 въглеродни атома във всякакви изомерни форми. Различните въглеродни части са дефинирани както следва: алкил се отнася до алифатен въглеродороден радикал и включва разклонени или неразклонени форми, такива като метил, етил, н.-пропил, изо-пропил, н.-бутил, изо-бутил, сек.-бутил, трет.-бутил.

Терминът циклоалкил се отнася до радикал на наситен цикличен въглеродород, такъв като циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил.

Терминът "пациент", както е използван тук се отнася до индивид, нуждаещ се от лечение, съгласно изобретението.

Терминът "лечение", както е използван тук, се отнася както до лечение в смисъл да излекува или облекчи болестта или състоянието, така и до лечение в смисъл да предотврати развитието на болестта или състоянието. Лечението може да се осъществи, както по акутен, така и по хроничен начин.

Както органични, така и неорганични киселини могат да бъдат използвани за образуване на нетоксични фармацевтично приемливи присъединителни соли на съединенията, съгласно изобретението. Примерни киселини са сяръната, азотната, фосфорната, солната, лимонената, оцетната, млечната, винената, палмоената, етан дисулфоновата, сулфаминовата, янтарната, циклохексилсулфаминовата, фумаровата, малеиновата и бензоената киселина. Тези соли се получават лесно по методи, известни в тази област на техниката.

Фармацевтичният състав, съдържащ съединение съгласно изобретението, може също да включва вещества, използвани да улеснят получаването на фармацевтичния препарат или въвеждането на препаратите в организма. Такива вещества са добре познати на специалиста в дадената област на техниката и могат, например, да бъдат фармацевтично приемливи помощни средства, носители и консерванти.

В клиничната практика, съединенията, използвани съгласно изобретението, нормално биха били въвеждани по орален или ректален път, или чрез инжекция, под формата на фармацевтични препарати, съдържащи активния инградиент или като свободна база, или под формата на

фармацевтично приемлива нетоксично, присъединителна сол с киселина, такава като хидрохлорид, лактат, ацетат, сулфамат, заедно с фармацевтично приемлив носител. Носителят може да бъде твърд, полутвърд или течен. Обикновено активното вещество съставлява между 0.1 и 99 % спрямо теглото на препарата, по-специално между 0.5 и 20 % спрямо теглото на препарата, предназначен за инжекции и между 0.2 и 50 % спрямо теглото за препарати, подходящи за даване през устата.

За получаване на фармацевтични препарати, съдържащи съединение, съгласно изобретението, под формата на дозажни единици за орално приложение, избраното съединение може да бъде смесено с твърдо помощно средство, например, лактоза, захароза, сорбитол, манитол, нишестета, такова като картофено нишесте, царевично нишесте или амилопектин, целулозни производни, свързващо вещество, такова като желатин или поливинилпиролidon, и омасляващо средство, такова като магнезиев стеарат, калциев стеарат, полиетилен гликол, восъци, парафин, и други подобни, и след това да бъде компримирано в таблетки. Ако са необходими покрити таблетки, сърцевините, както са описани по-горе, могат да бъдат покрити с концентриран захарен разтвор, който може да съдържа гума арабика, желатин, талк, титанов диоксид, и други подобни. Съответно, таблетките могат да бъдат покрити с полимер, известен на специалиста в дадената област на техниката, разтворен в лесно летлив органичен разтворител или в смес от органични разтворители. Към тези покрития могат да бъдат прибавени багрила, за да могат лесно да се различават таблетките, съдържащи различни активни вещества или различни количества от активното вещество.

За получаването на меки желатинови капсули, активното вещество може да бъде смесено с, например растително масло или полиетиленгликол. Твърди желатинови капсули могат да съдържат гранули от активното вещество, при използване или на споменатите за таблетките, мощни вещества, например лактоза, захароза, сорбитол, манитол, нишестета /например картофено нишесте, царевично нишесте или амилопектин/, целулозни производни или желатин. Също течни или полутвърди лекарства могат да бъдат пълнени в твърди желатинови капсули.

Дозажни единици за ректално приложение могат да бъдат разтвори или суспензии, или могат да бъдат приготвени под формата на супозитории, съдържащи активното вещество в смес с природна мастна основа, или желатинови ректални капсули, съдържащи активното вещество в смес с растително масло или с парафиново масло. течни препарати за орално приложение, могат да бъдат под формата на сиропи или суспензии, например, разтвори, съдържащи от около 0.2 до около 20 % спрямо теглото, активното вещество, описано тук, като остатъкът до 100 % е захар и смес от етанол, вода, глицерол и пропилен гликол. По желание такива течни препарати могат да съдържат оцветяващи средства, средства придаващи вкус и аромат, захарин и карбоксиметилцелулоза като сгъстяващо средство или други помощни средства, познати на специалиста в дадената област на техниката.

Разтвори за парентерално приложение чрез инжекции могат да бъдат приготвени във воден разтвор на водоразтворима фармацевтично приемлива сол на активното вещество, за предпочитане в концентрация от 0.5 до около 10 %, спрямо теглото. Тези разтвори могат да съдържат също стабилизиращи средства и/или буфериращи средства и могат удобно да бъдат осигурени в ампули с различна дозировка. Използването и даването на пациент, който трябва да бъде лекуван в клиниката, е лесно достъпно за специалист в дадената област.

Допълнително, в обхвата на настоящето изобретение се включват стереоизомери, както и оптически изомери, например смеси на енантиомери, както и индивидуални енантиомери и диастереомери, които възникват като последица от структурната асиметрия на някои от съединенията. Отделянето на отделните изомери се осъществява посредством прилагането на различни методи, известни на специалистите в дадената област на техниката.

При лечебно третиране ефективно количество или лечебно количество от съединението, съгласно изобретението, е количеството от 0.01 до около 500 mg/kg телесно тегло дневно, за предпочитане от 0.1-10 mg/kg телесно тегло дневно. Съединенията могат да бъдат давани по всякакъв подходящ начин, например, през уста или парентерално. Дневната доза за предпо-

читане се дава в отделни дози 1 до 4 пъти дневно.

Изобретението по-нататък се илюстрира с поместените по-долу примери, които в никакъв случай не са предназначени да ограничават обхвата на изобретението.

Пример 1. 1-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил-/4-пропил-пиперазин

Смес на 5-бромо-2-хлоробензотрифлуорид /0.2 g, 0.85 mmol/, н.-пропил пиперазин /0.15 g, 1.17 mmol/, натриев -трет-бутоксид /0.134 g, dppf /14 mg/ и Pd_2/dba_3 //dba/ е ди-бензилиден ацетон/ /10 mg/ в диоксан /5 ml/ се нагрява под аргон при 100°C в продължение на 24 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се поема в диетилов етер /40-50 ml/ и се промива с наситен разтвор на натриев хлорид /15-20 ml/. Органичната фракция се суши /магнезиев сулфат/, филтрува се и се изпарява до сухо. Суровият материал се пречиства посредством флаш хроматография върху силикагел при използване на дихлорометан : метанол /9:1 обем/ обем/. Аминът се превръща в HCl сол и се прекристализира из етанол/диетиленер: т.т. 268°C /хидрохлорид/ MS m/z/относителен интензитет, 70 eV/ 307 /M⁺, 6/ 279 /33/, 277 /98/, 70 /bp/, 56 /40/. R_f = 0.35 /етилацетат/.

Пример 2. 1-/3-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил-/4-пропил-пиперазин

Суспензия на 1-/3-хлоро-5-трифлуорометил-фенил-/пиперазин /100 mg/ и смлян K_2CO_3 /200 mg/ се разбърква в метилиан /30 ml/ при стайна температура. На капки се прибавя разтвор на 1-бромо-пропил /52 mg/ в метилиан /5 ml/. Сместа се разбърква при 50°C в продължение на една нощ. Реакционната смес се филтрува и летливите продукти се изпаряват във вакуум. Маслообразният остатък се хроматографира върху колона със силикагел с метанол : дихлорометан /1:9 обем/обем/ като елуент. Събирането на фракциите, съдържащи чист продукт и изпаряването на разтворителя води до получаването на посоченото в наименованието, съединение /85 mg/. MS m/z/относителен интензитет, 70 eV/ 306 /M⁺, 25/, 277 /bp/, 234 /23/, 206 /23/, 179 /23/.

Пример 3. 1-/3-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил-/4-етил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-хлоро-5-трифлуорометил-фенил-/пиперазин и йодоетан, съединението, посочено в наименованието, се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/

z /относителен интензитет, 70 eV/, 292 /M⁺, bp/, 277 /88/, 234 /33/, 206 /55/, 179 /49/.

Пример 4. 1-/3-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-4-изопропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и изопропилбромид се получава посоченото в наименованието, съединение, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 306 /M⁺, 30/, 291 /bp/, 206 /25/, 193 /15/, 179 /20/.

Пример 5. 1-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-4-етил-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и бромостан, посоченото в наименованието, съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 293 /M⁺, 6/, 292 /30/, 277 /29/, 57 /bp/, 56 /41/.

Пример 6. 4-/3,5-Бис-трифлуорометил-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3,5-Бис-трифлуорометил-фенил/-4-пиперазин и 1-пропилйодид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. Т. т. 266.1°C /хидрохлорид/, MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 340 /M⁺, 20/, 311 /95/, 240 /30/, 70 /bp/, 56 /46/.

Пример 7. 1-/3,5-Бис-трифлуорометил-фенил/-4-етил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3,5-бис-трифлуорометил-фенил/-4-пиперазин и йодостан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 326 /M⁺, 65/, 311 /bp/, 268 /35/, 240 /70/, 213 /65/.

Пример 8. 4-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-бутил-пиперидин

Като се излезе от 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин и 1-бутилбромид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 319 /M⁺, 6/, 278 /31/, 277 /19/, 276 /bp/, 70 /30/.

Пример 9. 4-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин

Като се излезе от 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин и 1-пропилйодид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. Т.т. 218-220°C /хидрохлорид/. MS m/z /относителен

интензитет, 70 eV/, 305 /M⁺, 4/, 278 /35/, 277 /13/, 276 /bp/, 70 /40/.

Пример 10. 4-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-етил-пиперидин

Като се излезе от 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин и йодостан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 291 /M⁺, 6/, 278 /29/, 277 /11/, 276 /bp/, 70 /50/.

Пример 11. 1-/3,4-дихлоро-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3,4-дихлоро-фенил/-4-пиперазин и йодо-пропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 273 /M⁺, 7/, 272 /37/, 245 /64/, 243 /bp/, 70 /48/.

Пример 12. 1-/2-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/2-хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и 1-йодопропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. Т.т. 234°C /хидрохлорид/. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 306 /M⁺, 20/, 279 /34/, 277 /bp/, 70 /99/, 56 /48/.

Пример 13. 2-Флуоро-5-/4-пропил-пиперазин-1-ил/-бензонитрил

Като се излезе от 2-флуоро-5-пиперазин-1-ил-бензонитрил и 1-йодопропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 247 /M⁺, 25/, 218 /bp/, 175 /28/, 147 /33/, 70 /65/.

Пример 14. 1-/4-Метил-3-нитро-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин и 1-бромпропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 263 /M⁺, 26/, 234 /bp/, 191 /19/, 70 /84/, 56 /40/.

Пример 15. 1-Етил-4-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 14-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин и 1-бромостан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 249 /M⁺, 53/, 234

/47/, 84 /36/, 57 /bp/, 56 /46/.

Пример 16. 1-Алил-4-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин и алилбромид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 261 /M⁺, 60/, 96 /70/, 69 /bp/, 68 /48/, 56 /73/.

Пример 17. 1-Изопропил-4-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин и 1-изопропилбромид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 263 /M⁺, 31/, 249 /15/, 248 /bp/, 84 /15/, 56 /42/.

Пример 18. 1-Бутил-4-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-метил-3-нитро-фенил/-пиперазин и 1-бутилбромид, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 277 /M⁺, 23/, 234 /bp/, 191 /17/, 70 /64/, 56 /33/.

Пример 19. 1-/4-Хлоро-3-нитро-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-хлоро-3-нитро-фенил/-пиперазин и 1-бромопропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. Т.т. 249°C /хидрохлорид/; MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 283 /M⁺, 27/, 254 /87/, 165 /bp/, 153 /78/, 56 /90/.

Пример 20. 1-/4-Флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и 1-бромопропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката, описана в Пример 2. Т.т. 238°C /хидрохлорид/; MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 290 /M⁺, 17/, 261 /70/, 190 /34/, 70 /bp/, 56 /44/.

Пример 21. 1-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и 1-бромопропан, посоченото в наименованието съединение се получава по методиката; описана в Пример 2. Т.т. 242°C /хидрохлорид/ MS m/z /относителен

интензитет, 70 eV/, 290 /M⁺, 34/, 261 /bp/, 218 /22/, 190 /20/, 70 /37/.

Пример 22. 1-Етил-4-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и 1-йодоетан се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 276 /M⁺, 46/, 261 /41/, 190 /30/, 84 /30/, 57 /bp/.

Пример 23. 1-Бутил-4-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и 1-бромобутан се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 304 /M⁺, 22/, 261 /bp/, 218 /22/, 190 /21/, 70 /46/.

Пример 24. 1-Изопропил-4-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и изопропилбромид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 290 /M⁺, 30/, 275 /bp/, 190 /2/, 84 /23/, 56 /64/.

Пример 25. 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин и н.-пропилийодид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 312 /M⁺, 38/, 284 /17/, 283 /bp/, 70 /49/, 56 /17/.

Пример 26. 1-Бутил-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин и н.-бутилбромид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 326 /M⁺, 32/, 284 /16/, 283 /bp/, 70 /58/, 56 /23/.

Пример 27. 1-Етил-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин и етилийодид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 298 /M⁺, 81/, 283 /45/, 84 /36/, 57 /bp/, 56 /41/.

Пример 28. 1-Изопропил-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин и изопропилбромид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 312 /M⁺, 43/, 297 /bp/, 84 /35/, 71 /33/, 56 /73/.

Пример 29. 1-Алил-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин и алилбромид се получава съединението от наименованието, по методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 310 /M⁺, 91/, 214 /73/, 96 /86/, 69 /80/, 56 /bp/.

Пример 30. 2-Метансулфонил-4-/4-пропил-пиперазин-1-ил/-фенол

1-/3-Метансулфонил-4-метокси-фенил/-4-пропил-пиперазин /30 mg/ се разтваря в 48-% бромна киселина /2 ml/ и се разбърква при 120°C в аргонова атмосфера в продължение на 3 h. Излишъкът от бромна киселина се изпарява, прибавя се абсолютен етанол и се изпарява. Тази процедура се повтаря няколко пъти до получаването на остатък от 2-метансулфонил-4-/4-пропил-пиперазин-1-ил/-фенол х HBr. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 298 /M⁺, 35/, 269 /bp/, 226 /158/, 199 /12/, 70 /62/.

Пример 31. 4-/4-Бутил-пиперазин-1-ил/-2-метансулфонил-фенол

Като се излезе от 1-бутил-4-/3-метансулфонил-4-метоксифенил/-пиперазин се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Пример 30. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 312 /M⁺, 29/, 270 /15/, 269 /bp/, 226 /13/, 70 /29/.

Пример 32. 4-/4-Изопропил-пиперазин-1-ил/-2-метансулфонил-фенол

Като се излезе от 1-изопропил-4-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Пример 30. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 298 /M⁺, 39/, 284 /18/, 283 /bp/, 84 /23/, 56 /51/.

Пример 33. цис-4-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-2,6-диметил-1-пропил-пиперазин

Като се излезе от 5-бromo-2-хлоробензотрифлуорид и цис-2,6-диметил-1-пропил-пиперазин се получава посоченото в наименованието,

съединение по методиката, описана в Получаване 9. Т.т. 256°C /хидрохлорид/; MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 335 /M⁺, 5/, 305 /55/, 112 /bp/, 70 /67/, 56 /82/.

Пример 34. цис-4-/4-Флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-2,6-диметил-1-пропил-пиперазин

Като се излезе от 5-бromo-2-флуоробензотрифлуорид и цис-2,6-диметил-1-пропил-пиперазин се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 9. Т.т. 221°C /хидрохлорид/; MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 318 /M⁺, 32/, 289 /74/, 112 /bp/, 70 /71/, 56 /85/.

Пример 36. 4-/4-Флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин

Като се излезе от 4-/4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-4-ол се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 5. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 287 /M⁺, 20/, 259 /15/, 258 /bp/, 177 /17/, 147 /21/.

Пример 37. 4-/3-Флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин

Като се излезе от 4-/3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-4-ол се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 5. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 287 /M⁺, 27/, 259 /14/, 258 /bp/, 177 /6/, 146 /7/.

Пример 38. 4-/2-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин

Като се излезе от 4-/2-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-4-ол се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 5. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 303 /M⁺, 18/, 276 /32/, 274 /bp/, 177 /6/, 128 /5/.

Пример 39. 4-/1-Пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил/-2-трифлуорометил-фениламин

4-пиридин-4-ил-2-трифлуорометил-фениламин /270 mg/ се разтваря в 1-йодопропан /2 ml/ и се нагрява до 100°C в продължение на 2 h. След това летливите продукти се изпаряват и остатъкът се разтваря отново в абс. Етанол /20 ml/ и на порции при -20°C се прибавя натриев борохидрид /800 mg/. Сместа след това се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на една нощ. Към сместа се прибавя 10%-ен разтвор на натриев карбонат /20 ml/. Водният слой се екстрахира с дихлоро-

метан и събраните органични фази се сушат / магнезиев сулфат/, филтрат се и се изпаряват до сухо. Суровият продукт се пречиства посредством мигновена хроматография /метанол : дихлорометан/ 1:9 обем/обем/. Събирането на фракциите, съдържащи чист продукт, и изпаряването на разтворителя води до получаването на чист 4-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил/-2-трифлуорометил-фениламин /200 mg/. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 284 /M⁺, 53/, 255 /bp/, 144 /40/, 127 /39/, 70 /39/. R_f 0.28 /метанол/.

Пример 40. 2,4-Дифлуоро-N,N-диметил-5-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил/-бензенсулфонамид

Като се излезе от 2,4-дифлуоро-N,N-диметил-5-пиридин-1-ил-бензенсулфонамид се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Пример 39. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 344 /M⁺, 22/, 316 /18/, 315 /bp/, 207 /10/, 164 /9/. R_f 0.27 /метанол/.

Пример 41. 4/3-Метансулфонил-4-метокси-фенил/1-пропил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин

Като се излезе от 4-3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиридин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Пример 39. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 309 /M⁺, 31/, 281 /12/, 280 /bp/, 128 /20/, 115 /30/.

Пример 42. 2-Флуоро-5-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-ил/-бензонитрил

Като се излезе от 2-флуоро-5-пиридин-4-ил-бензонитрил се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Пример 39. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 244 /M⁺, 24/, 217 /16/, 216 /bp/, 158 /11/, 134 /10/.

Пример 43. 4-4-Флуоро-3-трифлуорометил-фенил/1-пропил-пиперидин

Като се излезе от 4-4-флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. Т.т. 195-197°C /хидрохлорид/; MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 289 /M⁺, 4/, 261 /15/, 260 /bp/, 177 /7/, 70 /13/.

Пример 44. 4-3-Флуоро-5-трифлуорометил-фенил/1-пропил-пиперидин

Като се излезе от 4-3-флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. 215°C /хидрохлорид/ MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 289 /M⁺, 4/, 261 /15/, 260 /bp/, 177 /6/, 70 /11/.

Пример 45. 4-2-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/1-пропил-пиперидин

Като се излезе от 4-2-хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 305 /M⁺, 4/, 290 /3/, 278 /32/, 277 /15/, 276 /bp/.

Пример 46. 4-1-Пропил-пиперидин-4-ил/-2-трифлуорометил-фениламин

Като се излезе от 4-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил/-2-трифлуорометил-фениламин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 286 /M⁺, 2/, 257 /17/, 98 /10/, 96 /8/, 70 /bp/, R_f = 0.28 /метанол/.

Пример 47. 2,4-Дифлуоро-N,N-диметил-5-1-пропил-пиперидин-4-ил/-бензенсулфонамид

Като се излезе от 2,4-дифлуоро-N,N-диметил-5-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-ил/-бензенсулфонамид се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 346 /M⁺, 2/, 317 /bp/, 209 /10/, 70 /13/.

Пример 48. 4-3-Метансулфонил-4-метокси-фенил/1-пропил-пиперидин

Като се излезе от 4-3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-1-пропил-1,2,3,6-тетрахидропиридин се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 311 /M⁺, 6/, 283 /17/, 282 /bp/, 280 /11/, 70 /22/, R_f = 0.3 /метанол/.

Пример 49. 1-4-Хлоро-3-метансулфонил-фенил/4-пропил-пиперазин

Като се излезе от 1-4-хлоро-3-метансулфонил-фенил/-пиперазин и 1-йодопропан се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в

Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70

eV/, 316 /M⁺, 25/, 289 /41/, 287 /bp/, 70 /59/, 56 /23/.

Пример 50. 1-Алил-4-/3-хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 1-/3-хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин и алилбромид се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Пример 2. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 305 /M⁺, 7/, 96 /57/, 69 /bp/, 68 /48/, 56 /69/.

Пример 51. 2-Флуоро-5-/1-пропил-пиперидин-4-ил/-бензонитрил

Като се излезе от 2-флуоро-5-/1-пропилтетрахидропиперидин-4-ил/-бензонитрил се получава посоченото в наименованието съединение като се използва методиката, описана в Получаване 6. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 246 /M⁺, 6/, 217 /bp/, 174 /5/, 146 /6/, 134 /7/.

Синтезът на междинните продукти, използвани в горните Примери, е описан в Получаване 1 по-долу.

Получаване 1. 1-/3-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 3,5-дихлоробензотрифлуорид /500 mg, 2.32 mmol/ и пиперазин /1 g, 11.6 mmol/, се получават 320 mg от посоченото в наименованието съединение по методиката, описана в Пример 1.

Получаване 2. 1-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 5-бромо-2-хлоро-бензотрифлуорид /602 mg/ и пиперазин /1 g/, се получават 480 mg от посоченото в наименованието съединение по методиката, описана в Пример 1.

Получаване 3. 1-/3,5-Бис-трифлуорометил-фенил/-4-пиперазин

Като се излезе от 1-йодо-3,5-бис/трифлуорометил/-бензен и пиперазин, се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Пример 1.

Получаване 4. 1-Бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин-4-ол

/Получен съгласно Collection Czechoslov. Chem. Commun. 1973, 38, 3879/

Разтвор на 5-бромо-2-хлоробензотрифлуорид /5 g, 19.2 mmol/ в сух диетилов етер /40 ml/ се прибавя на капки при стайна температура към смес от магнезий /470 mg/ в сух диетилов етер /20 ml/ в поток от аргон /газ/. Реакционната смес се прехвърля към разтвор на Гринярдов реактив. Разтвор на 1-бензил-4-пиперидон /1.3 g, 6.88

mmol/ в сух диетилов етер /30 ml/ се прибавя на капки през спринцовка при стайна температура. Събраната смес се разбърква в продължение на 1 h и накрая реакцията се прекъсва с наситен разтвор на амониев хлорид /40 ml/. Сместа се екстрахира няколко пъти с етилацетат и събраните органични фази се сушат /магнезиев сулфат/, филтруват се и се изпаряват до сухо. Маслообразният остатък се хроматографира върху колоната със силикагел при използване на етилацетат : толуен /1:1/ обем/обем/ /като елуент до получаването на посоченото в наименованието, съединение /1.6 g, 64 %/. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 369 /M⁺, 23/, 278 /15/, 91 /bp/, 65 /16/, 56 /21/.

Получаване 5. 1-Бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1,2,3,6-тетрахидропиперидин

1-Бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин-4-ол /1.5 g/ се разтваря в трифлуорооцетна киселина /35 ml/ и се кипи на обратен хладник в продължение на 24 h и след това се прибавя дихлорометан /200 ml/. Фазите се разделят и след това органичната фаза се промива с две порции от 10 %-ен разтвор на натриев карбонат и се суши /магнезиев сулфат/, филтрува се и се изпарява до сухо. Добив 1.5 g. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 351 /M⁺, 27/, 172 /9/, 92 /11/, 91 /bp/, 65 /21/.

Получаване 6. 1-Бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин

1-Бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1,2,3,6-тетрахидропиперидин /1.45 g/ се разтварят в метанол /40 ml/. Прибавят се концентрирана солна киселина /0.2 ml/ и 50 mg Pd/C. Получената смес се хидрогенира с газообразен водород под налягане /40 psi/ в продължение на 1 h и след това се филтрува през слой от целит. Разтворителят се изпарява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством мигновена хроматография/силициев диоксид, дихлорометан : метанол, 9:1 /обем/обем/ до получаването на посоченото в наименованието, съединение /1.2 g/. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 353 /M⁺, 16/, 262 /20/, 91 /bp/, 65 /189/, 56 /14/.

Получаване 7. 4-/4-Хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин

Разтвор на 1-бензил-4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-пиперидин /1.1 g/ в 1,2-дихлоретан /50 ml/ се охлажда до 0°C. След това на

капки при 0°C се прибавя алфа-хлороетил хлороформат /1.5 g/, разтворен в 1,2-дихлороетан /30 ml/. След това реакционната смес се кипи на обратен хладник в продължение на 2 дни. Летливите продукти се изпаряват във вакуум и остатъкът се претрива с метанол. Сместа се кипи на обратен хладник в продължение на 4 h. Разтворителят се изпарява до получаването на посоченото в наименованието съединение под формата на хидрохлорид /светлокафяви кристали, 1.0 g/. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 263 /M⁺, 34/, 262 /22/, 83 /22/, 67 /60/, 56 /bp/.

Получаване 8. 1-/3,4-Дихлоро-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 4-бромо-1,2-дихлоро-бензен /200 mg, 0.88 mmol/ и пиперазин /91 mg, 1.06 mmol/, се получават 98 mg от посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Пример 1.

Получаване 9. 1-/3-Метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиперазин

Смес от 4-бромо-2-метансулфонил-1-метокси-бензен /0.65 g/, пиперазин /0.43 g/, натриев трет.-бутоксид /0.13 g/, BINAP /19 mg/ и Pd₂dba₃ /27 mg/ в диоксан /5 ml/ се нагрива под аргон при 100°C в продължение на 24 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се поема в диетилов етер /40-50 ml/ и се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид /15-20 ml/. Органичната фаза се суши /магнезиев сулфат/, филтрува се и се изпарява до сухо. Суровият материал се пречиства посредством мигновена хроматография върху колона със силикагел при използване на дихлорометан : метанол /9:1/обем/обем/. Добив 0.14 g. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 270 /M⁺, 23/, 229 /11/, 228 /bp/, 148 /7/, 56 /17/.

Получаване 10. 4-/4-Флуоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-2-ол

Като се излезе от 4-бромо-1-флуоро-2-трифлуорометил-бензен и 1-пропил-4-пиперидон се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 4. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 305 /M⁺, 5/, 276 /bp/, 258 /50/, 191 /13/, 185 /33/.

Получаване 11. 4-/3-Флуоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-2-ол

Като се излезе от 4-бромо-3-флуоро-5-трифлуорометил-бензен и 1-пропил-4-пиперидон се получава посоченото в наименованието, съ-

единение по методиката, описана в Получаване 4. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 305 /M⁺, 6/, 276 /bp/, 258 /34/, 185 /14/.

Получаване 12. 2,4-Дифлуоро-N,N-диметил-5-пиридин-4-ил-бензенсулфонамид

5-Бромо-2,4-дифлуоро-N,N-диметил-бензенсулфонамид /400 mg/ и 4-пиридин-борна киселина /165 mg/ се разтварят в толуен /5 ml/ и абсолютен етанол /5 ml/. След това към сместа се прибавят натриев карбонат /200 mg/ и Pd(PPh₃)₄ /79 mg/ в атмосфера на аргон. Получената смес се нагрива до 90°C в продължение на 18 h. След това се прибавя дихлорометан и органичната фаза се промива с вода и се суши /магнезиев сулфат/, филтрува се и се изпарява до сухо. Остатъкът след това се използва без допълнително пречистване. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 298 /M⁺, 77/, 256 /36/, 191 /bp/, 190 /98/, 143 /74/.

Получаване 13. 4-Пиридин-4-ил-2-трифлуорометил-фениламин

Като се излезе от 4-бромо-2-трифлуорометил-фениламин се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 12. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 238 /M⁺, 52/, 218 /44/, 191 /27/, 75 /41/, 51 /bp/.

Получаване 14. 4-/3-метансулфонил-4-метокси-фенил/-пиридин

Като се излезе от 4-бромо-2-метансулфонил-1-метокси-бензен се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 12. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 263 /M⁺, bp/, 182 /36/, 169 /18/, 154 /32/, 127 /18/.

Получаване 15. 4-/2-Хлоро-5-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин-4-ол

Като се излезе от 4-хлоро-3-йodobензотрифлуорид и 1-пропил-4-пиперидон се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Получаване 4. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 321 /M⁺, 8/, 294 /38/, 292 /bp/, 274 /52/, 56 /39/.

Получаване 16. 1-/4-Хлоро-3-метансулфонил-фенил/-пиперазин

Като се излезе от 5-бромо-2-хлоро-метансулфонил-бензен и пиперазин се получава посоченото в наименованието, съединение по методиката, описана в Пример 1. MS m/z /относителен интензитет, 70 eV/, 274 /M⁺, 20/, 234

/40/, 232 /bp/, 153 /9/, 56 /12/.

Следните тестове се използват за оценка на съединенията, съгласно изобретението.

Тест in vivo. Поведение

За теста за поведение, животните се поставят в отделни кутии за измерване способността на движение 50x50x50 cm, снабдени с външен брой подредени 16x16 фотоклетки / Digiscan activity monitor, RXYZM /16/ TAO, Omnitech Electronics, USA/, свързани към Omnitech Digiscan анализатор и Apple Macintosh компютър, снабден с дигитално интерфейс табло /NB DIO-24, National Instruments, USA/. Данните за поведението от всяка кутия за измерване способността на движение, показващи положението /центъра на тежестта/ на животното във всяко време, се записват при честота от 25 Hz и се събират при използване на LABView™. Данните от всеки запис се анализират по отношение на преминатото разстояние и на малките движения, например спирания в центъра на площта на записване на поведението, по време на записа. За да се определят спиранията в центъра, скоростта във всяка точка от времето се изчислява като преминатото разстояние от предхождащата проба, разделено на времето, изминало от предхождащата проба. След това броя на спиранията се изчислява като брой пъти, при които скоростта се променя от не-нулева стойност до нула. Броят на спиранията в центъра на площта на записване на поведението се изчислява като брой на спирания, появили се в положение, което е поне на 10 cm от краищата на записващата площ. За изследване поведението на приучени плъхове, животните се поставят в кутиите за измерване на поведението 30 min преди въвеждането на изследваното съединение. Всеки запис на поведението трае 60 до 30 min, започвайки непосредствено след инжектиране на изследваното съединение. Подобни методики за записване на поведението се прилагат при неприучени плъхове, при приучени плъхове и при плъхове, предварително третирани с лекарство. На предварително третирани плъхове се дава d-амфетамин в доза 1,5 mg/kg подкожно 5 min преди теста за поведение в кутията за измерване способността на движение.

Тест in vivo. Неврохимия

След теста за поведенческа активност плъховете се обезглавяват и техните мозъци се отс-

траняват бързо и се слагат върху ледено-студени петриевы блюда. Крайният преден дял на мозъка, стриатума, предната кора и оставащите полусферични части на всеки плъх се изрязват и замразяват. Всяка част на мозъка след това се анализира по отношение на съдържанието на моноамини и техните метаболити. Анализирани моноаминергични индекси са допамин /DA/, 3,4-дихидрокси-фенил оцетна киселина /DOPAC/, хомованилова киселина /HVA/, 3-метокситирамин /3-MT/, серотонин /5-HT/, 5-хидроксииндол оцетна киселина /5-HIAA/, и норадреналин /NA/. Всички моноаминергични индекси в изследваната тъкан се анализират посредством BETX с електрохимична детекция както е описано от Svensson K, et al., 1986, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 334: 234-245 и цитираните там реферати.

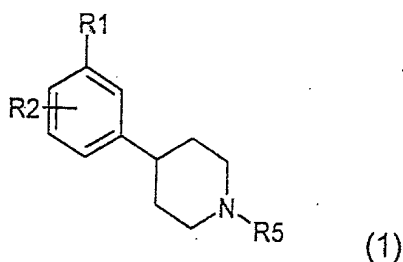
In vivo тест. Фармакокинетика при плъхове

За да се определи бионаличността /F/ при орално приложение и плазмения период на полуразпад /t_{1/2}/ на изследваните съединения, съгласно изобретението, се правят опити с плъхове. Един ден едни плъхове се имплантират с катетър в югуларната вена и катетър в каротидната артерия под анестезия с кетамин. Един ден три изследвани съединения се инжектират или през устата, или през катетъра в югуларната вена. В продължение на 8 h се вземат кръвни проби от артериалния катетър. Кръвните проби се хепаринизират и центрофугират. Събира се плазмата от центрофугираните проби и се замразява. Количествата на изследваното съединение след това се определят във всяка проба посредством газхроматография – масспектрометрия /Hewlett-Packard 5972MSD/. Плазмените проби, взети от плъховете от порода Sprague-Dawley /0.5 ml/ се разреждат с вода /0.5 ml/ и се прибавят 30 пикомола /50 microl/ --/-S-3-/3-етилсулфонилфенил/-N-н.-пропилпиперидин като вътрешен стандарт. рН се нагласява на 11.0 посредством прибавянето на 25 microl наситен разтвор на натриев карбонат. След смесване пробите се екстрахират с 4 ml дихлорометан чрез разклащане в продължение на 20 min. Органичният слой, след центрофугиране, се прехвърля в малка тръбичка и се изпарява до сухо в поток от азот и след това се разтваря отново в 40 microl толуен за ГХ-МС анализ /газхроматографски-масспектрометричен/. Построява се стандартна крива в об-

хвата 1-500 пикомола посредством прибавяне на подходящи количества от изследваното съединение към празни плазмени проби. ГХ се осъществява върху HP-Ultra 2 капилярна колона/12 m x 0.2 mm вътр. диам./, и се инжектират 2 μ l по безпроцепен начин. Температурата на ГХ се поддържа при 90°C в продължение на 1 min, след инжектирането, и след това се повишава с по 30°C/min до крайна температура 290°C. Всяка проба се дублира. Най-ниската откриваема концентрация на изследваното съединение обикновено е 1 пикомола/ml.

Патентни претенции

1. Заместени 4-/фенил-N-алкил-/пиперидинови съединения с формула 1



където:

R_1 е избран от групата, състояща се от CF_3 , OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , $COCF_3$, $COCH_3$, $COCH_2CH_3$, $COCH(CH_3)_2$, CN , NO_2 , F , Cl , Br и I , където R_7 има посочените по-долу значения;

R_2 е избран от групата, състояща се от F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , CH_3 , OH и NH_2 ;

R_5 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_4 алкили, алил, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, 3,3,3-трифлуоропропил и 4,4,4-трифлуоробутил;

R_7 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_3 алкили, CF_3 , $N(H)_2$ и $N(CH_3)_2$, или техните фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение или негова фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 1, при което R_1 е SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, CN или CF_3 .

3. Съединение или негова фармацевтично приемлива сол съгласно претенции 1 или 2, при което R_2 е CH_3 , F или Cl .

4. Съединение съгласно която и да е от претенции от 1 до 3, където R_5 е избран от групата, състояща се от н.-пропил и етил.

5. Съединение съгласно която и да е от претенции от 1 до 4, където R_1 означава CF_3 , R_2 означава Cl , и R_5 означава н.-пропил.

6. Съединение съгласно която и да е от претенции от 1 до 5, където споменатото съединение е 4-/4-хлоро-3-трифлуорометил-фенил/-1-пропил-пиперидин.

7. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение или негова фармацевтично приемлива сол, съгласно която и да е от претенции от 1 до 6 и един или повече фармацевтично приемливи носители.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от иатрогенен и неиатрогенен Паркинсонизъм, дискинезии и дистонии, и болестта на Турет.

9. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, за лечение на болестта на Паркинсон.

10. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че се прилага за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от иатрогенни и неиатрогенни психози и халюцинации.

11. Фармацевтичен състав съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че състоянието е избрано от шизофрения и шизофренни разстройства.

12. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че се прилага за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства на настроението и безпокойство.

13. Фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че състоянието е избрано от манодепресивно заболяване, депресия и обесивно компулсивно заболяване.

14. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че се прилага за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства, свързани с дефицит на вниманието, аутизъм и когнитивни дисфункции.

15. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7 за лечение на болестта на Хънтингтън.

16. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, за лечение на разстройства на съня.

17. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7 за лечение на състояние, свързано с вещество.

18. Фармацевтичен състав съгласно някоя от претенциите от 7 до 17, формулиран за орално приложение.

19. Фармацевтичен състав съгласно претенция 18, формулиран като таблетка.

20. Фармацевтичен състав съгласно претенция 18, формулиран като мека или твърда желатинова капсула.

21. Фармацевтичен състав съгласно някоя от претенциите от 7 до 17, формулиран за приложение с инжекция.

22. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от иатрогенен и неиатрогенен Паркинсонизъм, дискинезии и дистонии, и болестта на Турет.

23. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на болестта на Паркинсон.

24. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от иатрогенни и неиатрогенни психози и халюцинози.

25. Използване съгласно претенция 23, при което състоянието е избрано от шизофрения и шизофрени разстройства.

26. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства на настроението и безпокойство.

27. Използване съгласно претенция 26, характеризиращо се с това, че състоянието е избрано от манодепресивно заболяване, депресия и обесивно компулсивно (маниакално-натрапчиво) заболяване.

28. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства, свързани с дефицит на вниманието, аутизъм и когнитивни дисфункции.

29. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на разстройства на съня.

30. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на болестта на Хънтингтън.

31. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за производство на фармацевтичен състав за лечение на разстройство, свързано с вещество.

32. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от иатрогенен и неиатрогенен Паркинсонизъм, дискинезии и дистонии, и болестта на Турет, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

33. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на болестта на Паркинсон, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

34. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от групата на иатрогенни и неиатрогенни психози и халюцинози, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

35. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на състояние, избрано от шизофрения и шизофрени разстройства, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

36. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от

претенциите от 1 до 6 за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства на настроението и безпокойство, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

37. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 36, характеризиращо се с това, че разстройствата на настроението и безпокойство са избрани от манодепресивно заболяване, депресия и обсесивно компулсивно (маниакално-натрапчиво) заболяване.

38. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от разстройства, свързани с дефицит на вниманието, аутизъм и когнитивни дисфункции, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

39. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на болестта на Хънтингтън, характеризиращо се с това, че на

пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

40. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на разстройство на съня, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

41. Използване на съединение или фармацевтично приемлива сол съгласно някоя от претенциите от 1 до 6 за лечение на разстройство, свързано с вещество, характеризиращо се с това, че на пациента се прилага фармацевтично активно количество от съединението или от неговата фармацевтично приемлива сол.

42. Използване съгласно някоя от претенциите от 32 до 41, характеризиращо се с това, че съединението или фармацевтично приемливата сол се прилагат орално.

43. Използване съгласно някоя от претенциите от 32 до 41, характеризиращо се с това, че съединението или фармацевтично приемливата сол се прилагат с инжекция.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Пор. № 65579

Тираж: 40 ВК