

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.12.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9904723**
(33) Země priority: **SE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/SE00/02675**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/46146**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2074

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/18
C 07 D 241/04
C 07 D 295/096
C 07 D 295/073
C 07 D 295/155
A 61 K 31/496
A 61 K 31/451
A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

A. CARLSSON RESEARCH AB, Göteborg, SE;

(72) Původce:

Sonesson Clas, Billdal, SE;
Waters Susanna, Göteborg, SE;
Waters Nicholas, Göteborg, SE;
Tedroff Joakim, Danderyd, SE;
Andersson Bengt, Göteborg, SE;

(74) Zástupce:

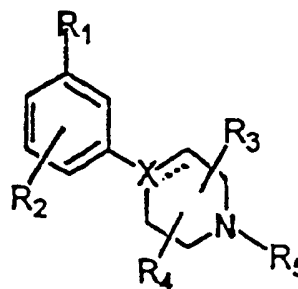
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové modulátory neurotransmise dopaminu

(57) Anotace:

Jsou uvedeny nové sloučeniny na bázi 4-(fenyl N-alkyl)-piperazinu a 4-(fenyl n-alkyl)-piperidinu definované vzorcem 1, kde X je N, CH nebo C, avšak X může být pouze C, když sloučenina obsahuje dvojnou vazbu v místě čárkované linie; R₁ je CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-thiofen, 2-thiofen, 3-furan, 2-furan, F, Cl, Br nebo I; R₂ je F, Cl, Br, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH a NH₂; R₃ a R₄ jsou nezávisle H nebo C₁-C₄ alkyl; R₅ je C₁-C₄ alkyl, alyl, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluorpropyl, 4,4,4-trifluorbutyl nebo -(CH₂)-R₆; R₆ je C₃-C₆ cykloalkyl, 2-tetrahydrofuran nebo 3-tetrahydrofuran; R₇ je C₁-C₃ alkyl, CF₃ nebo N(R₄)₂ a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Jsou uvedeny také farmaceutické preparáty obsahující výše uvedené sloučeniny a způsoby, kde výše uvedené sloučeniny jsou použity pro léčbu poruch centrálního nervového systému.



(1)

2002-2044

Nové modulátory neurotransmise dopaminu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových modulátorů dopaminové neurotransmise a specifičtěji nových substituovaných 4-(fenyl N-alkyl) - piperazinů a 4-(fenyl N-alkyl) - piperidinů a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Dopamin je neurotransmitter v mozku. Od jeho objevení v padesátých letech byla funkce dopaminu v mozku intenzivně zkoumána. Dnes je dobře známo, že dopamin je nezbytný v několika aspektech funkce mozku včetně motorických, kognitivních, senzorických, emočních a autonomních funkcí (například regulace chuti k jídlu, tělesné teploty, spánku). Modulace dopaminergní funkce může být tedy prospěšná v léčbě širokého spektra poruch ovlivňujících mozkové funkce. Neurologické i psychiatrické choroby jsou skutečně léčeny léky založenými na interakcích dopaminového systému a dopaminových receptorů v mozku.

Léky, které účinkují přímo nebo nepřímo na centrálních dopaminových receptorech, jsou běžně používány v léčbě neurologických a psychiatrických onemocnění, například Parkinsonovy choroby a schizofrenie. V současnosti dostupné dopaminergní farmaceutika mají závažné vedlejší účinky, jako jsou například vedlejší extrapyramidové účinky a tarditivní dyskineze u dopaminergních antagonistů užívaných jako antipsychotické látky, a dyskineze a psychózy u dopaminergních agonistů užívaných jako antiparkinsonika. Terapeutické účinky jsou neúspěšné v mnoha ohledech. Ke zlepšení účinnosti a ke snížení vedlejších účinků dopaminergních farmaceutik jsou hledány nové ligandy dopaminového receptoru se selektivitou ke specifickým subtypům dopaminového receptoru nebo s regionální

selektivitou. V tomto kontextu jsou vyvíjeny také částeční agonisté dopaminového receptoru, tj. ligandy dopaminového receptoru s určitou, ale ne plnou vnitřní aktivitou vůči dopaminovému receptoru, aby se získal optimální stupeň stimulace na dopaminových receptorech, vyloučila nadměrná blokáda dopaminových receptorů, nebo nadměrná stimulace.

Již dříve byly popsány sloučeniny patřící do třídy substituovaných 4-(fenyl -N-alkyl) - piperazinů a 4-(fenyl -N-alkyl) - piperidinů. Mezi těmito sloučeninami jsou některé v CNS neaktivní, některé vykazují serotoninergní/dopaminergní farmakologické účinky, zatímco některé jsou úplnými nebo částečnými antagonisty dopaminového receptoru nebo agonisty s vysokou afinitou pro dopaminové receptory.

Je znám a popsán velký počet derivátů 4-fenylpiperazinů a 4-fenylpiperidinů, viz například Costall et al. Eur J Pharm 31, 94, 1975 a Mehaw et al., Bioorg Med Chem Lett, 8, 295, (1988). Popsané sloučeniny jsou substituované 4-fenylpiperaziny, z nichž většina je 2-, 3- nebo 4-OH fenyl substituovaná a vykazuje agonistické vlastnosti k DA autoreceptoru.

Fuller RW et al., J Pharmacol Exp Therapeut. 218, 636, (1981) uvádí substituované piperaziny (například 1-(m-trifluorometylfenyl) piperazin), který údajně účinkuje jako serotoninový agonista a inhibuje vychytávání serotoninu. Fuller RW et al., Res Commun Chem Pathol Pharmacol 17, 551, 1977, uvádějí srovnatelné účinky na koncentraci 3,4-dihydroxyfenyloctové kyseliny, a Res Commun Chem Pathol Pharmacol 29, 201, 1980 uvádí srovnatelné účinky na koncentraci 5-hydroxyindoloctové kyseliny v mozku potkana pomocí 1-(p-chlorofenol)-piperazinu.

Boissier J et al., Chem Abstr 61:10961c uvádějí disubstituované piperaziny. Sloučeniny jsou údajně adrenolytika, antihypertenziva, potenciátory barbiturátů a tlumí centrální nervový systém. Asaka et al. (EP 0675118) navíc uvádějí bifenylderiváty piperazinů, které vykazují antagonismus vůči dopaminovým D₂ receptorům a/nebo antagonismus vůči 5-HT₂ receptoru.

Celá řada různých substituovaných piperazinů byla publikována jako ligandy 5-HT_{1A} receptorů, viz například Glennon RA et al., J Med Chem 31, 1968 (1988) a van Steen BJ. J Med Chem, 36, 2751 (1993), Dukat ML, J Med Chem, 39, 4017, (1996). Glennon RA uvádějí mezinárodní patentové přihlášky WO 93/00313 a WO 91/09594, různé aminy, mezi nimi substituované piperaziny, jako ligandy sigma receptoru. Klinické studie zkoumající vlastnosti ligandů sigma receptoru u schizofrenních pacientů nepřinesly důkazy o antipsychotické aktivitě nebo aktivitě vůči jakémukoli jinému onemocnění CNS. Dva nejvíce studovaní selektivní antagonisté sigma receptoru, BW23U (rimcazol) a BMY14802, oba selhaly v klinických studiích u schizofrenních pacientů (Borison et al, 1991, Psychopharmacol Bull 27(2): 103-106; Gewirtz et al., 1994, Neuropsychopharmacology 10:37-40).

Popis vynálezu

Mezi dříve popsányými sloučeninami patřícími do třídy substituovaných 4-(fenyl N-alkyl) - piperazinů a substituovaných 4-(fenyl N-alkyl) - piperidinů jsou některé neaktivní v CNS, některé vykazují serotoninergní nebo smíšené serotoninergní/dopaminergní farmakologické účinky, zatímco některé jsou úplnými nebo částečnými antagonisty dopaminového receptoru nebo agonisty s vysokou afinitou pro dopaminové receptory.

Cílem předkládaného vynálezu je poskytnout nové farmaceutické aktivní sloučeniny, obzvláště užitečné v léčbě poruch centrálního nervového systému, které nemají nevýhody výše popsaných látek.

V práci vedoucí k předkládanému vynálezu bylo zjištěno, že je žádoucí poskytnout substance se specifickými farmakologickými vlastnostmi, zejména modulující účinky dopaminové neurotransmise. Tyto vlastnosti nebyly dříve popsány a není je možné získat s dříve známými sloučeninami.

Bylo neočekávaně zjištěno, že sloučeniny, které jsou předmětem předkládaného vynálezu účinkují preferenčně na dopaminergních systémech v mozku. Ovlivňují v mozku biochemické parametry s charakteristickými rysy dopaminového antagonismu, například zvyšují koncentrace metabolitů dopaminu.

Antagonisté receptoru pro dopamin charakteristicky potlačují behaviorální aktivitu na celé řadě experimentálních modelů, které zahrnují spontánní lokomoci, hyperaktivitu indukovanou amfetaminy. Je také známo, že indukují katalepsii u hlodavců. Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu však vykazují žádné či jen omezené inhibiční účinky lokomoční aktivity. Ačkoli některé ze sloučenin mohou snížit lokomoci, neindikují výraznou behaviorální inhibici charakteristickou pro antagonisty D_2 receptoru pro dopamin. Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu buďto postrádají inhibiční účinky na lokomotorickou aktivitu, nebo vykazují mírnější inhibiční účinky na lokomotorickou aktivitu než je očekáváno od dopaminergních antagonistů. Dále mohou být dokonce mírnými behaviorálními stimulanty. Navzdory jejich behaviorálním stimulačním vlastnostem mohou některé ze sloučenin snižovat hyperaktivitu indukovanou d-amfetaminem.

Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, překvapivě vykazují dopaminergní profil účinků s jasnými antagonismu podobnými účinky na neurochemii mozku, ale žádné, nebo jen mírné antagonismu podobné účinky na normální chování, mohou aktivovat zvířata s nízkou bazální aktivitou, ale mohou také inhibovat chování za hyperaktivních stavů. Profil účinků naznačuje modulaci dopaminergních funkcí, jasně odlišný od známých sloučenin patřících do těchto chemických tříd nebo účinků předpokládaných pro typické antagonisty receptoru pro dopamin nebo agonisty z těchto nebo jiných chemických tříd.

Při účinku dopaminu na velké množství funkcí CNS a při klinických nedostatecích v současnosti dostupných farmaceutik účinkujících na dopaminový systém může nová třída dopaminergních modulátorů předkládaných v tomto vynálezu dosáhnout nadřazenosti nad v současnosti známými dopaminergními sloučeninami v léčbě některých poruch vztahujícím se k dysfunkcím CNS, co se týká účinnosti, stejně tak jako vedlejších účinků.

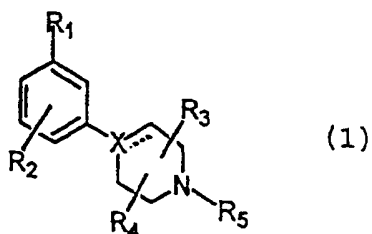
Bylo zjištěno, že některé sloučeniny tohoto vynálezu mají překvapivě dobré farmakokinetické vlastnosti včetně vysoké perorální biodostupnosti. Jsou tedy vhodné pro přípravu perorálně podávaných farmaceutik. V dosavadním stavu techniky neexistují doporučení, jak získat sloučeniny s tímto účinkem na dopaminové systémy v mozku.

Předkládaný vynález se týká nových di-substituovaných (4-fenyl-N-alkyl)-piperazinů a di-substituovaných (4-fenyl-N-alkyl)-piperidinů ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, postupu jejich přípravy, farmaceutických preparátů obsahujících řečenou terapeuticky aktivní sloučeninu a použití řečené sloučeniny v léčbě. Cílem vynálezu je poskytnout sloučeninu pro terapeutické použití,

12.07.02

přesněji sloučeninu pro modulaci dopaminergních systémů v mozku savců včetně člověka. Cílem tohoto vynálezu je také poskytnout sloučeninu s terapeutickými účinky po perorálním podání.

Předkládaný vynález je přesněji namířen směrem k substituovaným (4-fenyl-N-alkyl)-piperazinovým nebo (4-fenyl-N-alkyl)-piperidinovým sloučeninám definovaných vzorcem 1:



kde:

X je vybráno ze skupiny obsahující N, CH nebo C, avšak X může být pouze C, když sloučenina obsahuje dvojnou vazbu v místě čárkované linie;

R₁ je vybrán ze skupiny obsahující CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-thiofen, 2-thiofen, 3-furan, 2-furan, F, Cl, Br nebo I, kde R₇ je definován níže;

R₂ je vybrán ze skupiny obsahující F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH a NH₂;

R₃ a R₄ jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H nebo C₁-C₄ alkyl;

R₅ je vybrán ze skupiny obsahující C₁-C₄ alkyly, alyly, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl nebo -(CH₂)-R₆, kde R₇ je definován níže;

R₆ je vybrán ze skupiny obsahující C₃-C₆ cykloalkyly, 2-tetrahydrofuran nebo 3-tetrahydrofuran;

R₇ je vybrán ze skupiny obsahující C₁-C₃ alkyly, CF₃ nebo N(R₄)₂, kde R₄ je definován výše,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají dopamin modulující vlastnosti a jsou užitečné v léčbě četných poruch centrálního nervového systému zahrnujících psychiatrické i neurologické symptomy. Onemocnění, u kterých mohou být sloučeniny s modulačními účinky na dopaminergní systémy prospěšné, jsou onemocnění se vztahem ke stárnutí, prevence bradykineze a deprese a ke zlepšení mentálních funkcí. Mohou být také použity ke zmírnění symptomů poruch nálady. Mohou být použity u pacientů s obezitou jako anorektika, a také u jiných poruch příjmu potravy. Mohou být použity ke zlepšení kognitivních funkcí a příbuzných emočních poruch u neurodegenerativních onemocnění, stejně tak jako po poškození mozku indukovaném vaskulárními nebo traumatickými inzulty. Podobně může dojít ke zlepšení kognitivních a motorických dysfunkcí sdružených s vývojovými poruchami objevujícími se v dětství nebo v adolescenci. Mohou být použity ke zlepšení všech symptomů schizofrenie a schizofreniformních poruch, ke zlepšení pokračujících symptomů, stejně tak jako k prevenci výskytu nových psychotických epizod. Mohou být zlepšeny také další necharakterizované psychotické poruchy jako schizofrenie, schizoafektivní syndromy, stejně tak jako psychotické symptomy, bludy a halucinace indukované jinými léky. Ke zlepšení může dojít také u disruptivních behaviorálních poruch, jako jsou například hyperaktivitní porucha pozornosti (ADHD), poruchy jednání a opoziční vzdorovité poruchy. Mohou být použity také u poruch charakterizovaných tiky, jako jsou například syndrom Gilles de la Tourette nebo jiné poruchy. Mohou se také zlepšit poruchy řeči, jako například koktání. Mohou být také použity pro regulaci patologických poruch příjmu potravy, kávy, čaje, tabáku, alkoholu a návykových drog a také ke zlepšení mentálních poruch sdružených s nadužíváním psychoaktivních substancí (včetně alkoholu) zahrnujících

halucinace, symptomy z vysazení, bludy, poruchy nálady, sexuální a kognitivní poruchy.

Pomocí sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, mohou být také léčeny úzkostné poruchy, obscesivně kompulzivní poruchy a další poruchy kontroly impulzivního chování, potraumatický stresový syndrom, poruchy personality a konverzní hystérie. Další indikace zahrnují poruchy spánku, poruchy biorytmu při překračování časových pásem a poruchy sexuálních funkcí.

Neurologické indikace zahrnují léčbu Huntigtonovy choroby, pohybových poruch, jako jsou například dyskinéze včetně dalších typů choreí, stejně tak jako primární, sekundární a paroxysmální dystonie, tarditivní poruchy pohybu, jako jsou například tarditivní dyskinéze a tarditivní dystonie, stejně tak jako další pohybové poruchy vyvolané léky. Sloučeninami zahrnutými ve vynálezu mohou být také léčeny syndrom neklidných nohou, periodické pohyby nohou a narkolepsie. Mohou také zlepšit mentální a motorické funkce u Parkinsonovy nemoci a u příbuzných parkinsonických syndromů, jako jsou například atrofie více systémů, progresivní supranukleární obrna, nemoc s difúzními Lewyho tělísky a vaskulární parkinsonismus. Mohou být také použity ke zmírnění tremoru různého původu. Sloučeniny vynálezu mohou být také použity k léčbě vaskulárních bolestí hlavy, jako jsou například migrény a bolesti hlavy podobné migréně, jak v akutní fázi, tak také jako profylaxe. Tyto sloučeniny mohou zlepšit rehabilitaci po vaskulárním nebo traumatickém poškození mozku. Navíc mohou být použity ke zmírnění bolestí za podmínek charakterizovaných zvýšeným svalovým tonem.

Detailní popis vynálezu

Farmakologie

Existují důkazy, že u psychiatrických a neurologických onemocnění je narušená neurotransmise. V mnoha případech, například u schizofrenie nebo u Parkinsonovy nemoci, je užitečná farmakoterapie založená na antagonismu nebo agonismu na dopaminových receptorech, tato léčba však není optimální. V posledních letech bylo věnováno mnoho úsilí nalézt nové a selektivní ligandy pro podtypy dopaminových receptorů (D_1 , D_2 , D_3 , D_5) s cílem zlepšit účinnost a snížit výskyt nežádoucích účinků.

Předkládaný vynález nabízí další princip nových terapeutik založených na interakcích s dopaminovými systémy. Sloučeniny tohoto vynálezu mají účinky na neurochemii mozku podobnou antagonismu na dopaminových D_2 receptorech. Na rozdíl od běžně používaných antagonistů receptoru pro dopamin vykazují sloučeniny tohoto vynálezu žádné, nebo jen omezené inhibiční účinky na lokomoci. Mohou být dokonce mírně aktivující. Sloučeniny vynálezu mohou také překvapivě snižovat zvýšení aktivity indukované přímými nebo nepřímými dopaminergními agonisty, tj. d-amfetaminem a příbuznými látkami. Některé ze sloučenin vykazují vysokou perorální biodostupnost.

Níže jsou detailněji diskutovány některé příklady přednostních sloučenin podle vynálezu.

Jednou přednostní sloučeninou je 4-(4-chloro -3-trifluorometyl-fenyl) -1-propyl-piperidin, dále ilustrovaný v Příkladu provedení vynálezu 9. 4-(4-chloro -3-trifluorometyl-fenyl) -1-propyl-piperidin zvyšuje u potkana 3,4-dihydroxyfenyl octovou kyselinu v corpus striatum z 1089 ± 102 (kontrola) na 1680 ± 136 ng/g tkáně, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 50 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. Překvapivě nedošlo

k signifikantní inhibici spontánního chování; 1287 ± 272 cm/30 min (kontroly) vs. 944 ± 114 cm/30 min při koncentraci 50 umol/kg s.c. Tato sloučenina ani neovlivnila lokomotorickou aktivitu habituovaných potkanů, hodnoty 1381 ± 877 cm/60 min (kontroly) na 1300 ± 761 cm/60 min při koncentraci 50 umol/kg s.c.

Hyperaktivita indukovaná d-amfetaminem byla signifikantně snížena z 8376 ± 2188 cm/30 min na 3399 ± 1247 cm/30 min při koncentraci 50 umol/kg s.c., p méně než 0,05, n = 4, Fischer PLSD. 4-(4-chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin měl u potkanů překvapivě 55% perorální dostupnost (F).

Podobně jako 4-(4-chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin zvyšuje 4-(4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin, což je sloučenina podle Příkladu provedení vynálezu 43, kyselinu 3,4-dihydroxyfenyloctovou v corpus striatum z 974 ± 39 (kontroly) na 1895 ± 100 ng/g tkáně, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc. Podle behaviorální analýzy u potkanů, kteří nebyli předléceni, zvyšuje tato sloučenina mírně lokomotorickou aktivitu z 14 ± 4 cm/30 minut (kontroly) na 540 ± 128 cm/30 minut, 30-60 minut, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc. 4-(4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin tedy vykazuje vlastnosti požadované podle předkládaného vynálezu.

Význam substituce v para pozici je demonstrována 1-propyl -4-(3- trifluorometyl-fenyl) piperazinem, který není sloučeninou podle předkládaného vynálezu, který nese stejný substituent jako 4-(4-chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin (Sloučenina z Příkladu 9) v meta pozici, ale postrádá substituci v pozici para. S touto změnou jsou udrženy neurochemické účinky, ale behaviorální účinky jsou výrazně

narušeny. 1-propyl -4-(3- trifluorometylfenyl) piperazin tedy zvyšuje 3,4-dihydroxyfenyloctovou kyselinu v corpus striatum z 1066 ± 46 (kontroly) ng/g tkáně na 3358 ± 162 ng/g tkáně při koncentraci 50 umol/kg sc., p méně než 0,05, n = 4. Tyto vlastnosti nejsou požadovány podle předkládaného vynálezu a proto 1-propyl -4-(3- trifluorometylfenyl) piperazin není látkou podle předkládaného vynálezu. 1-propyl -4-(3-trifluorometylfenyl) piperazin má u potkanů 9,5% perorální dostupnost (F).

1-(4-chloro-3-nitrofenyl) -4- propyl-piperazin, který je sloučeninou podle Příkladu provedení vynálezu 19 zvyšuje kyselinu 3,4-dihydroxyfenyloctovou v corpus striatum z 1074 ± 42 (kontroly) na 1693 ± 104 ng/g tkáně, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc. Podle behaviorální analýzy zvyšuje tato sloučenina lokomotorickou aktivitu z 56 ± 25 cm/30 minut (kontroly) na 266 ± 89 cm/30 minut, 30-60 minut, p = 0,06, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc. 1-(4-chloro-3-nitrofenyl) -4- propyl-piperazin snižuje hyperreaktivitu indukovanou d-amfetaminem z 29792 ± 3212 cm/60 minut (d-amfetaminové kontroly) na 3767 ± 2332 cm/60 minut, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc. 1-(4-chloro-3-nitrofenyl) -4- propyl-piperazin tedy vykazuje požadované vlastnosti.

cis -4- (4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -2,6- dimetyl -1-propyl-piperazin, který je sloučeninou podle Příkladu provedení vynálezu 34 má schopnost zvyšovat spontánní chování u habituovaných potkanů; z 415 ± 214 cm/60 min (kontroly) na 919 ± 143 cm/60 min, p = 0,056, n = 4, při koncentraci 33 umol/kg sc. v kombinaci s mírným zvýšením kyseliny 3,4-dihydroxyfenyloctové v corpus striatum z 1015 ± 61 (kontroly) na 1278 ± 143 ng/g tkáně, p = 0,13, n = 4, při koncentraci 33 umol/kg sc.

Schopnost inhibovat hyperaktivitu indukovanou d-amfetaminem je demonstrována cis -4- (3,4- dichlorofenyl) -2,6- dimetyl -1-propyl-piperazinem, který je sloučeninou podle Příkladu provedení vynálezu 35. Hyperaktivita indukovaná d-amfetaminem je snížena z 19595 ± 2999 cm/60 minut (pro d-amfetaminové kontroly) na 6514 ± 3374 cm/60 minut, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 umol/kg sc.

Sloučeniny podle vynálezu jsou obzvláště vhodné pro léčbu onemocnění centrálního nervového systému a obzvláště pro léčbu onemocnění ovlivněných dopaminem. Tyto sloučeniny mohou být například použity ke zmírnění příznaků poruch nálady, u obezity jako anorektika, a i u jiných poruch příjmu potravy, ke zlepšení kognitivních funkcí a příbuzných emočních poruch, ke zlepšení kognitivních a motorických dysfunkcí sdružených s vývojovými poruchami, ke zlepšení všech příznaků psychózy včetně schizofrenie a schizofreniformních onemocnění, ke zlepšení probíhajících příznaků stejně tak jako k prevenci výskytu nových psychotických epizod, k regulaci patologických poruch způsobených příjmem potravy, kávy, čaje, tabáku, alkoholu a návykových drog, atd.

Sloučeniny podle vynálezu mohou tedy být použity k léčbě symptomů například:

- schizofrenie a jiných psychotických onemocnění, jako jsou například katatonická, deorganizovaná, paranoidní, reziduální nebo diferencovaná schizofrenie; schizofreniformní poruchy; schizoafektivní poruchy; halucinační poruchy; krátké psychotické poruchy; sdílené psychotické poruchy; psychotické poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem s bludy a/nebo halucinacemi;
- poruchy nálady, jako jsou například depresivní poruchy, například dysrytmické poruchy, nebo vážnější depresivní

- onemocnění; bipolární poruchy; bipolární poruchy I; bipolární poruchy II a cyklothymické poruchy; poruchy nálady způsobené celkovým zdravotním stavem s depresemi a/nebo manickými rysy; poruchy nálady látkově indukované;
- úzkostné poruchy, jako jsou například akutní stresové poruchy, agorafobie bez anamnézy panické poruchy, úzkostné poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem, generalizované úzkostné poruchy, obscesivně kompulzivní poruchy, panické poruchy s agorafobií, panické poruchy bez agorafobie, posttraumatické stresové poruchy, specifické fobie, sociální fobie a úzkostné poruchy látkově indukované;
 - poruchy příjmu potravy, jako jsou například anorexia nervosa, bulimia nervosa a obezity;
 - poruchy spánku, jako jsou například dyssomie, například poruchy spánku se vztahem k dýchání, spánkové poruchy se vztahem k cirkadiálnímu rytmu, hypersomie, insomnie, narkolepsie a poruchy biorytmu při přesunech mezi časovými pásmy;
 - poruchy kontroly impulzivního chování, které nejsou klasifikovány jinde, jako jsou například intermitentní explozivní poruchy, kleptomanie, patologické hráčství, pyromanie a trichotilomanie;
 - poruchy osobnosti, jako jsou například paranoidní schizoidní nebo schizotypové poruchy; antisociální, hraniční, histrionické a narcisistické poruchy; a avoidantní, dependentní, obscesivně kompulzivní poruchy;
 - poruchy pohyblivosti indukované léky, jako jsou například neuroleptiky indukovaný parkinsonismus, neuroleptický maligní syndrom, neuroleptiky indukovaná akutní a tarditivní dystonie, neuroleptiky indukovaná akathísia, neuroleptiky indukovaná tarditivní dyskineze, medikací indukovaný tremor, medikací indukované dyskineze;

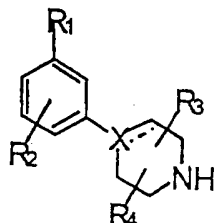
- látkově navozené poruchy, jako jsou například abusus, závislost, úzkostné poruchy, intoxikace, intoxikační delirium, psychotické poruchy, psychotické poruchy s bludy, poruchy nálady, perzistující amnezie, perzistující demence, perzistující porucha vnímání, sexuální dysfunkce, porucha spánku, poruchy z vysazení a delirium z vysazení způsobené užitím nebo zneužitím alkoholu, amfetaminu (nebo látek podobných amfetaminu), kofeinu, kanabisu, opioidů, fencyklidinů (nebo látek podobných fencyklidinu), sedativ, hypnotik a/nebo anxiolytik;
- poruchy obvykle poprvé diagnostikované v dětství nebo adolescenci, jako jsou například mentální retardace; poruchy učení, poruchy motorických schopností, například poruchy vývojové koordinace;, komunikační poruchy, například expresivní jazyková porucha, fonologická porucha, receptivně expresivní porucha a koktání; pervazivní vývojová porucha, například Aspergerova porucha, autistická porucha, dětská dezintegrační porucha a Rettova porucha, poruchy s deficitem pozornosti a disruptivního chování, například porucha s deficitem pozornosti/hyperaktivitou, poruchy chování a poruchy s opozičním vzdorovitým chováním; poruchy příjmu potravy v časném dětství, pica, poruchy s přezvykováním, tiky, například chronický motorický nebo vokální tik a Touretteova porucha; další poruchy dětství nebo adolescence, například selektivní mutismus a poruchy se stereotypními pohyby;
- delirium, demence, amnestické a další kognitivní poruchy, jako jsou například Alzheimerova choroba, Creutzfeld-Jakobova choroba, smrtelné trauma, Huntingtonova choroba, onemocnění HIV, Pickova nemoc a demence s difúzními Lewyho tělísky;
- konverzní hysterie;

- Onemocnění spojená s normálním stárnutím, jako jsou například poruchy motorických funkcí a mentálních funkcí;
- Parkinsonova choroba a příbuzná onemocnění, jako jsou například mnohočetné systémové atrofie, například striatonigrální degenerace, olivopontocerebelární atrofie a Shy-Dragerův syndrom; progresivní supranukleární obrna; kortikobazální degenerace; a vaskulární parkinsonismus;
- Tremory, jako jsou například esenciální, ortostatický, klidový, cerebelární a sekundární tremor;
- Bolesti hlavy, jako jsou například migrény, bolesti hlavy podobné migréně, bolesti hlavy tenzního typu a paroxysomální bolesti hlavy;
- Poruchy pohyblivosti, jako jsou například dyskineze, například u celkových onemocnění, sekundárně u traumat nebo vaskulárních infarktů, hemibalismu, atetózy, Sydenhamovy chorey a paroxysomálně; dystonie; Ekbomův syndrom (syndrom neklidných nohou); Wilsonova choroba; Hallerworden-Spatzova choroba;
- Rehabilitační medicína, například ke zlepšení rehabilitace po vaskulárním nebo traumatickém poranění mozku;
- Bolesti u onemocnění charakterizovaných zvýšeným muskulárním tonem, jako jsou například fibromyalgie, myofasciální syndrom, dystonie a parkinsonismus; stejně tak jako
- onemocnění příbuzná onemocněním uvedeným výše, které spadají do širších kategorií, ale která nesplňují kritéria žádného specifického onemocnění v těchto kategoriích.

Syntéza

Syntéza předkládaných sloučenin je provedena způsobem, který jsou konvenční pro syntézu příbuzných známých sloučenin. Syntézy sloučenin ve Vzorci 1 zahrnují obecně reakci

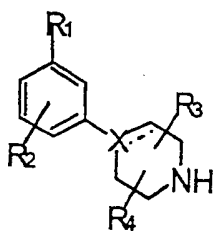
meziproduktu, který dodává alkylovou skupinu s meziproduktem piperidinem nebo piperazinem, který dodává aminovou skupinu definovanou Vzorcem 2:



(2)

Pohodlný způsob syntézy předkládaných sloučenin je použití alkyl jodidu (například 1-propyl-jodidu). Alternativně mohou být samozřejmě použity na alkylové skupině kromě jodidu i jiné odstupující skupiny, jako jsou například sulfonáty, obzvláště metansulfonát, nebo toluensulfonát, brom a podobně. Alkylový meziprodukt je podroben reakci s příslušným aminem v přítomnosti jakékoli vhodné látky vychytávající kyseliny. Jako tyto látky jsou užitečné obvyklé zásady, jako jsou například karbonáty, bikarbonáty a hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou některé organické zásady, jako například trialkylaminy a trialkanolaminy. Reakční médium pro takové reakce může být jakékoli vhodné organické rozpouštědlo, které je inertní k bazickým podmínkám; užitečné jsou acetonitril, estery, jako jsou například etylacetát a podobně a halogenovaná alkanová rozpouštědla. Reakce je obvykle prováděna při zvýšených teplotách, jako jsou například laboratorní teplota až teplota používaná pro zpětné chlazení reakční směsi, obzvláště od 50° C do zhruba 100° C.

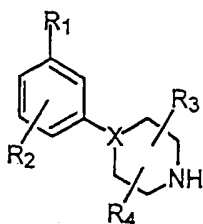
Další vhodný způsob syntézy předkládaných sloučenin zahrnuje redukční aminaci aminem definovaným Vzorcem 2:



(2)

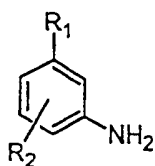
S aldehydem nebo ketonem, buďto v přítomnosti redukující látky, jsou například kyanoborohydrid sodný nebo triacetoxyborohydrid sodný, nebo následováno redukcí, například za použití katalytické hydrogenace za vzniku odpovídající sloučeniny definované Vzorcem 1.

Sloučenina definovaná Vzorcem 3:



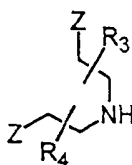
(3)

kde $X = N$ je dosaženo reakcí sloučenin definovaných Vzorcem 4:



(4)

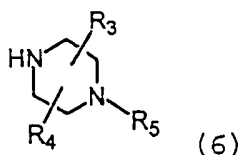
Se sloučeninami definovanými Vzorcem 5:



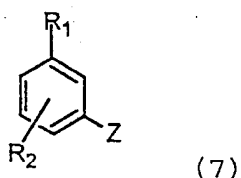
(5)

kde Z je odstupující skupina jako například jodid. Další odstupující skupiny kromě jodidu mohou být samozřejmě použity na alkylové skupině, jako jsou například sulfonáty, obzvláště metansulfonát nebo toluensulfonát, brom a podobně. Alkylový meziprodukt je podroben reakci s příslušným aminem v přítomnosti jakékoli vhodné látky vychytávající kyseliny. Jako tyto látky jsou užitečné obvyklé zásady, jako jsou například karbonáty, bikarbonáty a hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou některé organické zásady, jako například trialkylaminy a trialkanolaminy. Reakce je prováděna ve vhodném rozpouštědle, jako je například n-butanol zahříváním na zhruba 50-100° C.

Sloučenin definovaných Vzorcem 1, kde X = N je také dosaženo reakcí sloučenin definovaných Vzorcem 6:



s arylem substituovaným odstupující skupinou definovanou Vzorcem 7:



kde Z je halid, například chlor, brom, jod, nebo sulfonát, například -OSO₂CF₃, nebo -OSO₂F, v přítomnosti zásady a katalyzátoru na bázi nulově valentního přechodového kovu, jako jsou například Pd nebo Ni, podle známého způsobu (Tetrahedron

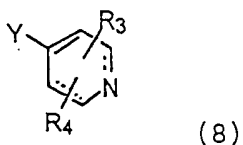
Letters, sv. 37, 1996, 4463-4466, J Org Chem, sv. 61, 1996, 1133-1135).

Katalyzátor, přednostně Pd, má schopnost tvořit komplex s ligandem a podléhá oxidativní adici. Typický Pd katalyzátor je $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (kde dba znamená dibenzyliden aceton), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, nebo $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-tol})_3)_2$ a typické fosfinové ligandy jsou BINAP, $\text{P}(\text{o-tol})_3)_2$, dppf nebo podobně. Obvyklé zásady, jako jsou například karbonáty, bikarbonáty a alkyloxyd alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin jsou užitečné látky vychytávající kyseliny, jako jsou některé organické zásady, například trialkylaminy a trialkanolaminy. Reakčním médiem pro takové reakce mohou být jakákoli vhodná organická rozpouštědla, která jsou inertní k zásaditým podmínkám; užitečnými rozpouštědly jsou acetonitril, toluen, dioxan, NMP (N-metyl-2-pyrolidon), DME (dimetoxyetan), DMF (N,N-dimetylformamid), DMSO (dimetylsulfoxid), a THF (tetrahydrofuran). Reakce jsou obvykle prováděny při zvýšených teplotách, jako jsou například laboratorní teplota až teplota používaná pro zpětné chlazení reakční směsi, obzvláště od 50°C do zhruba 120°C.

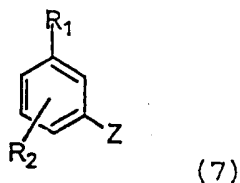
Sloučeniny definované Vzorcem 1, kde $X = \text{N}$, jsou také získány reakcí sloučenin definovaných vzorcem 6 s arylem substituovaným odstupující skupinou (například F nebo Cl) prostřednictvím nukleofilních aromatických náhradových reakcí za přítomnosti zásady, jak je vysvětleno výše.

Sloučeniny definované Vzorcem 1, kde $X = \text{CH}$, jsou také získány zkříženě navazující reakcí katalyzovanou přechodovými kovy, známou osobám znalým oboru jako například Suzukiho a Stilleho reakce.

Reakce mohou být provedeny mezi sloučeninami definovanými Vzorcem 8:



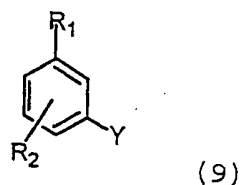
kde Y je například dialkylboran, dialkenylboran nebo kyselina boronová (například Bt_2 , $\text{(B(OH)}_2\text{)}$) nebo trialkyltin (například SnMe_3 , SnBu_3) a aryl substituovaný odstupující skupinou definovanou Vzorcem 7:



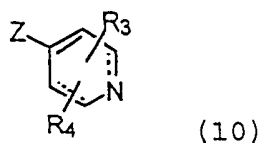
(definice Z viz výše) za přítomnosti zásady a nulově valentního přechodového kovu jako katalyzátoru, jako jsou například Pd nebo Ni, podle známých metod (Chem Pharm Bull, sv. 33, 1985, 4755-4763, J Am Chem Soc, sv. 109, 1987, 5478-5486., Tetrahedron Lett., sv. 33, 1992, 2199-2202). Y může být navíc zinkovou nebo hořečnatou halidovou skupinou (například ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnI_2 , MgBr , MgI) podle známých způsobů (Tetrahedron lett, sv. 33, 1992, 5373-5374, Tetrahedron Lett., sv. 37, 1996, 5491-5494).

Katalyzátor, přednostně Pd, má schopnost tvořit komplex s ligandem a podléhá oxidativní adici. Definice ligandů, zásad a rozpouštědel je zmíněna výše.

Alternativně může být zkříženě vazebná reakce katalyzovaná přechodovým kovem provedena opačně probíhající substitucí:

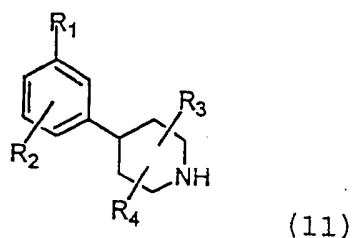


s heteroarylem/alkenylem substituovaným odstupující skupinou definovanou Vzorcem 10:



za přítomnosti zásady a nulově valentního přechodového kovu jako katalyzátoru, jako jsou například Pd nebo Ni , podle známých metod diskutovaných v předchozím odstavci.

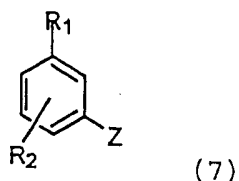
Sloučeniny definované vzorcem 11:



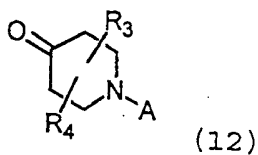
mohou být připraveny katalytickou hydrogenací tetrahydropyridinu nebo pyridinu z předchozího odstavce za použití standardních způsobů známých v oboru, obecně pomocí

paladia na aktivním uhlí, PtO_2 , nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru. Reakce je provedena v inertním rozpouštědle, jako jsou například etanol nebo etylacetát, buďto s, nebo bez protové kyseliny, jako jsou například kyselina octová nebo kyselina chlorovodíková. Je-li pyridinový kruh kvarternizován alkylovou skupinou, může být kruh částečně redukován pomocí NaBH_4 nebo NaCBH_4 za vzniku tetrahydropyridinového analoga, které může být dále redukováno katalytickou hydrogenací.

Dalším vhodným způsobem syntézy sloučenin definovaných Vzorcem 1, kde $X = \text{CH}$ nebo C je způsob s reakcí arylhalidů definovaných Vzorcem 7:

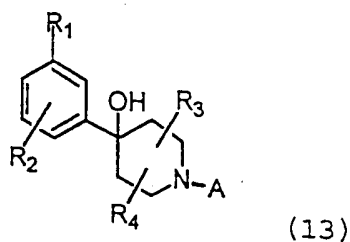


kde Z je Cl , Br , nebo I s alkyllithiovými činidly, například butyllithiem, sec-butyllithiem, nebo tert-butyllithiem, přednostně butyllithiem nebo Mg (Grignardova reakce) v inertním rozpouštědle. Vhodná rozpouštědla zahrnují například éter nebo tetrahydrofuran, přednostně tetrahydrofuran. Reakční teploty jsou v rozmezí od zhruba -110°C do zhruba 0°C . Lithiové nebo hořečnaté anionty meziprojektu takto tvořené mohou být dále podrobeny reakci s vhodným elektrofilem definovaným vzorcem 12:



kde A je definováno jako chránicí skupinu jako t-Boc (tert-butoxykarbonyl), Fmoc (fluorenylmetoxykarbonyl), Cbz (benzyloxykarbonyl) nebo alkylová skupina jako benzyl.

Meziprodukty definované vzorcem 13:



kteřé jsou tvořeny, vyžadují, aby byla odstraněna hydroxy skupina, takže vedou ke vzniku sloučenin definovaných Vzorcem 1 (X = CH nebo C).

Tento krok může být dosažen jedním nebo několika standardními způsoby známými v oboru. Thiokarbonylový derivát (například xantát) může být například připraven a odstraněn způsobem pomocí volných radikálů, který je znám osobám znalým oboru. Alternativně může být hydroxylová skupina redukcí hydridovým zdrojem, jako je například trietylsilan za kyselých podmínek, za použití například kyseliny trifluorooctové nebo boron trifluoridu. Redukční reakce může být provedena čistě nebo v rozpouštědle, jako je například metylen chlorid. Další alternativou může být nejprve konverze hydroxylové skupiny na vhodnou odstupující skupinu, jako je například tosylát nebo chlorid, za použití standardních způsobů. Odstupující skupina je poté odstraněna pomocí nukleofilního hydridu, jako je například lithium aluminium hydrid. Tato poslední reakce je provedena typicky v inertním rozpouštědle, jako je například éter nebo tetrahydrofuran. Dalším alternativním způsobem pro odstranění hydroxylové skupiny je nejprve dehydratace alkoholu na olefin pomocí činidla, jako je například Burgessova sůl (J Org Chem, sv. 38, 1973, 26) následovaná katalytickou

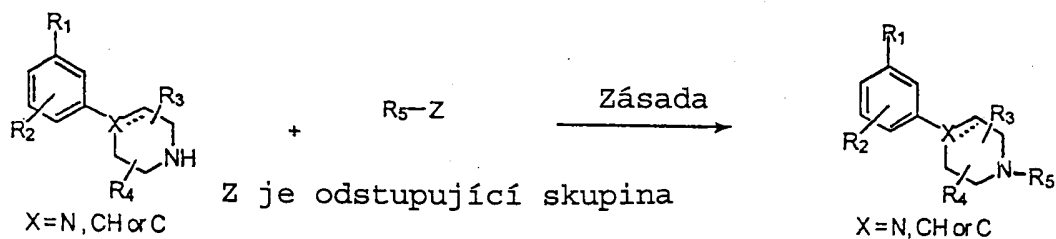
hydrogenací dvojně vazby za standardních podmínek s katalyzátorem, jako je například paladium na aktivním uhlí. Alkohol může být také dehydratován na olefin reakcí s kyselinou, jako je například kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina trifluoroctová.

Chránicí skupina A je odstraněna za standardních podmínek známých osobám znalým oboru. Například t-Boc odštěpení jsou pohodlně provedena kyselinou trifluoroctovou buďto čistě s ní nebo v kombinaci s metylen chloridem. F-moc odštěpení je pohodlně provedeno jednoduchými zásadami, jako jsou například DMF a acetonitril. Je-li A Cbz nebo benzyl, jsou tyto skupiny pohodlně odštěpeny za podmínek katalytické hydrogenace. Benzylová skupina může být také odštěpena za podmínek N-dealkylace, jako je například reakce s α -chloroethylchloroformátem (J Org Chem, sv. 49, 1984, 2081-2082).

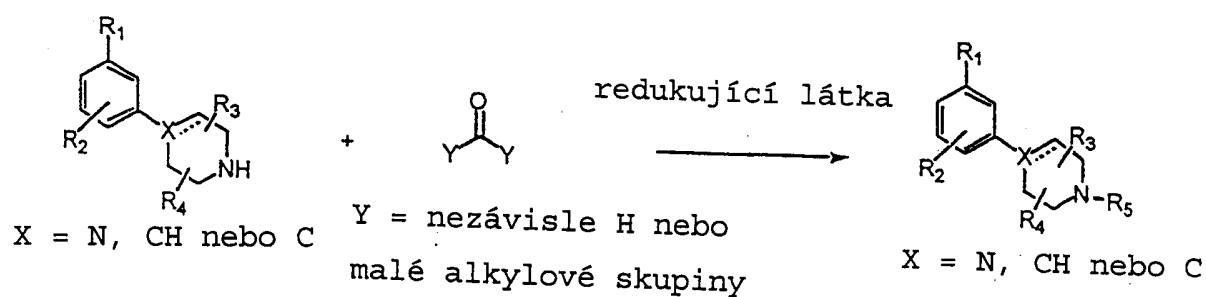
Dále je možné konvertovat radikál R1 ve sloučenině definované Vzorcem 1 na další radikál R1, například oxidací metylsulfidu na metylsulfon (například kyselinou m-chloroperoxybenzoovou), substitucí trifluorátové nebo halidové skupiny kyano skupinou (například paladiem katalyzovaná kyanace), substitucí trifluorátové nebo halidové skupiny ketonem (například paladiem katalyzovaná Heckova reakce butyl vinyl éterem), substitucí trifluorátové nebo halidové skupiny karboxamidem (například paladiem katalyzovaná karbonylace), nebo odštěpením éteru například konverzí metoxy skupiny na odpovídající hydroxylový derivát, který může být dále konvertován na odpovídající mesylát nebo trifluorát. Termíny mesylát a trifluorát se vztahují na OSO_2CH_3 , CH_3SO_3 nebo respektive na OSO_2CF_3 , CF_3SO_3 .

Souhrnně řečeno má obecný postup přípravy předkládaných sloučenin šest hlavních variací, které mohou být stručně popsány následujícím způsobem:

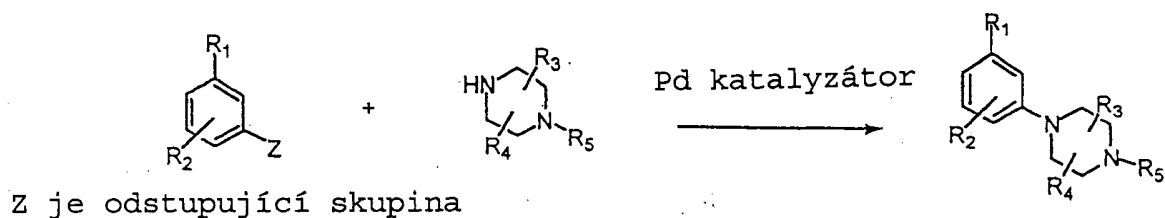
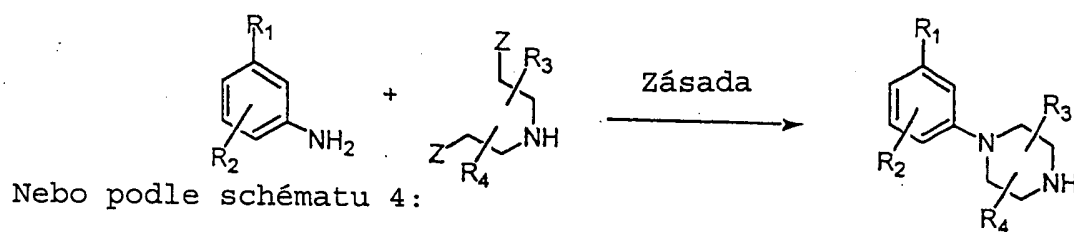
Schéma 1:



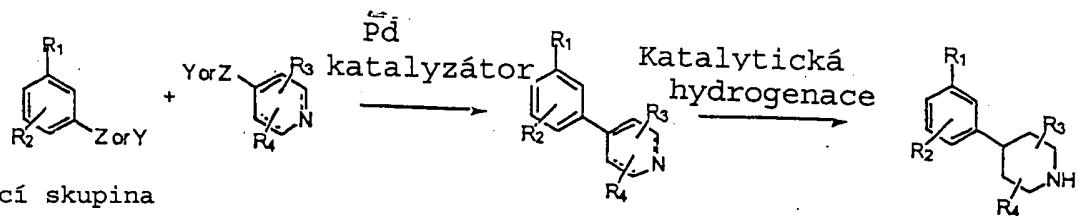
Nebo podle schématu 2:



Nebo podle schématu 3:



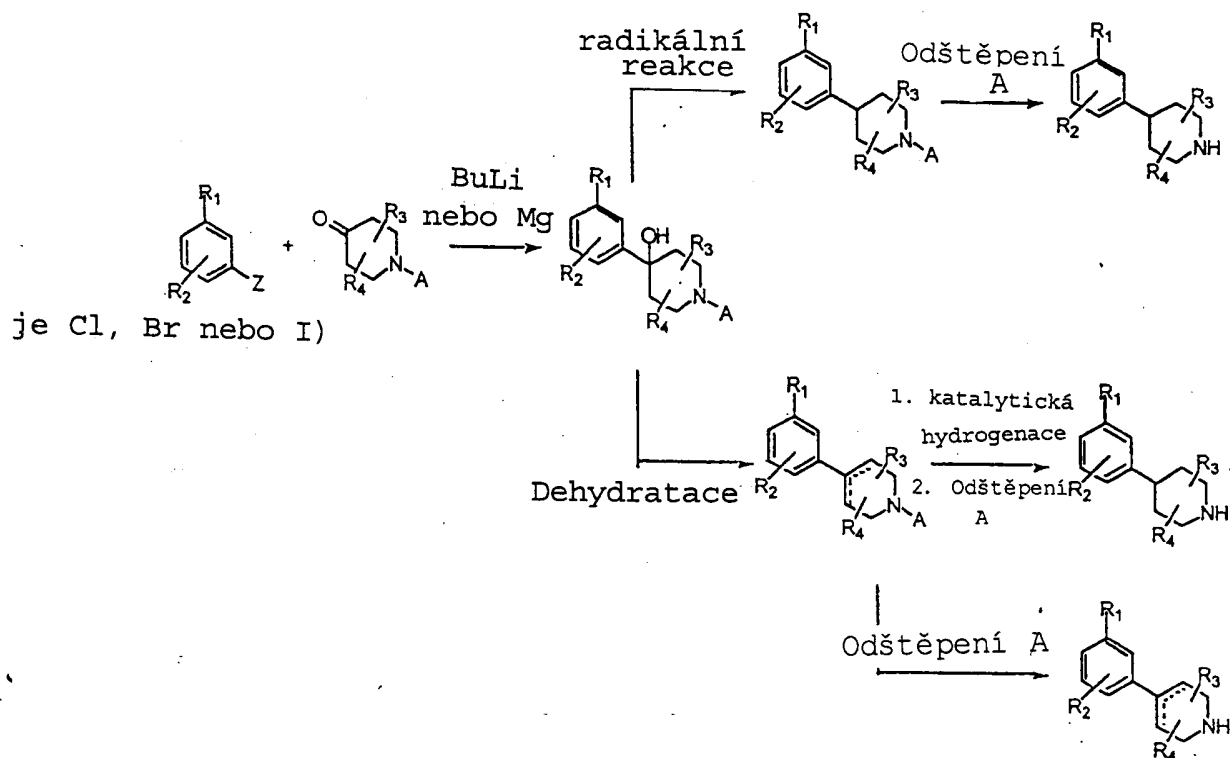
Nebo podle schématu 5:



(Z je odstupující skupina

Y je Zn , Mg , $B(alkyl)_2$, $B(OH)_2$, nebo $Sn(alkyl)_3$).

Nebo podle schématu 6:



Jak je zde používáno, týká se termín C_1 - C_4 alkyl alkylu obsahujícího 1-4 uhlíkové atomy v jakékoli izomerní formě. Různé uhlíkové skupiny jsou definovány následovně: Alkyl se týká alifatického uhlovodíkového radikálu a zahrnuje větvené nebo nevětvené formy, jako jsou například metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl.

Termín cykloalkyl se týká radikálu nasyceného cyklického uhlovodíku, jako jsou například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl.

Zde používaný termín "pacient" se týká jedince potřebujícího léčbu a/nebo prevenci podle vynálezu.

Zde používaný termín "léčba" se týká léčby za účelem léčení a zmírnění onemocnění nebo stavu, i léčby za účelem prevence rozvoje onemocnění nebo stavu. Léčba může být buďto prováděna akutně i chronicky. K tvorbě farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí sloučenin tohoto vynálezu mohou být použity organické i anorganické kyseliny. Ilustrativními kyselinami jsou kyseliny sírová, dusičná, fosforečná, chlorovodíková, citrónová, octová, mléčná, vinná, paloová, etan disulfonová, sulfamová, jantarová, cyklohexylsulfamová, fumarová, maleinová a benzoová. Tyto soli jsou snadno připraveny způsoby známými v oboru.

Farmaceutický preparát obsahující sloučeninu podle vynálezu může také obsahovat látky používané k usnadnění tvorby farmaceutického preparátu nebo podání preparátů. Takové látky jsou dobře známé osobám znalým oboru a mohou být například farmaceuticky přijatelnými adjuvantními látkami, nosiči a konzervačními látkami.

V klinické praxi budou sloučeniny používané podle předkládaného vynálezu podávány normálně perorálně, rektálně nebo injekčně, ve formě farmaceutických preparátů obsahujících aktivní složku buďto jako volnou bázi nebo jako farmaceuticky přijatelnou netoxickou kyselou adiční sůl, jako jsou například soli hydrochloridové, laktátové, acetátové, sulfamátové ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem. Nosič může být pevný polo-pevný nebo tekutý. Aktivní látka bude tvořit obvykle mezi 0,1 a 99% z váhy, specifičtější mezi 0,5 a 20% z váhy preparátů zamýšlených pro injekci a mezi 0,2 a 50% z váhy preparátů vhodných k perorálnímu podání.

K tvorbě farmaceutických preparátů obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve formě dávkovacích jednotek pro perorální podání mohou být vybrané sloučeniny smíšeny s pevnou excipientní látkou, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, manitolem, škroby, jako jsou například bramborový škrob, kukuřičný škrob, nebo amylopektin, deriváty celulózy, vazebná látka, jako je například želatina nebo polyvinylpyrolidon a lubrikační látka, jako jsou například magnézium stearát, kalcium stearát, polyetylglykol, vosky, parafin, a podobně, a poté jsou komprimovány do tablet. Pokud jsou požadovány potažené tablety, mohou být jádra připravená, jak je popsáno výše, potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat arabskou gumu, želatinu, talek, titan dioxid, a podobně. Tablety mohou být alternativně potaženy polymerem, který je znám osobám znalým oboru, rozpuštěným v snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel. K těmto potahům mohou být přidána barviva, aby se snadno rozlišilo mezi tabletami obsahujícími různé aktivní látky nebo různá množství aktivní sloučeniny.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být aktivní složka smíšena s například rostlinným olejem nebo polyetylen

glykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule aktivní složky za použití buďto uvedených excipientních látek pro tablety, například laktózu, sacharózu, sorbitol, manitol, škroby (například bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin), deriváty celulózy nebo želatinu. Do tvrdých želatinových kapslí mohou být plněny také tekuté nebo polopevné léky.

Dávkovací jednotky pro rektální aplikaci mohou být roztoky nebo suspenze, nebo mohou být připraveny ve formě čípků obsahujících aktivní látku ve směsi s neutrální tukovou bází, nebo ve formě želatinových rektálních kapslí obsahujících aktivní látku ve směsi s rostlinným olejem nebo s parafinovým olejem. Tekuté preparáty pro perorální podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících od zhruba 0,2% do zhruba 20% váhově aktivní látky zde popsané, kde rovnováhu tvoří cukr a směs etanolu, vody, glycerolu a propylen glykolu. Takové tekuté preparáty mohou volitelně obsahovat barvicí látky, dochucující látky, sacharin a karboxymethylcelulózu jako látky zvětšující objem, nebo další excipientní látky známé osobám znalým oboru.

Roztoky pro parenterální injekční podání mohou být připraveny ve vodném roztoku ve vodě rozpustné farmaceuticky přijatelné soli aktivní látky, přednostně v koncentraci od 0,5% do zhruba 10% váhově. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační látky a/nebo pufrující látky a mohou být pohodlně poskytnuty v ampulích s rozličnými dávkovacími jednotkami. Použití a podání pacientovi, který má být léčen budou snadno zjevné osobě běžně znalé oboru.

Je také navíc zamýšleno, že vynález obsahuje stereoizomery, stejně tak jako optické izomery, například směsi enantiomerů, stejně tak jako jednotlivé enantiomery a diastereomery, které

vznikají jako důsledek strukturální asymetrie určitých sloučenin běžné řady sloučenin. Separace jednotlivých izomerů je dosaženo aplikací různých způsobů, které jsou dobře známé osobám znalým oboru.

V léčbě jsou účinná množství nebo terapeutické množství sloučenin vynálezu od zhruba 0,01 do zhruba 500 mg/kg tělesné váhy denně, přednostně 0,1-10 mg/kg tělesné váhy denně. Sloučeniny mohou být podávány jakýmkoli vhodným způsobem, jako například perorálně nebo parenterálně. Denní dávka bude přednostně podávána v jednotlivých dávkách 1 až 4 krát denně.

Vynález je dále ilustrován v příkladech provedení vynálezu níže, které nejsou žádným způsobem zamýšleny jako omezující rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: 1-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-4-propyl-piperazin

Směs 5-bromo -2- chlorobenzotrifluoridu (0,2 g, 0,85 mmol), n-propyl piperazinu (0,15 g, 1,17 mmol), tert-butoxidu sodného (0,134, dppf (14 mg) a $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$ (10 mg) v dioxanu (5 ml) byla zahřívána pod argonem při teplotě 100°C po dobu 24 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs vyextrahována do Et_2O (40-50 ml) a promyta solným roztokem (15-20 ml). Organická frakce byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Hrubý materiál byl purifikován chromatograficky na silika gelu za použití $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1) (v/v)). Amin byl zkonvertován na HCl sůl a rekrystalizován z etanolu/diethyléteru, bod tání 268°C (HCl); MS M/z (relativní intenzita, 70 eV) 307 (M^+ , 6), 279 (33), 277 (98), 70 (bp), 56 (40). $R_f = 0,35$ (EtOAc).

Příklad 2: 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)-4-propyl-piperazin

Suspenze 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)piperazin (100 mg) a rozemletého K_2CO_3 (200 mg) byla promíchávána v CH_3CN (30 ml) při pokojové teplotě. Po kapkách byl přidán roztok 1-bromo-propylu (52 mg) v CH_3CN (5 ml). Směs byla promíchávána při teplotě $50^\circ C$ přes noc. Reakční směs byla zfiltrována a těkavé látky byly odpařeny ve vakuu. Olejové reziduum bylo chromatografováno na sloupci siliky s $MeOH:CH_2Cl_2$ (1:9) jako eluční látkou. Sesbírání frakcí obsahujících čistý produkt a odpaření rozpouštědla vedlo k získání sloučeniny uvedené v titulku (85 mg). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 306 (M^+ , 25), 277 (bp), 234 (23), 206 (23), 179 (23).

Příklad 3: 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)-4-etyl-piperazin
Při použití 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl) piperazinu a jodoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 292 (M^+ , bp), 277 (88), 234 (33), 206 (55), 179 (49).

Příklad 4: 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)-4-izopropyl-piperazin

Při použití 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)piperazinu a izopropylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 306 (M^+ , 30), 291 (bp), 206 (25), 193 (15), 179 (20).

Příklad 5: 1-(4-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)-4-etyl-piperazin
Při použití 1-(3-Chloro-5-trifluormetyl-fenyl)piperazinu a bromoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 293 (M^+ , 6), 292 (30), 277 (29), 57 (bp), 56 (41).

Příklad 6: 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)-4-propyl-piperazin
Při použití 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)-4-piperazinu a 1-propyljodidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. Bod tání 266,1 (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 340 (M⁺,20), 311 (95), 240 (30), 70 (bp), 56 (46).

Příklad 7: 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)-4-etyl-piperazin
Při použití 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)-4-piperazinu a 1-jodoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 326 (M⁺,65), 311 (bp), 268 (35), 240 (70), 213 (65).

Příklad 8: 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-1-butyl-piperidin

Při použití 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-piperidinu a 1-butylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 319 (M⁺,6), 278 (31), 277 (19), 276 (bp), 70 (30).

Příklad 9: 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-1-propyl-piperidin

Při použití 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-piperidinu a 1-propyljodidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. Bod tání 218-220°C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 305 (M⁺,4), 278 (35), 277 (13), 276 (bp), 70 (40).

Příklad 10: 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-1-etyl-piperidin

Při použití 4-(4-Chloro-3-trifluormetyl-fenyl)-piperidinu a jodoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 291 (M⁺,6), 278 (29), 277 (11), 276 (bp), 70 (50).

Příklad 11: 1-(3,4-dichloro-fenyl)-4-propyl-piperazin

Při použití 1-(3,4-dichloro-fenyl)-4-piperazinu a jodopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 273 (M⁺,7), 272 (37), 245 (64), 243 (bp), 70 (48).

Příklad 12: 1-(2-Chloro-5-trifluorometyl-fenyl)-4-propyl-piperazin

Při použití 1-(2-Chloro-5-trifluorometyl-fenyl)-piperazinu a 1-jodopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 2. Bod tání 234° C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 306 (M⁺,20), 279 (34), 277 (bp), 70 (99), 56 (48).

Příklad 13: 2-Fluoro-5-(4-propyl-piperazin-1-yl)-benzonitril

Při použití 2-fluoro-5-piperazin-1-yl-benzonitrilu a 1-jodopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 247 (M⁺,25), 218 (bp), 175 (28), 147 (33), 70 (65).

Příklad 14: 1-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-4-propyl-piperazin

Při použití 1-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-piperazinu a 1-bromopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 263 (M⁺,26), 234 (bp), 191 (19), 70 (84), 56 (40).

Příklad 15: 1-Etyl-4-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-piperazin

Při použití 1-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-piperazinu a 1-bromoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 249 (M⁺,53), 234 (47), 84 (36), 57 (bp), 56 (46).

Příklad 16: 1-Allyl -4- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazin
Při použití 1- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazinu a 1-allylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 261 (M⁺,60), 96 (70), 69 (bp), 68 (48), 56 (73).

Příklad 17: 1-Izopropyl -4- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazinu a 1-izopropylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 263 (M⁺,31), 249 (15), 248 (bp), 84 (15), 56 (42).

Příklad 18: 1-Butyl -4- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (4-metyl -3- nitro-fenyl) -piperazinu a 1-butylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 277 (M⁺,23), 234 (bp), 191 (17), 70 (64), 56 (33).

Příklad 19: 1- (4-chloro -3- nitro-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (4-chloro -3- nitro-fenyl) -piperazinu a 1-bromopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. Bod tání 249⁰ C (HCl); MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 283 (M⁺,27), 254 (87), 165 (bp), 153 (78), 56 (90).

Příklad 20: 1- (4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -4- propyl-piperazin

Při použití 1- (4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a 1-bromopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. Bod tání 238⁰ C (HCl); MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 290 (M⁺,17), 261 (70), 190 (34), 70 (bp), 56 (44).

Příklad 21: 1- (3-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -4- propyl-piperazin

Při použití 1- (3-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a 1-bromopropanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2. Bod tání 242°C (HCl); MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 290 (M^{+} ,34), 261 (bp), 218 (22), 190 (20), 70 (37).

Příklad 22: 1- Etyl -4- (3-fluoro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (3-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a 1-jodoetanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2; MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 276 (M^{+} ,46), 261 (41), 190 (30), 84 (30), 57 (bp).

Příklad 23: 1- Butyl -4- (3-fluoro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (3-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a 1-bromobutanu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2; MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 304 (M^{+} ,22), 261 (bp), 218 (22), 190 (21), 70 (46).

Příklad 24: 1- Izopropyl -4- (3-fluoro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (3-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a izopropylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 2; MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 290 (M^{+} ,30), 275 (bp), 190 (20), 84 (23), 56 (64).

Příklad 25: 1- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -4- propyl -piperazin

Při použití 1- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu a n-Pr-I byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem

popsaným v Příkladu 2; MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 312 (M^+ ,38), 284 (17), 283 (bp), 70 (49), 56 (17).

Příklad 26: 1- Butyl -4- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) - piperazin

Při použití 1- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu a n-Bu-Br byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Příkladu 2; MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 326 (M^+ ,32), 284 (16), 283 (bp), 70 (58), 56 (23).

Příklad 27: 1- Etyl -4- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) - piperazin

Při použití 1- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu a Et-I byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Příkladu 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 298 (M^+ ,81), 283 (45), 84 (36), 57 (bp), 56 (41).

Příklad 28: 1- Izopropyl -4- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazin

Při použití 1- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu a izopropylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Příkladu 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 312 (M^+ ,43), 297 (bp), 84 (35), 71 (33), 56 (73).

Příklad 29: 1- Allyl -4- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) - piperazin

Při použití 1- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu a allylbromidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Příkladu 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 310 (M^+ ,91), 214 (73), 96 (86), 69 (80), 56 (bp).

Příklad 30: 2-Metansulfonyl -4- (4-propyl-piperazin -1-yl) - fenol

1- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -4- propyl -piperazin (30 mg) byl rozpuštěn v 48% HBr (2 ml) a promícháván při teplotě 120°C pod argonovou atmosférou po dobu 3 hodin. Nadbytek HBr byl poté odpařen, byl přidán absolutní etanol a odpařen. Tento postup byl zopakován několikrát za vzniku rezidua 2-metansulfonyl -4- (4-propyl-piperazin -1- yl)-fenolu x HBr. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 298 (M+,35), 269 (bp), 226 (15), 199 (12), 70 (62).

Příklad 31: 4-(4-Butyl-piperazin -1- yl) -2- metansulfonyl-fenol

Při použití 1- butyl -4- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) - piperazinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 30: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 312 (M+,29), 270 (15), 269 (bp), 226 (13), 70 (29).

Příklad 32: 4-(4-Izopropyl-piperazin -1- yl) -2- metansulfonyl-fenol

Při použití 1- izopropyl -4- (3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -piperazinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 30: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 298 (M+,39), 284 (18), 283 (bp), 84 (23), 56 (51).

Příklad 33: cis -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) 2,6-dimetyl -1- propyl-piperazin

Při použití 5-bromo -2- chlorobenzotrifluoridu a cis-2,6-dimetyl -1- propyl-piperazinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Preparátu 9: bod tání 256° C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 335 (M+,5), 305 (55), 112 (bp), 70 (67), 56 (82).

Příklad 34: cis -4- (4-Fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) 2,6-dimetyl -1- propyl-piperazin

Při použití 5-bromo -2- fluorobenzotrifluoridu a cis-2,6-dimetyl -1- propyl-piperazinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Preparátu 9: bod tání 221°C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 318 (M^{+} ,32), 289 (74), 112 (bp), 70 (71), 56 (85).

Příklad 35: cis -4- (3,4-Dichloro -fenyl) 2,6-dimetyl -1- propyl-piperazin

Při použití 4-bromo -1,2- dichlorbenzonu a cis-2,6- dimetyl -1- propyl-piperazinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Preparátu 9: bod tání 225°C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 301 (M^{+} ,24), 271 (64), 112 (bp), 70 (47), 56 (53).

Příklad 36: 4- (4-Fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin

Při použití 4-fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl -piperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Preparátu 5: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 287 (M^{+} ,20), 259 (15), 258 (bp), 177 (17), 147 (21).

Příklad 37: 4- (3-Fluoro -5- trifluorometylfenyl) -1- propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin

Při použití 4-fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl -piperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáným v Preparátu 5: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 287 (M^{+} ,27), 259 (14), 258 (bp), 177 (6), 146 (7).

Příklad 38: 4- (2-Chloro -5- trifluorometylfenyl) -1- propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin

Při použití 4- (2-Chloro -5- trifluorometylfenyl) -1- propyl -piperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v titulku získána

postupem popsaným v Příkladu 5: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 303 (M⁺,18), 276 (32), 274 (bp), 177 (6), 128 (5).

Příklad 39: 4- (1-Propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin -4- yl) - 2- trifluorometyl-fenylaamin

4-Pyridin -4- yl -2- trifluorometyl-fenylaamin (270 mg) byl rozpuštěn v 1-jodo-propanu (2 ml) a zahříván na teplotu 100°C po dobu 2 hodin. Poté byly těkavé látky odpařeny a reziduum bylo znovu rozpuštěno v absolutním etanolu (20 ml) a po částech byl přidán při teplotě -20°C NaBH₄ (800 mg). Směs byla poté vytemperována na pokojovou teplotu a promíchávána přes noc. Ke směsi byl přidán 10% roztok Na₂CO₃ (20 ml). Vodná vrstva byla extrahována pomocí CH₂Cl₂ a zkombinované organické vrstvy byly vysušeny (MgSO₄), zfiltrvány a odpařeny do sucha. Hrubý produkt byl purifikován chromatograficky (MeOH:CHCl₃ (1:9) (v/v)). Posbírání frakcí obsahujících čistý produkt a odpaření rozpouštědla vedlo k získání čistého 4- (1-Propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin -4- yl) -2- trifluorometyl-fenylaaminu (200 mg). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 284 (M⁺,53), 255 (bp), 144 (40), 127 (39). R_f 0,28 (MeOH)

Příklad 40: 2,4- Difluoro -N,N- dimetyl -5- (1- propyl -1,2,3,6- tetrahydropyridin -4- yl- benzensulfonamid

Při použití 2,4- difluoro -N,N- dimetyl -5- pyridin -4- yl- benzensulfonamidu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným v Příkladu 39: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 344 (M⁺,22), 316 (18), 315 (bp), 207 (10), 164 (9). R_f 0,27 (MeOH)

Příklad 41: 4- (3- Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -1- propyl- -1,2,3,6- tetrahydropyridin

Při použití 4- (3- metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) pyridinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsaným

v Příkladu 39: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 309 (M⁺,31), 281 (12), 280 (bp), 128 (20), 115 (30).

Příklad 42: 2-Fluoro -5- (1- propyl -1,2,3,6-tetrahydropyridin -4- yl) -benzonitril

Při použití 2-fluoro -5- pyridin -4- yl -benzonitrilu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 39: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 244 (M⁺,24), 217 (16), 216 (bp), 158 (11), 134 (10).

Příklad 43: 4-(4-Fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl-piperidin

Při použití 4-(4-fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl-1,2,3,6- tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 6: Bod tání 195-197°C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 289 (M⁺,4), 261 (15), 260 (bp), 177 (7), 70 (13).

Příklad 44: 4-(3-Fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl-piperidin

Při použití 4-(3-fluoro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl-1,2,3,6- tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 6: Bod tání 215° C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 289 (M⁺,4), 261 (15), 260 (bp), 177 (7), 70 (11).

Příklad 45: 4-(2-Chloro -5- trifluorometylfenyl) -1- propyl-piperidin

Při použití 4-(2-chloro -3- trifluorometylfenyl) -1- propyl-1,2,3,6- tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 6: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 305 (M⁺,4), 290 (3), 278 (32), 277 (15), 276 (bp).

Příklad 46: 4-(1-Propyl-piperidin -4- yl) -2-trifluorometylfenyl-fenylamin

Při použití 4-(1-propyl-piperidin -1,2,3,6- tetrahydropyridin -4- yl) -2- trifluorometylfenyl-fenylaminu byla sloučenina uvedená v titulku získána postupem popsáním v Příkladu 6: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 286 (M+,2), 257 (17), 98 (10), 96 (8), 70 (bp), Rf = 0,28 (MeOH).

Příklad 47: 2,4-Difluoro -N,N- dimetyl -5- (1-propyl-piperidin-4-yl-benzensulfonamid

Při použití 2,4-difluoro -N,N- dimetyl -5- (1-propyl- 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin -4- yl benzen-sulfonamidu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáním v Preparátu 6: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 346 (M+, 2), 318 (19), 317 (bp), 209 (10), 70 (13).

Příklad 48: 4-(3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -1-propyl-piperidin

Při použití 4-(3-metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -1-propyl-piperidinu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáním v Preparátu 6: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 311 (M+, 6), 283 (17), 282 (bp), 280 (11), 70 (22), Rf = 0,3 (MeOH).

Příklad 49: 1-(4-Chloro -3-metansulfonyl-fenyl) -4-propyl-piperidin

Při použití 1-(4-Chloro -3-metansulfonyl fenyl)-piperazinu a 1-jodopropanu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáním v Příkladu 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 316 (M+, 25), 289 (41), 287 (bp), 70 (59), 56 (23).

Příklad 50: 1-Allyl -4-(3-Chloro -5- trifluorometyl-fenyl) - piperazin

Při použití 1-(3-chloro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazinu a allylbromidu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsaným v Příkladu 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 305 (M+, 7), 96 (57), 69 (bp), 68 (48), 56 (69).

Příklad 51: 2-Fluoro -5- (1-propyl-piperidin -4- yl) benzonitril

Při použití 2-fluoro -5- (1-propyl-tetrahydropiperidin -4- yl) benzonitrilu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsaným v Preparátu 6: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 246 (M+, 6), 217 (bp), 174 (5), 146 (6), 134 (7).

Syntézy meziproduktů používaných ve výše uvedených Příkladech jsou uvedeny v postupech přípravy Preparátů níže.

Preparát 1: 1- (3-Chloro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazin

Při použití 3,5-dichlorobenzotrifluoridu (500 mg, 2,32 mmol) a piperazinu (1 g, 11,6 mmol) bylo získáno 320 mg sloučeniny uvedené v titulku postupem popsaným v Příkladu 1.

Preparát 2: 1- (4-Chloro -5- trifluorometyl-fenyl) -piperazin

Při použití 5-bromo -2-chlorobenzotrifluoridu (602 mg) a piperazinu (1 g) bylo získáno 480 mg sloučeniny uvedené v titulku postupem popsaným v Příkladu 1.

Preparát 3: 1- (3,5-Bis- trifluorometyl-fenyl) -4- piperazin

Při použití 1-jodo-3,5-bis(trifluorometyl)-benzenu a piperazinu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsaným v Příkladu 1.

Preparát 4: 1- Benzyl -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperidin -4-ol

(Připraveno podle Collection Czechoslav. Chem. Commun. 1973, 38, 3879)

Ke směsi Mg (470 mg) v suchém dietyléteru byl pod proudem dusíku (g) po kapkách přidán při pokojové teplotě roztok 5-bromo -2- chlorobenzotrifluoridu (5 g, 19,2 mmol) v suchém dietyléteru (40 ml). Reakce vedla ke vzniku roztoku Grignardova činidla. Po kapkách byl injekční stříkačkou přidán při pokojové teplotě roztok 1-benzyl-4-piperidonu (1,3 g, 6,88 mmol) v suchém dietyléteru (30 ml). Zkombinovaná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny a reakce byl nakonec potlačena nasyceným roztokem chloridu amonného (40 ml). Směs byla několikrát extrahována pomocí EtOAc a zkombinované organické fáze byly vysušeny (MgSO_4), zfiltrvány a odpařeny do sucha. Olejové reziduum bylo chromatografováno na sloupci siliky za použití EtOAc:toluenu (1:1 (v/v)) jako eluentu, což vedlo ke vzniku sloučeniny uvedené v titulku (1,6 g, 64%). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 369 (M^+ , 23), 278 (15), 91 (bp), 65 (16), 56 (21).

Preparát 5: 1- Benzyl -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1,2,3,6- tetrahydro-pyridin

1- Benzyl -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperidin -4- ol (1,5 g) byl rozpuštěn v kyselině trifluoroctové (35 ml a zahříván pod zpětným chlazením po dobu 24 hodin a poté byl přidán CH_2Cl_2 (200 ml). Fáze byly separovány a poté byla organická fáze promyta dvěmi porcemi 10% Na_2CO_3 , vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Výtěžek 1,5 g. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 351 (M^+ , 27), 172 (9), 92 (11), 91 (bp), 65 (21).

Preparát 6: 1- Benzyl -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) piperidin

1- Benzyl -4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (1,45 g) byl rozpuštěn v metanolu (40 ml). Byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (é,2 ml) a 50 mg Pd/C. Výsledná směs byla hydrogenována v atmosféře vodíku (40 psi) po dobu 1 hodiny a poté zfiltrována přes celit. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a reziduum bylo purifikováno chromatograficky (SiO_2), CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1 (v/v) za vzniku čisté sloučeniny uvedené v titulku (1,2 g). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 353 (M^+ , 16), 262 (20), 91 (bp), 65 (18), 56 (14).

Preparát 7: 4- (4-Chloro -3- trifluorometyl-fenyl) piperidin

Roztok 1- benzyl -4- (4-chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -piperidinu (1,1 g) v 1,2 dichloretanu (50 ml) byl ochlazen na teplotu 0°C . Poté byl po kapkách přidán při teplotě 0°C α -chloroethylchloroformát (1,5 g) rozpuštěný v 1,2 dichloretanu (30 ml). Výsledná směs byla poté zahřívána pod zpětným chlazením po dobu 2 dnů. Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a reziduum bylo rozmělněno s metanolem. Směs byla zahřívána pod zpětným chlazením po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku sloučeniny uvedené v titulku ve formě HCl soli (světle hnědé krystaly, 1,0 g). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 263 (M^+ , 34), 262 (22), 83 (22), 57 (60), 56 (bp).

Preparát 8: 1- (3,4-dichlorofenyl) -piperazin

Při použití 4-bromo 1,2- dichlorbenzenu (200 mg, 0,88 mmol) a piperazinu (91 mg, 1,06 mmol) bylo získáno 98 mg sloučeniny uvedené v titulku postupem popsáním v Příkladu 1.

Preparát 9: 1- (3-Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) piperazin

Směs 4-bromo -2- metansulfonyl -1- metoxybenzenu (0,65 g), piperazinu (0,43 g), tert-butoxidu sodného (0,13 g), BINAP (19

mg) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg) v dioxanu (5 ml) byla zahřívána pod argonem při teplotě 100°C po dobu 24 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs vyextrahována do Et_2O (40-50 ml) a promyta solným roztokem (15-20 ml). Organická vrstva byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Hrubý materiál byl purifikován chromatograficky na silika gelu za použití $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9.1 (v/v)). Výtěžek 0,14 g: MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 270 (M^+ , 23), 229 (11), 228 (bp), 148 (7), 56 (17).

Preparát 10: 4-(4-Fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin -2-ol.

Při použití 4-bromo -1- fluoro -2- trifluorometylbenzenu a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsaným v Preparátu 1.

MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 305 (M^+ , 5), 276 (bp), 258 (50), 191 (13), 185 (33).

Preparát 11: 4-(3-Fluoro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin -2-ol.

Při použití 1-bromo -3- fluoro -2- trifluorometylbenzenu a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsaným v Preparátu 4.

MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 305 (M^+ , 6), 276 (bp), 258 (34), 358 (34), 185 (14).

Preparát 12: 2,4-Difluoro -N,N-dimetyl -5- pyridin -4- yl-benzensulfonamid

5-Bromo-2,4-difluoro -N,N- dimetyl-benzensulfonamid (400 mg) a 4-pyridin boronová kyselina (165 mg) byly rozpuštěny v toluenu (5 ml) a absolutním etanolu (5 ml). Ke směsi byl poté přidán Na_2CO_3 (200 mg) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (79 mg) pod argonovou atmosférou. Výsledná směs byla zahřívána na 90°C po dobu 18 hodin. Poté byl přidán CH_2Cl_2 a organická fáze byla promyta vodou a vysušena.

Reziduum bylo poté použito bez další purifikace. (MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 298 (M⁺, 77), 256 (36), 191 (bp), 190 (98), 143 (74).

Preparát 13: 4-Pyridin -4- yl -2- trifluorometyl-fenylamin

Při použití 4-bromo -2- trifluorometylfenylalaninu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáným v Preparátu 12. MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 238 (M⁺, 52), 218 (44), 191 (27), 75 (41), 51 (bp).

Preparát 14: 4-(3- Metansulfonyl -4- metoxy-fenyl) -pyridin

Při použití 4-bromo -2- metansulfonyl -1- metoxy-benzenu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáným v Preparátu 12. MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 263 (M⁺, bp), 182 (36), 169 (18), 154 (32), 127 (18).

Preparát 15: 4-(2- Chloro -5- trifluormetyl-fenyl) -1-propyl -piperidin -4-ol

Při použití 4-chloro -3- jodobenzotrifluoridu a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáným v Preparátu 4. MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 321 (M⁺, 8), 294 (38), 292 (bp), 274 (52), 56 (35).

Preparát 16: 4-(4- Chloro -5- trifluormetyl-fenyl) -piperazin

Při použití 5-bromo -2- chloro- metansulfonyl -benzenu a piperazinu byla získána sloučenina uvedená v titulku postupem popsáným v Příkladu 1. MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 274 (M⁺, 20), 234 (40), 232 (bp), 153 (9), 56 (12).

Ke zhodnocení sloučenin podle vynálezu byly použity následující testy.

In vivo test: Chování

Pro testování chování byla zvířata umístěna do oddělených boxů o rozměrech 50x50x50 cm pro měření motility s řadou 16x16 fotobuněk (Digiscan aktivitní monitor RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronic, USA) připojených k analyzátoru Omnitech Digiscan a počítači Apple Macintosh vybaveném digitálním rozhraním (NB DIO-24, National Instruments, USA). Údaje o chování z každého boxu reprezentující pozici (střed zatížení) zvířete v každém okamžiku byly zaznamenány s frekvencí 25 Hz a získány za použití běžné LABView™ aplikace. Data z každého zaznamenávaného sezení byla analyzována s ohledem na vzdálenost, kterou zvířata urazila, a na malé pohyby, například zastávky ve středu prostoru, kde probíhalo zaznamenávání chování během zaznamenávacího sezení. K určení rychlosti pohybů malé velikosti v každém okamžiku byl použit výpočet uražené vzdálenosti od předcházejícího údaje vydělený časem uplynutým od předcházejícího vzorku. Poté byl vypočten počet zastávek jako počet časů, kdy se mění rychlost z nenulové hodnoty na hodnotu nulovou. Počet zastávek ve středu prostoru pro zaznamenávání chování byl vypočten jako počet zastávek, ke kterým došlo v pozici alespoň deset centimetrů od hran zaznamenávacího prostoru. Pro testování chování habituovaných potkanů byla zvířata umístěna v boxech pro měření motility 30 minut před podáním testované sloučeniny. Každé sezení zaznamenávající chování trvalo 60 nebo 30 minut, začínající okamžitě po injekci testované sloučeniny. Podobné postupy zaznamenávající chování byly aplikovány pro nehabituované potkany, habituované potkany a potkany předléčené léky. Potkani byly předléceni d-amfetaminem v dávce 1,5 mg/kg sc. 5 minut před měřením motility při sezení s hodnocením chování.

In vivo test: Neurochemie

Po měření behaviorální aktivity byli potkani dekapitováni a jejich mozky byly rychle vyjmuty a umístěny na vychlazené Petriho misky. Limbický přední mozek, corpus striatum, frontální kůra a zbylé hemisferální části každého potkana byly disekovány a zamraženy. Část každého mozku byla následně analyzována s ohledem na obsah monoaminů a jejich metabolitů. Analyzovanými monoaminergními parametry byly dopamin (DA), 3,4-dihydroxyfenyl octová kyselina (DOPAC), kyselina homovanilová (HVA), 3-metoxytyramin (3-MT), serotonin (5-HT), 5-hydroxyindolooctová kyselina (5-HIAA) a noradrenalin (NA). Všechny monoaminergní parametry v disekované tkáni byly analyzovány prostřednictvím HPLC s elektrochemickou detekcí, jak je popsáno Svenssonem et al., 1986, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 334: 234-245 a v referencích zde citovaných.

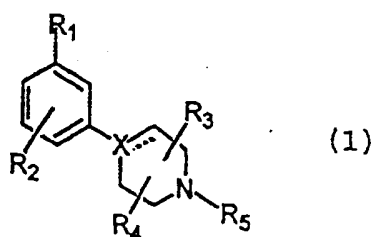
In vivo test: Farmakokinetika u potkana

Byly provedeny experimenty k určení perorální dostupnosti (F) a plazmatického poločasu ($t_{1/2}$) testovaných sloučenin tohoto vynálezu. První den byl potkanům implantován jeden katétr do jugulární žíly a jeden katétr do karotické tepny pod anestézií ketaminem. Třetí den byla injikována testovaná sloučenina buďto perorálně nebo katétrem v jugulární žíle. Z arteriálního katétru byly odebrány vzorky krve během 8 hodin. Krevní vzorky byly heparinizovány a centrifugovány. Ze zcentrifugovaných vzorků byla stažena plazma a byla zamražena. Následně byly pomocí plynové chromatografie-hmotové spektrometrie (Hewlett-Packard 5972 MSD) určeny koncentrace testované sloučeniny v každém vzorku. Vzorky plazmy odebrané potkanům kmene Spague-Dawley (0,5 ml) byly naředěny vodou (0,5 ml) bylo přidáno 30 pmol (50 ul) ((-)-S-3- (3-Etylsulfonylphenyl) -N-n-propyl-piperidinu jako vnitřní standard. Hodnota pH byla upravena na 11,0 přidáním 25 ul nasyceného Na_2CO_3 . Po promíchání byly vzorky extrahovány 4 ml dichlormetanu protřepáváním po dobu 20

minut. Organická vrstva byla po centrifugaci přenesena do menší zkumavky a odpařena do sucha pod proudem dusíku a následně znovu rozpuštěna ve 40 ul toluenu pro analýzu pomocí GC-MS. Byla připravena standardní křivka v rozmezí 1-500 pmol přidáním příslušných množství testované sloučeniny ke slepým vzorkům plazmy. GC byla provedena na kapilární koloně HP Ultra 2 (12 mm x 0,2 mm ID) a 2 ul byly injikovány v módu splitless. GC teplota byla udržována na 90° C po dobu 1 minuty po injikaci a byla poté zvýšena o 30° C/minutu na finální teplotu 290° C. Každý vzorek byl analyzován v dubletu. Nejnižší detekovatelná koncentrace testované sloučeniny byla obecně 1 pmol/ml.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)-piperazinová nebo (4-fenyl-N-alkyl)-piperidinová sloučenina definované vzorcem 1:



kde:

X je vybráno ze skupiny obsahující N, CH nebo C, avšak X může být pouze C, když sloučenina obsahuje dvojnou vazbu v místě čárkované linie;

R₁ je vybrán ze skupiny obsahující CF₃, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, OR₃, NO₂, CONHR₃, 3-thiofen, 2-thiofen, 3-furan, 2-furan, F, Cl, Br nebo I, kde R₇ je definován níže;

R₂ je vybrán ze skupiny obsahující F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH a NH₂;

R₃ a R₄ jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H nebo C₁-C₄ alkyl;

R₅ je vybrán ze skupiny obsahující C₁-C₄ alkyly, alyly, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl nebo -(CH₂)-R₆, kde R₇ je definován níže;

R₆ je vybrán ze skupiny obsahující C₃-C₆ cykloalkyly, 2-tetrahydrofuran nebo 3-tetrahydrofuran;

R₇ je vybrán ze skupiny obsahující C₁-C₃ alkyly, CF₃ nebo N(R₄)₂, kde R₄ je definován výše,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle patentového nároku 1, kde X je CH nebo C.

3. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle patentového nároku 1 nebo 2, kde X je CH.
4. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-3, kde R_1 je SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, CN, nebo CF_3 .
5. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-4, kde R_2 je CH_3 , F nebo Cl.
6. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-5, kde R_5 je vybrána ze skupiny obsahující n-propyl a etyl.
7. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-6, kde R_3 i R_4 jsou H.
8. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-7, kde R_1 je CF_3 , R_2 je Cl, R_3 a R_4 jsou H a R_5 je n-propyl.
9. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jednoho z patentových nároků 1-8, kde řečenou sloučeninou R_5 je 4-(4-chloro -3- trifluorometyl-fenyl) -1- propyl-piperidin.
10. Farmaceutický preparát obsahující sloučeninu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl podle jakéhokoli z patentových nároků 1-9.
11. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 10 pro léčbu onemocnění centrálního nervového systému.
12. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 11 pro léčbu onemocnění ovlivňovaných dopaminem.
13. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy pohybu, jako jsou například iatrogenní a neiatrogenní parkinsonismus, dyskineze a dystonie, tiky, tremor, Tourettova nemoc, koktání a další poruchy řeči.
14. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující iatrogenní a neiatrogenní psychózy a halucinózy, zahrnující schizofrenii a schizofreniformní nemoci.

15. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy nálady a úzkostlivé poruchy zahrnující maniodepresivní syndrom, deprese a obscesivně kompulzivní onemocnění.

16. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující neurovývojové poruchy a poruchy se vztahem k věku zahrnující poruchy pozornosti, autistické poruchy, bradykineze a bradyfrenie a kognitivní dysfunkce.

17. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy spánku, sexuální poruchy, poruchy příjmu potravy, obezitu, bolesti hlavy a další bolesti.

18. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro zlepšení motorických funkcí, kognitivních funkcí a příbuzných emočních disturbancí v neurodegenerativních a vývojových poruchách a po poranění mozku indukovanými traumatickými, toxickými, zánětlivými, infekčními, neoplastickými, vaskulárními, hypoxickými nebo metabolickými příčinami, léčbou nebo onemocněním vybraným ze skupiny obsahující schizofrenii a schizofreniformními poruchami.

19. Farmaceutický preparát podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro léčbu látkově podmíněných onemocnění.

20. Použití sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelné soli podle jakéhokoli z patentových nároků 10-12 pro výrobu farmaceutického preparátu pro léčbu poruch centrálního nervového systému.

21. Použití podle patentového nároku 20, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu onemocnění ovlivněných dopaminem.

22. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu

onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy pohybu, jako jsou například iatrogenní a neiatrogenní parkinsonismus, dyskineze a dystonie, tiky, tremor, Tourettova nemoc, koktání a další poruchy řeči.

23. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující iatrogenní a neiatrogenní psychózy a halucinózy, zahrnující schizofrenii a schizofreniformní nemoci.

24. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy nálady a úzkostlivé poruchy zahrnující maniodepresivní syndrom, deprese a obsesivně kompulzivní onemocnění.

25. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující neurovývojové poruchy a poruchy se vztahem k věku zahrnující poruchy pozornosti, autistické poruchy, bradykineze a bradyfrenie a kognitivní dysfunkce.

26. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy spánku, sexuální poruchy, poruchy příjmu potravy, obezitu, bolesti hlavy a další bolesti.

27. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro zlepšení motorických funkcí, kognitivních funkcí a příbuzných emočních disturbancí v neurodegenerativních a vývojových poruchách a po poranění mozku indukovanými traumatickými, toxickými, zánětlivými, infekčními, neoplastickými, vaskulárními, hypoxickými nebo metabolickými příčinami, léčbou nebo onemocněním vybraným ze skupiny obsahující schizofrenii a schizofreniformními poruchami.

28. Použití podle patentového nároku 20 nebo patentového nároku 21, kde řečený farmaceutický preparát je pro léčbu látkově podmíněných onemocnění.
29. Způsob léčby pro léčbu onemocnění centrálního nervového systému pacienta, kde farmaceuticky aktivní množství sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle jakéhokoli z patentových nároků 1-9 je podána řečenému pacientovi.
30. Způsob podle patentového nároku 29 pro léčbu onemocnění ovlivněných dopaminem.
31. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy pohybu, jako jsou například iatrogenní a neiatrogenní parkinsonismus, dyskineze a dystonie, tiky, tremor, Tourettova nemoc, kórtání a další poruchy řeči.
32. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující iatrogenní a neiatrogenní psychózy a halucinózy, zahrnující schizofrenii a schizofreniformní nemoci.
33. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy nálady a úzkostlivé poruchy zahrnující maniodepresivní syndrom, deprese a obsesivně kompulzivní onemocnění.
34. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující neurovývojové poruchy a poruchy se vztahem k věku zahrnující poruchy pozornosti, autistické poruchy, bradykineze a bradyfrenie a kognitivní dysfunkce.
35. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu onemocnění vybraných ze skupiny obsahující poruchy spánku, sexuální poruchy, poruchy příjmu potravy, obezitu, bolesti hlavy a další bolesti.
36. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro zlepšení motorických funkcí, kognitivních funkcí a příbuzných emočních disturbancí v neurodegenerativních a

vývojových poruchách a po poranění mozku indukovanými traumatickými, toxickými, zánětlivými, infekčními, neoplastickými, vaskulárními, hypoxickými nebo metabolickými příčinami, léčbou nebo onemocněním vybraným ze skupiny obsahující schizofrenii a schizofreniformními poruchami.

37. Způsob podle patentového nároku 29 nebo patentového nároku 30 pro léčbu látkově podmíněných onemocnění.