

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

EP/EP3544972 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

02.06.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.04.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07D 403/04 (2006 . 01)

C07D 413/04 (2006 . 01)

C07D 417/04 (2006 . 01)

A61K 31/4155 (2006 . 01)

A61K 31/433 (2006 . 01)

A61K 31/5375 (2006 . 01)

A61P 25/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP17818281.2

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

02.10.2019

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

27.11.2017 PCT/IB2017057418

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.11.2016 US US201662426980 P

24.10.2017 US US201762576435 P

13.11.2017 US US201762585016 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • ARORA, Kapildev Kashmirilal, 15 Freedom Way Unit 8, Niantic, Connecticut 06357, (US)

2 • BRODNEY, Michael Aaron, 100 Upland Avenue, Newton, Massachusetts 02461, (US)

3 • DUNN, Matthew Francis, 628 Ridge Road, Middletown, Connecticut 06457, (US)

4 • GREEN, Michael Eric, 22 Ward Street Apt. 2, Boston, Massachusetts 02127, (US)

5 • KABLAOU, Natasha Mariam, 211 Bellevue Street, Newton, MA 02458, (US)

6 • KAUFFMAN, Gregory Wayne, 30 Boulder Way, East Greenwich, Rhode Island 02818, (US)

7 • MENTE, Scot Richard, 48 Arlmont Street, Arlington, Massachusetts 02476, (US)

8 • MONTGOMERY, Justin Ian, 61 Spicer Hill Road, Ledyard, Connecticut 06339, (US)

9 • RANKIC, Danica Antonia, 30 Westomere Terrace, New London, Connecticut 06320, (US)

10 • ROGERS, Bruce Nelsen, 252 Common Street, Belmont, Massachusetts 02478, (US)

11 • VERHOEST, Patrick Robert, 23 Calvin Road, Newton, Massachusetts 02460, (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB, P.O. Box 5581 Valhallavägen 117 N, 114 85 Stockholm, (SE)

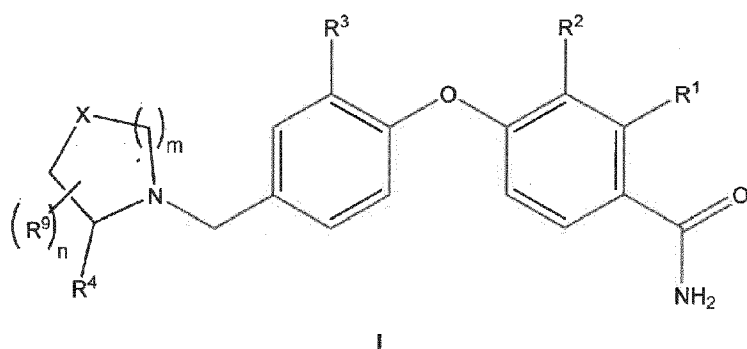
(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

HETEROARYYLIFENOKSIBENTSAMIDI-KAPPA-OPIOIDILIGANDEJA

HETEROARYLPHENOXY BENZAMIDE KAPPA OPIOID LIGANDS

3544972

Patenttivaatimukset**1. Yhdiste, jolla on kaava I**

5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

R¹ on vety, fluori tai hydroksi;

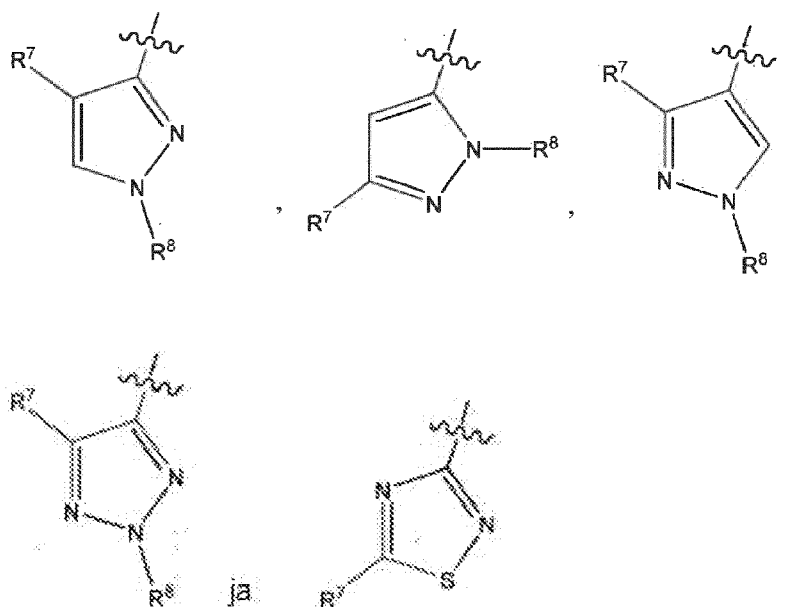
R² ja R³ ovat kumpikin itsenäisesti vety tai fluori;

X on CR⁵R⁶ tai O;

m on 1 tai 2;

10 n on 0, 1 tai 2;

R⁴ valitaan ryhmästä, jonka muodostavat



15 R⁵ ja R⁶ valitaan kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, fluori, hydroksi, C₁-C₃-alkyyli ja C₁-C₃-alkoksi;

3544972

R^7 ja R^8 valitaan kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_1 - C_6 -alkyyli ja C_1 - C_6 -alkoksi; jolloin C_1 - C_6 -alkyyli ja C_1 - C_6 -alkoksi on mahdollisesti substituoitu yhdellä–kolmella fluori; ja

R^9 valitaan kussakin tapauksessa itsenäisesti fluorin, C_1 - C_3 -alkyylin ja C_1 - C_6 -alkoksin joukosta, jolloin C_1 - C_3 -alkyyli ja C_1 - C_6 -alkoksi on mahdollisesti substituoitu yhdellä–kolmella fluorilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa

m on 1;

X on CR^5R^6 ;

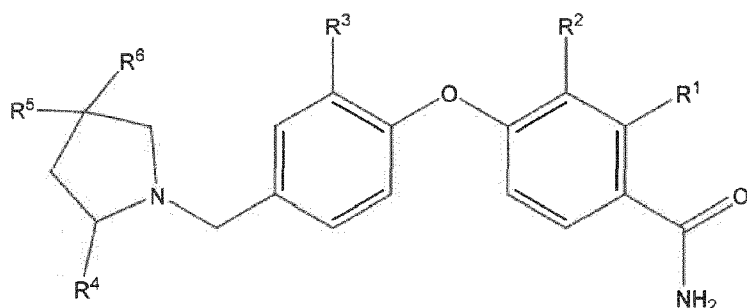
R^5 ja R^6 valitaan kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, fluori ja metyyli;

R^7 valitaan ryhmästä, jonka muodostavat vety, metyyli ja metoksi; ja

R^8 on metyyli tai vety;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jolla on kaava Ia



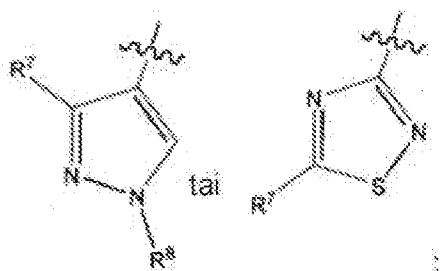
Ia

;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa

R^4 on



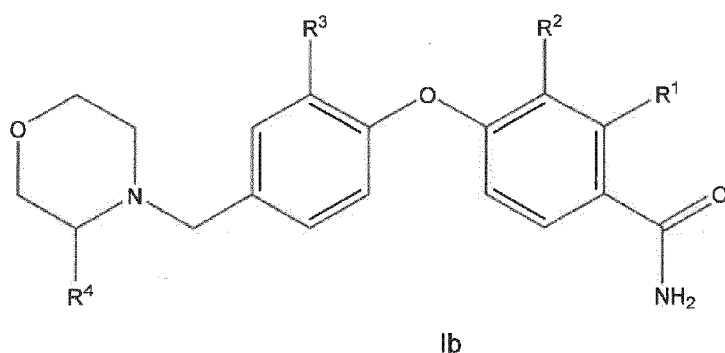
3544972

R^5 ja R^6 ovat kumpikin vety ja
 R^7 on metyyli tai metoksi;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 5 **5.** Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa
 m on 2;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

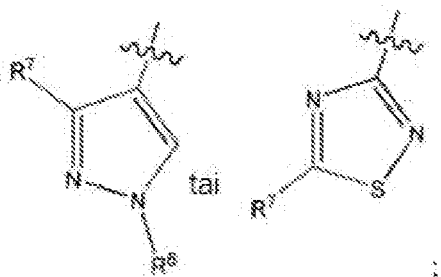
- 10 **6.** Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, jossa
 X on O;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 7.** Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, jolla on kaava Ib



- 15 jossa

R^4 on



R^7 on metyyli tai metoksi ja
 R^8 on metyyli tai vety;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

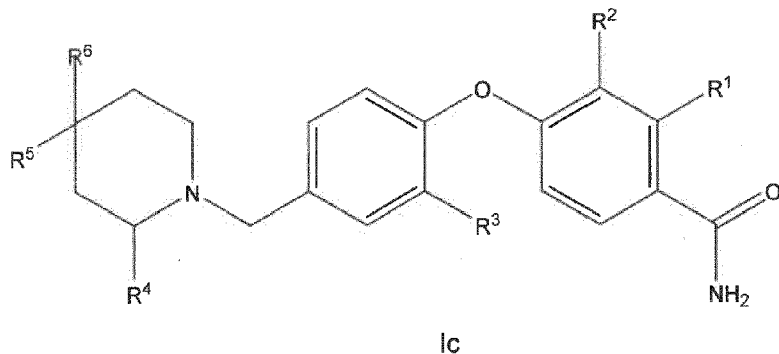
20

- 8.** Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, jossa
 X on CR^5R^6 ;

3544972

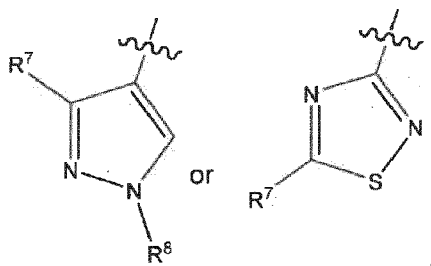
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jolla on kaava Ic



5 jossa

R⁴ on



R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin vety;

R⁷ on metyyli tai metoksi ja

R⁸ on metyyli tai vety;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat

- 15 (+/-)-4-(4-([2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}-2-fluorifenoksi)bentsamidi;
 (+)-4-(4-([2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}-2-fluorifenoksi)bentsamidi;
 (-)-4-(4-([2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}-2-
 20 fluorifenoksi)bentsamidi;
 (+/-)-4-(4-([2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi;

3544972

- 4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi, ENT-1;
- 4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi, ENT-2;
- 5 (+7-)-3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- (-)-3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- (+)-3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 10 4-(4-{[(2*S*)-2-(5-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 15 4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- (+/-)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- (-)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 20 (+)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- (+/-)-4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-2-hydroksibentsamidi;
- 25 (+)-4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-2-hydroksibentsamidi;
- (-)-4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-2-hydroksibentsamidi;
- 3-fluori-4-(4-{[(2*S*)-2-(1-metyyli-1*H*-pyratsol-3-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 30 3-fluori-4-(4-{[3-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)morfolin-4-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-1;

3544972

- 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)piperidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-1;
- 4-(2-fluori-4-{[3-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)morfolin-4-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-1;
- 5 4-(4-{[3-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)morfolin-4-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-1;
- 4-(4-{[4-fluori-2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 2, oletetusti raseeminen, joko *cis* tai *trans*;
- 10 4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-fluoripyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 1;
- 4-(4-{[2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-fluoripyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 2;
- 4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-
- 15 2-hydroksibentsamidi;
- 3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-metyylipyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 1;
- 3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-metyylipyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 2;
- 20 3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-metyylipyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 3;
- 3-fluori-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)-4-metyylipyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, isomeeri 4;
- 4-(2-fluori-4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-2;
- 25 2-hydroksi-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-2;
- 2-hydroksi-4-(4-{[(2*S*)-2-(1-metyyli-1*H*-pyratsol-3-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
- 30 4-(4-{[2-(1,5-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi, ENT-1;
- (+/-)-4-(4-{[2-(1,5-dimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;

3544972

- (+/-)-3-fluori-4-(4-{[2-(1,3,5-trimetyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
 4-(4-{[2-(2,5-dimetyyli-2*H*-1,2,3-triatsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-2;
- 5 3- fluori-4-(4-{[2-(5-metyyli-1,2-oksatsol-3-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
 4-(4-{[2-(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-2;
- 10 3- fluori-4-(4-{[2-(3-metyyli-1,2-oksatsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi;
 4-(4-{[2-(1,4-dimetyyli-1*H*-pyratsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi;
 4-(4-{[2-(1,5-dimetyyli-1*H*-pyratsol-3-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi;
- 15 4-(4-{[2-(2,5-dimetyyli-2*H*-1,2,3-triatsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}-2-fluorifenoksi)bentsamidi, ENT-2;
 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi, ENT-2;
- 20 4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetyyli-1*H*-pyratsol-5-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)-3-fluoribentsamidi, ja
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Yhdiste 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

25

12. Yhdiste 4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metyyli-1*H*-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli}fenoksi)bentsamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

13. Lääkekoostumus, joka käsittää terapeuttisesti tehokkaan määrän jonkin
 30 patenttivaatimuksen 1–12 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän vehikkelin, laimennusaineen tai kantoaineen kanssa.

3544972

14. 4-(4-[[[(2S)-2-(3-metoksi-1-metyyli-1H-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli]fenoksi)bentsamidin kiteinen muoto (muoto 2), jolloin mainitun kiteisen muodon analyyttinen parametri valitaan ryhmästä, jonka muodostavat

kiinteän olomuodon NMR-spektri, joka käsittää ^{13}C :n kemialliset siirtymät (ppm) asemissa $37,9 \pm 0,2$, $119,6 \pm 0,2$, $124,2 \pm 0,2$, $126,4 \pm 0,2$ ja $152,6 \pm 0,2$;

jauheen röntgendiffraktiokuvio, joka käsittää huiput diffraktiokulmissa (2θ) $13,3 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ ja $24,7 \pm 0,2$, jolloin

röntgendiffraktioanalyysi suoritettiin käyttämällä Bruker AXS D4 Endeavor -

diffraktometriä, joka oli varustettu Cu-säteilylähteellä, jonka divergenssirako oli 0,6 mm, jonka röntgenputken jännite ja ampeeriarvo olivat 40 kV ja vastaavasti 40 mA, ja tiedot kerättiin theeta-2theeta-kulmamittarilla Cu:n k-alfakeskiarvolla 3,0–40,0 2-theeta-astetta käyttäen 0,037 asteen askelkokoa ja 10 sekunnin askelkohtaista aikaa; ja

Raman-spektri, joka käsittää Raman-huippujen siirtymät (cm^{-1}) asemissa 639 ± 2 , 1174 ± 2 , 1660 ± 2 , 1597 ± 2 ja 815 ± 2 , jolloin Raman-spektri kerättiin käyttäen Nicolet NXR FT-Raman -lisävarustetta, joka oli liitetty FT-IR-pöytälaitteeseen, joka oli varustettu 1 064 nm:n Nd:YV04-laserilla ja nestemäisellä typellä jäähdytetyllä Germanium-ilmaisimella ja jossa käytettiin

0,5 W:n lasertehoa, 512 yhdessä tehtyä kuvausta, 2 cm^{-1} :n resoluutiota ja Happ-Genzel-apodisointia.

15. Lääkekoostumus, joka käsittää patenttivaatimuksen 14 mukaista 4-(4-[[[(2S)-2-(3-metoksi-1-metyyli-1H-pyratsol-4-yyli)pyrrolidin-1-yyli]metyyli]fenoksi)bentsamidin kiteistä muotoa (muoto 2) terapeuttisesti tehokkaana määränä seoksena vähintään yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen kanssa.

16. Patenttivaatimuksen 13 tai 15 mukainen lääkekoostumus, jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 14 mukainen kiteinen muoto käytettäväksi hoidettaessa syömishäiriöitä, keskushermoston vaivoja tai sairauksia ja neurologisia häiriöitä, joihin kappi-opioidireseptori voi liittyä, jolloin keskushermoston häiriöt, vaivat tai sairaudet ja neurologiset häiriöt, joihin kappi-opioidireseptori voi liittyä, valitaan

3544972

- seuraavien joukosta: kognitiiviset häiriöt, erityisesti HIV:hen liittyvä dementia, Alzheimerin tauti ja lievä kognitiivinen vajaatoiminta, Lewyn-kappaledementia, vaskulaarinen dementia, lääkkeeseen liittyvä dementia; häiriöt, joihin liittyy lihasten spastisuus, heikkous, vapina tai korea, Parkinsonin tauti, Lewyn-kappaledementia,
- 5 Huntingtonin tauti, tardiivi dyskinesia, frontotemporaalinen dementia, Creutzfeldt-Jacobin tauti, myoklonus, dystonia, delirium, Gilles de la Touretten oireyhtymä, epilepsia, lihasspasmit; unihäiriöt, erityisesti hypersomnia, vuorokausirytmiiin liittyvä unihäiriö, unettomuus, parasomnia ja ahdistuneisuuteen liittyvät psykiatriset häiriöt, erityisesti akuutti stressihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, sosiaalinen
- 10 ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, posttraumaattinen stressihäiriö, agorafobia ja pakkoneuroosi; impulssinhallintahäiriöt, erityisesti pakonomainen uhkapelaaminen ja ajoittainen räjähdyshäiriö; mielialahäiriöt, erityisesti kaksisuuntainen tyypin I mielialahäiriö, kaksisuuntainen tyypin II mielialahäiriö, mania, sekamuotoinen mielialahäiriö, vakava masennus, krooninen masennus, kausiluonteinen masennus,
- 15 psykoottinen masennus, kausiluonteinen masennus, premenstruaalinen oireyhtymä, premenstruaalinen dysforinen häiriö ja synnytyksen jälkeinen masennus; psykomotorinen häiriö; psykoottiset häiriöt, erityisesti skitsofrenia, skitsoaffektiivinen häiriö, skitsofreenistyyppinen häiriö ja harhaluuloisuushäiriö; päihderiippuvuus, erityisesti huumeriippuvuus, erityisesti uusiutunut riippuvuus, kuten
- 20 huumausaineriippuvuus, erityisesti riippuvuus opioideista, kuten heroiinista, oksikodonista, morfiinista, hydrokodonista, hydromorfonista, alkoholismi, amfetamiiniriippuvuus, metamfetamiiniriippuvuus, kokaiiniriippuvuus, nikotiiniriippuvuus, kannabinoidiriippuvuus riippuvuus, kuten marihuanariippuvuus, ja huumevieroitusoireyhtymä; syömishäiriöt, erityisesti anoreksia, bulimia,
- 25 kausisyömishäiriö, hyperfagia, liikalihavuus, pakko-oireiset syömishäiriöt ja pagofagia; seksuaaliset toimintahäiriöt, kuten ennenaikainen siemensyöksy; ja lasten psykiatriset häiriöt, erityisesti tarkkaavaisuushäiriö, aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö, käytöshäiriö ja autismitilaston häiriöt.
- 30 **17.** Patenttivaatimuksen 13 tai 15 mukainen lääkekoostumus, jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 14 mukainen kiteinen muoto käytettäväksi neurologisen

3544972

häiriön tai psykiatrisen häiriön hoidossa.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukaisesti käytettävä lääkekoostumus, yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai kiteinen muoto, jolloin neurologinen häiriö
5 valitaan spinoserebellaarisen ataksiaoireyhtymän ja Parkinsonin tautiin liittyvän levodopan aiheuttaman dyskinesian joukosta ja psykiatrinen häiriö valitaan neurokognitiivisen häiriön, päihderiippuvuushäiriön, masennushäiriön, ahdistuneisuushäiriön, traumaan ja stressitekijään liittyvän häiriön ja ruokinta- ja syömishäiriön joukosta.