

(19)



**SUOMI - FINLAND**

**(FI)**

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

**(10) FI 970148 A7**

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **970148**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**A61K 31/495  
A61K 31/445  
A61K 31/44  
A61K 31/33**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.07.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.01.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **14.07.1995 PCT/EP1995/002782**  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.07.1994 DE 4425146

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, SAKSA, (DE)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Hellendahl, Beate, Schifferstadt, SAKSA, (DE)  
2 • Lansky, Annegret, Darmstadt, SAKSA, (DE)  
3 • Rendenbach-Müller, Beatrice, Germany, SAKSA, (DE)  
4 • Bach, Alfred, Germany, SAKSA, (DE)  
5 • Unger, Liliane, Ludwigshafen, SAKSA, (DE)  
6 • Teschendorf, Hans-Jürgen, Dudenhofen, SAKSA, (DE)  
7 • Wicke, Karsten, Altrip, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Heterosyklisten yhdisteiden käyttö dopamiini-D3-ligandeina**

**Användning av heterocykliska föreningar som dopamin-D3-ligander**

## Heterosyklisten yhdisteiden käyttö dopamiini-D<sub>3</sub>-ligandeina

Tämä keksintö koskee heterosyklisten yhdisteiden käyttöä. Mainituilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien hoitoon, jotka reagoivat dopamiini-D<sub>3</sub>-reseptoriligandeille.

Yhdisteet, jotka ovat tässä käsiteltävää tyyppiä ja joilla on fysiologinen aktiivisuus, ovat jo tunnettuja. Siten julkaisussa US-A 4 404 382 kuvataan vastaavia imidatsolihdisteitä, joilla on allergian vastainen aktiivisuus.

Julkaisussa US-A 3 362 956 samoin kuvataan tämän-tyyppisiä imidatsolihdisteitä. Näillä on adrenolyttinen ja kouristustenvastainen aktiivisuus.

Julkaisussa DE-A 2 258 033 kuvataan pyratsolihdisteitä, joilla on keskusdepressanttiaktiivisuus.

Julkaisussa DE-A 2 717 415 kuvataan furaani-, tiofeeni-, oksatsoli- ja tiadiatsolihdisteitä, joita voidaan käyttää liikaherkkyys-sairauksien hoitoon.

Neuronit saavat informaatiansa muun muassa G-proteiinikytkettyjen reseptorien kautta. On olemassa lukuisia aineita, jotka toteuttavat vaikutuksensa näiden reseptorien kautta. Eräs niistä on dopamiini.

On olemassa vahvistettuja todisteita dopamiinin läsnäolosta ja sen fysiologisesta toiminnasta neurotransmitterinä. Solut, jotka reagoivat dopamiinille, liittyvät jakomielitaudin ja Parkinsonin taudin etiologiaan. Näitä ja muita sairauksia hoidetaan lääkkeillä, jotka ovat vuorovaikutuksessa dopamiinireseptorien kanssa.

Vuoteen 1990 mennessä kaksi dopamiinireseptorien alatyyppeä oli selvästi määritelty farmakologisesti, nimittäin D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptorit.

Sokoloff et al., Nature 1990, 347: 164 - 151, löysivät kolmannen alatyypin, nimittäin D<sub>3</sub>-reseptorit. Ne il-

mentyivät pääasiassa limbisessä järjestelmässä.  $D_3$ -reseptorit eroavat rakenteellisesti  $D_1$ - ja  $D_2$ -reseptoreista noin puolessa aminohappotähteistä.

Neuroleptien vaikutusta on yleensä pidetty seurauksena niiden affiniteetista  $D_2$ -reseptoreja kohtaan. Äskettäiset reseptorisitoutumistutkimukset ovat vahvistaneet tämän. Ne osoittivat, että suurimmalla osalla dopamiiniantagonisteja, kuten neurolepteillä, on suuri affiniteetti  $D_2$ -reseptoreja kohtaan, mutta vain pieni affiniteetti  $D_3$ -reseptoreja kohtaan.

Edellä kuvatut tekniikan tason yhdisteet ovat tällaisia  $D_2$ -reseptoriagonisteja ja -antagonisteja.

Nyt on yllättäen todettu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suuri affiniteetti dopamiini- $D_3$ -reseptoria kohtaan ja vain pieni affiniteetti  $D_2$ -reseptoria kohtaan. Ne ovat siten selektiivisiä  $D_3$ -ligandeja.

Sen vuoksi tämä keksintö koskee yhdisteiden käyttöä, joilla yhdisteillä on kaava I:

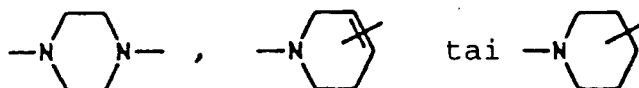
20

Het-A-B-Ar

jossa

A on haarautumaton tai haarautunut  $C_{1-18}$ -alkyleeniryhmä, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  ja kaksois- tai kolmoissidos,

B on radikaali, jolla on kaava:

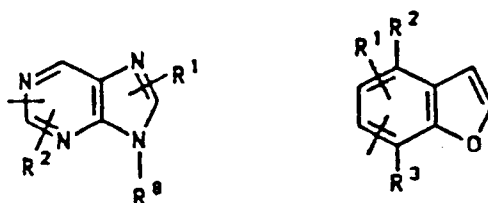
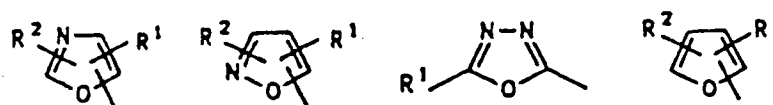
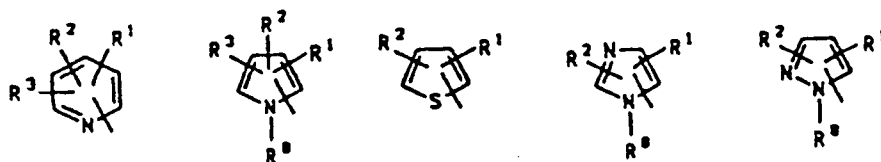


30

Ar on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli tai triatsinyyli, jolloin Ar:ssa voi olla 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat  $OR^4$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $C_{2-8}$ -alkenyli,  $C_{2-8}$ -alkynyli, halogeeni,  $CN$ ,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

35

5- tai 6-jäseninen karbosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas ja 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N, jolloin karbosyklinen tai heterosyklinen rengas on substituimaton tai substituoitu  $C_{1-8}$ -alkyyllillä, halogeenilla,  $O-C_{1-8}$ -alkyyllillä,  $OH$ :lla,  $NO_2$ :lla tai  $CF_3$ :lla, ja jolloin Ar voi myös olla fuusioitunut edellä määritellyn tyyppiseen karbosykliseen tai heterosykliseen renkaaseen, Het on ryhmä, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat



jolloin

$R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat toisistaan riippumatta H, halogeeni,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  tai  $C_{1-8}$ -alkyyli, joka on substituimaton tai substituoitu  $OH$ :lla,  $O-C_{1-8}$ -alkyyllillä tai halogeenilla;

$R^4$  on H tai  $C_{1-8}$ -alkyyli, joka on substituimaton tai substituoitu  $OH$ :lla,  $O-C_{1-8}$ -alkyyllillä tai halogeenilla;

$R^5$ :llä on  $R^4$ :lle esitetyt merkitykset tai se on  $COR^4$  tai  $CO_2R^4$ ;

R<sup>8</sup>:lla on R<sup>5</sup>:lle esitetyt merkitykset, ja niiden fysiologisesti siedettävien happojen kanssa muodostamien suolojen käyttöä dopamiini-D<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille reagoivien sairauksien hoitoon tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen valmistukseen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat selektiivisiä dopamiini-D<sub>3</sub>-reseptoriligandeja, jotka puuttuvat alueselektiivisesti limbiseen järjestelmään. Koska niillä on pieni affiniteetti D<sub>2</sub>-reseptoreja kohtaan, niillä on vähemmän sivuvaikutuksia kuin klassisilla neurolepteillä, jotka ovat D<sub>2</sub>-antagonisteja. Sen vuoksi yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien hoitoon, jotka reagoivat dopamiini-D<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille, esim. keskushermoston sairauksien, erityisesti jakomielitaudin, masennuksen, neuroosien ja psykoosien, hoitoon. Niitä voidaan lisäksi käyttää unihäiriöiden ja pahoinvoinnin hoitoon ja antihistamiineina.

Tämän keksinnön tarkoituksia varten seuraavilla termeillä on alla ilmoitetut merkitykset:

Alkyyli (myös radikaaleissa, kuten alkoksissa, alkyyliaminossa jne.) tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkyyli ryhmää, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, edullisesti 1 - 6 hiiliatomia ja erityisesti 1 - 4 hiiliatomia. Alkyyli ryhmässä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat OH ja O-C<sub>1-8</sub>-alkyyli.

Esimerkkejä alkyyli ryhmistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, isobutyli, t-butyli jne.

Alkyleeni tarkoittaa haarautumattomia tai haarautuneita radikaaleja, joissa on edullisesti 2 - 10 hiiliatomia, erityisen edullisesti 3 - 8 hiiliatomia ja erityisesti 3 - 6 hiiliatomia.

Alkyleeniryhmät voivat käsittää ainakin yhden edellä mainituista ryhmistä. Se voi - samoin kuin mainitut

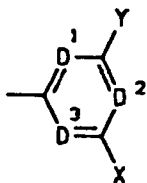
5

Halogeeni on F, Cl, Br, I ja erityisesti Cl, Br, I.

10

CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, halogeeni, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> ja CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>.

15



jossa  $D^1$ ,  $D^2$  ja  $D^3$  merkitsevät toisistaan riippumatta CH:ta tai N:ää ja X ja Y merkitsevät H:ta tai niillä on edellä tai jäljempänä esitetyt merkitykset.

25

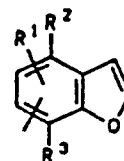
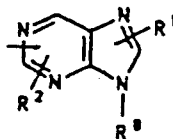
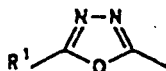
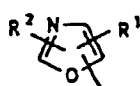
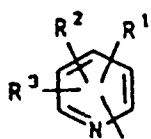
Kun yksi radikaalin Ar substituentaista on karbo-  
syklinen radikaali, se on erityisesti fenyyli-, syklofe-  
nyyli- tai sykloheksyyli-radikaali.

Kun yksi radikaalin Ar substituensteista on  $C_{1-8}$ -alkyyli, niin haarautunut radikaali, erityisesti isopropyyli- tai t-butyyliryhmä, on edullinen.

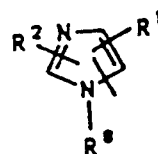
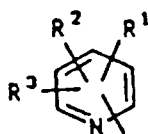
Kun Ar on fuusioitunut karbosykliseen tai heterosykliseen radikaaliin, Ar on erityisesti naftaleeni-, di- tai tetrahydronaftaleeni-, kinoliini-, di- tai tetrahydrokinoliini-, indoli-, dihydroindoli-, bentsimidatsoli-, bentsotiatsoli-, bentsotiadiatsoli-, bentsopyrroli- tai bentsotriatsoliryhmä.

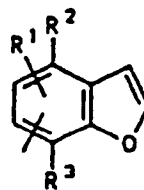
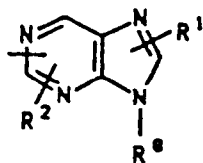
Edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on  $C_{1-8}$ -alkyleeni, joka voi käsittää happi- tai rikkiatomin tai ryhmän  $CONR^4$ , erityisesti O:n tai S:n.

Toinen edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Het on ryhmä, jolla on seuraavat yleiset kaavat:



Vielä eräs edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Het on ryhmä, jolla on seuraavat yleiset kaavat:

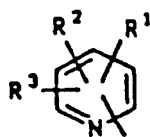




5

Vielä eräs edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Het on ryhmä, jolla on yleiset kaavat:

10



15

Näissä  $R^1$ :llä,  $R^2$ :lla,  $R^3$ :lla ja  $R^6$ :lla on aina edellä ilmoitettut merkitykset.

$R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  on edullisesti valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H,  $NR^4R^5$ ,  $OR^5$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $CO_2R^4$ ,  $CF_3$  ja halogeeni.

20

Het-radikaalissa on edullisesti yksi tai kaksi, erityisesti yksi, substituenttia.

Kun Het on pyridiini-ryhmä,  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  valitaan edullisesti toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, halogeeni,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  ja  $C_{1-8}$ -alkyyli.

25

Kun Het on tiofeeni-ryhmä,  $R^1$  ja  $R^2$  valitaan edullisesti toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni ja  $C_{1-8}$ -alkyyli.

Kun Het on puriini-ryhmä, A on edullisesti  $S-C_{4-7}$ -alkyyli.

30

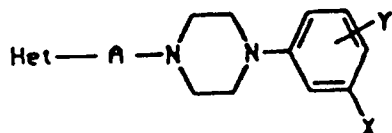
Eräässä toteutusmuodossa A on  $C_{3-6}$ -alkyleeni-ryhmä, joka voi mahdollisesti käsittää S:n, O:n tai  $CONR^4$ :n.

X on edullisesti H,  $CF_3$ , CN, halogeeni,  $NO_2$ ,  $CHF_2$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli, erityisesti  $C_{2-4}$ -alkyyli,  $SO_2R^4$  tai  $CO_2R^4$  ja erityisesti H,  $CF_3$ , halogeeni,  $CHF_2$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli tai CN. X on erityisesti edullisesti  $CF_3$ ,  $CHF_2$  tai  $C_{2-4}$ -alkyyli.

Y on edullisesti  $C_{1-8}$ -alkyyli, erityisesti  $C_{2-4}$ -alkyyli, tai vety.

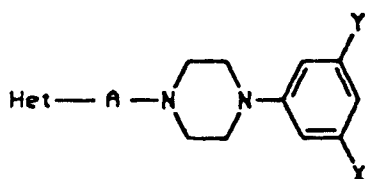
Erityisen edullinen toteutusmuoto käsittää yhdisteet, joilla on kaava Ia:

5



ja erityisesti yhdisteet, joilla on kaava Ib:

10



15 jolloin A:lla, Het:llä, X:llä ja Y:llä on edellä esitetyt merkitykset. Kaavoissa Ia ja Ib erityisesti X on  $CF_3$  ja Y on H tai X ja Y merkitsevät molemmat  $C_{1-8}$ -alkyyliä.

Keksintö käsittää myös kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat fysiologisesti siedettävien happojen kanssa. Esimerkkejä sopivista fysiologisesti siedettävistä orgaanisista ja epäorgaanisista hapoista ovat kloorivetyhappo, bromivetyhappo, ortofosforihappo, rikkihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, viinihappo, adipiinihappo ja bentsoehappo. Muita happoja, joita voidaan käyttää, on kuvattu julkaisussa Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, sivut 224 -, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966.

25 Kaavojen I mukaisissa yhdisteissä voi olla yksi tai useampia asymmetriakeskuksia. Sen vuoksi keksintö käsittää paitsi rasemaatit myös asiaankuuluvat enantiomeerit ja diastereomeerit. Keksintö käsittää myös tautomeeriset muodot kussakin tapauksessa.

30 Ne kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat uusia, voidaan valmistaa analogisesti alussa mainitun tekniikan

tason kanssa käyttäen alan ammattimiehen tuntemia menetelmiä.

Edellä mainittujen sairauksien hoitoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan tavalliseen tapaan  
 5 oraalisesti tai parenteraalisesti (ihonalaisesti, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, vatsakalvonsisäisesti). Antaminen voi myös tapahtua höyryjä tai suihkeita käyttäen nenänielutilan kautta.

Annostus riippuu potilaan iästä, tilasta ja painosta ja antotavasta. Yleensä aktiivisen aineosan vuorokausi-  
 10 annos on noin 10 - 1 000 mg potilasta ja vuorokautta kohti oraalisella antamisella ja noin 1 - 500 mg potilasta ja vuorokautta kohti parenteraalisella antamisella.

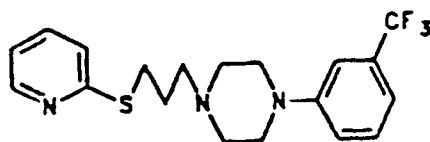
Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisia yhdisteitä. Nämä koostumukset ovat tavallisissa kiinteissä tai nestemäisissä farmaseuttisissa antomuodoissa, esimerkiksi tabletteina, kalvopääällysteisinä tabletteina, kapseleina, jauheina, rakeina, sokeripääällysteisinä tabletteina, peräpuikkoina,  
 15 liuoksina tai suihkeina. Aktiiviset aineet voidaan näissä tapauksissa prosessoida tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa, kuten tablettisideaineiden, täyteaineiden, säilöntäaineiden, pehmittimien, kostutusaineiden, dispergointiaineiden, emulgointiaineiden, liuottimien, vapautumista hidastavien aineiden, antioksidanttien ja/tai  
 20 ponnekaasujen kanssa (vrt. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Tällä tavalla saadut antomuodot sisältävät tavallisesti aktiivista aineosaa määränä 1 - 99 paino-%.

Seuraavien esimerkkien tehtävänä on selittää keksintöä rajoittamatta sitä.  
 30

## Esimerkki 1

## 2-[3-(4-{3-trifluorimetyylifenyyli}piperatsinyyli)-propyyli]tiolpyridiini

5



## a) 1-(3-klooripropyli)-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)piperatsiini

10 30 g (0,13 mol) trifluorimetyylifenyylipiperatsiinia, 23 g (0,146 mol) 1-bromi-3-klooripropaania ja 15 g (0,148 mol) trietyyliamiinia, jotka olivat 200 ml:ssa THF:a, refluksoitiiin 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen suodatettiin imulla ja väkevöitiin. Viskoosi jäännös otettiin

15 talteen etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :lla ja sitten väkevöitiin. Saatu jäännös käsitti 39 g tuotetta kellertävänä öljynä (kvantitatiivinen saanto).

## b) 2-[3-(4-{trifluorimetyylifenyyli}piperatsinyyli)propyyli]tiolpyridiini

20 1,11 g (10 mmol) 2-merkaptopyridiiniä, 3,1 g (10,1 mmol) 1-(3-klooripropyli)-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)piperatsiinia ja 1,5 g (15 mmol) trietyyliamiinia, jotka olivat 5 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 100 °C:ssa 1 tunti. Sen jälkeen seos kaadettiin väkevyydeltään 5-%:iseen kloorivetyhappoon ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesifaasi

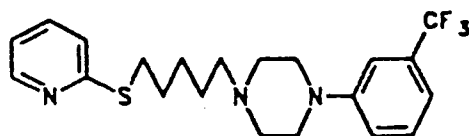
25 tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin jälleen etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :lla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (liikkuva faasi:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 98/2$ ). Saatiin

30 2,5 g tuotetta kellertävänä öljynä (= 65 %:n saanto).

H-NMR [ $\delta$ , ppm]: 1,95 (2H), 2,55 (2H), 2,62 (4H), 3,23 (6H), 6,95 (1H), 7,05 (3H), 7,17 (1H), 7,36 (1H), 7,48 (1H), 8,42 (1H).

**Esimerkki 2****2-[5-(4-{3-trifluorimetyylifenyyli}piperatsinyyli)-  
pentyylimerkapto]pyridiini**

5

**a) 2-(5-klooripentyylimerkapto)pyridiini**

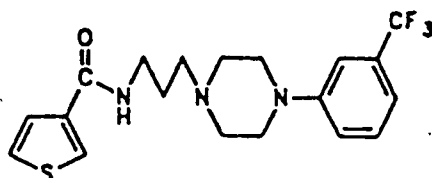
2,78 g (25 mmol) 2-merkaptopyridiiniä, 4,64 g (25  
10 mmol) 1,5-bromiklooripentaania ja 2,58 g (25,5 mmol) tri-  
etyyliamiinia, jotka olivat 100 ml:ssa THF:a, refluksoi-  
tiin 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen suodatettiin imulla,  
väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografialla  
(liikkuva faasi: sykloheksaani/etyyliasetatti = 92/8).  
15 Saatiin 4 g tuotetta (= 74 %:n saanto).

**b) 2-[5-(4-{3-trifluorimetyylifenyyli}piperatsinyy-  
li)pentyylimerkapto]pyridiini**

2,37 g (11 mmol) 2-(5-klooripentyylimerkapto)pyri-  
diiniä, 2,78 g (12 mmol) m-trifluorimetyylifenyyli-piper-  
20 atsiinia ja 1,22 g (12,1 mmol) trietyyliamiinia, jotka  
olivat 5 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 90 °C:n lämpötilassa  
5 tuntia. Sen jälkeen kaadettiin veteen ja uutettiin kolme  
kertaa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja väkevöitiin.  
Jäännökseen lisättiin metyyli-t-butyylieetteriä, suodatet-  
25 tiin imulla ja emäliuos väkevöitiin. Puhdistettiin kroma-  
tografialla (liikkuva faasi: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 96/4), minkä  
jälkeen saatiin 3,0 g tuotetta öljynä (= 67 %:n saanto).  
H-NMR [δ,ppm]: 1,5 (4H), 1,75 (2H), 2,4 (2H), 2,6 (4H),  
3,2 (2H), 3,25 (4H), 7,0 (1H), 7,1 (3H), 7,2 (1H), 7,35  
30 (1H), 7,45 (1H), 8,4 (1H).

**Esimerkki 3**

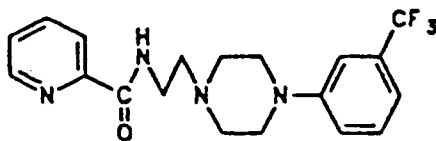
**3-[3-(4-{3-trifluorimetyyllifenyyli}piperatsinyyli)-propyyliaminokarbonyyli]tiofeeni**



Seosta, jonka muodostivat 0,76 g (5,9 mmol) 3-tiofeenikarboksyylihappoa, 1,0 g (6,2 mmol) karbonyylidi-imidatsolia ja 1 spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa, sekoitettiin huoneenlämpötilassa  $\frac{1}{2}$  tuntia. 1,9 g (5,9 mmol) N-(3-trifluorimetyyllifenyyli)-N'-(3-aminopropyyli)piperatsiinia lisättiin tipoittain tähän seokseen, jota sekoitettiin edelleen huoneenlämpötilassa yön yli. Vesipitoisen jatkokäsittelyn jälkeen suoritettiin kromatografointi  $\text{SiO}_2$ :lla (liikkuva faasi:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$ ). Saatu öljy liuotettiin pieneen määrään  $\text{CH}_3\text{OH}$ :a. Lisättiin 0,64 g (5,5 mmol) fumaarihappoa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa, jolloin saatiin 1,3 g tuotetta valkoisena kiinteänä aineena. Sulamispiste: 124 - 125 °C.

**Esimerkki 4**

**2-[2-(4-{3-trifluorimetyyllifenyyli}piperatsinyyli)-etyyliaminokarbonyyli]pyridiini**

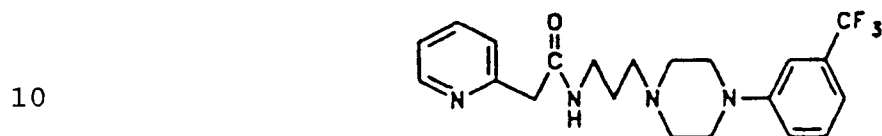


0,74 ml kloorietyyliformaattia lisättiin tipoittain liuokseen, jonka muodostivat 0,95 g 2-pyridiinikarboksyylihappoa ja 1,1 ml  $\text{NEt}_3$ :a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa 0 °C:ssa. Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 15 minuuttia, seos jäähdytettiin jälleen ja lisättiin tipoittain 2 g N-(3-trifluorimetyyllifenyyli)-N'-(2-aminoetyyli)piperatsiinia. Seosta sekoitettiin vielä huoneenlämpötilassa 3 tuntia, pestiin

H<sub>2</sub>O:lla, NH<sub>4</sub>Cl-liuoksella, NaOH:lla ja H<sub>2</sub>O:lla, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja väkevöitiin. Uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista/heptaanista, jolloin saatiin 1,9 g tuotetta. Sulamispiste: 108 - 110 °C.

5 Esimerkki 5

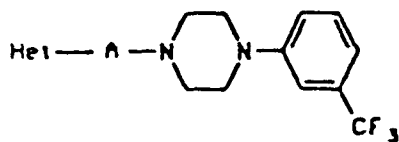
2-[3-(4-{3-trifluorimetyylifenyyli}piperatsinyyli)-  
propyyliaminokarbonyylimetyyli]pyridiini

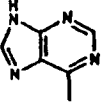
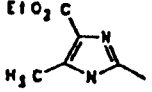
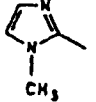


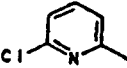
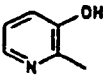
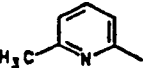
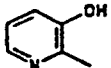
x HCl

Liukuksen, jonka muodosti 2,34 g 2-pyridiinietikka-  
 hapon N-hydroksisukkinimidiesteriä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa, lisättiin  
 15 tipoittain ja samalla jäähdyttään 2,87 g N-(3-trifluorime-  
 tyylifenyyli)-N'-(3-aminopropyyli)piperatsiinia. Seosta  
 sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja seuraavaksi  
 pestiin  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella ja vedellä. Orgaaninen faasi ero-  
 tettiin, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :lla ja liuotin tislattiin pois.  
 20 Jäännökseen lisättiin vähän  $\text{CH}_3\text{OH}$ :a ja sitten lisättiin  
 tipoittain eetteripitoista  $\text{HCl}$ :a. Saatiin 2,0 g tuotetta  
 valkoisena kiinteänä aineena. Sulamispiste: 178 - 179 °C.

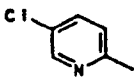
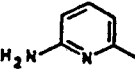
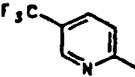
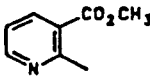
Seuraavat yhdisteet syntetisoitiin analogisella tavalla:



| Esim.<br>nro | Het                                                                                 | A                                    | Fysikaaliset tiedot, H-NMR ( $\delta$ , ppm), sp.                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 6            |    | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,07(2H); 2,63(6H); 3,22(4H); 3,45(2H); 7,08(3H); 7,33(1H); 8,22(1H); 8,75(1H)          |
| 7            |  | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,35(3H); 1,92(2H); 2,48(3H); 2,65(6H); 3,15(2H); 3,28(4H); 4,3(2H); 7,08(3H); 7,35(1H) |
| 8            |  | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,88(2H); 2,5(2H); 2,55(4H); 3,1(2H); 3,2(4H); 3,62(3H); 6,93(1H); 7,1(4H); 7,35(1H)    |
| 9            |  | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,95(2H); 2,65(6H); 3,08(2H); 3,3(4H); 7,05(5H); 7,36(1H)                               |

|    |                                                                                     |                                      |                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,92(2H);2,5(2H);2,6(4H);<br>3,08(2H);3,24(4H);7,08(5H);<br>7,36(1H);8,4(2H)                                |
| 11 |    | $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,0(2H);2,56(2H);2,62(4H);<br>3,26(4H);4,35(2H);6,63(1H);<br>6,9(1H);7,1(3H);7,35(1H);<br>7,53(1H)          |
| 12 |    | $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,1(2H);2,6(6H);3,23(4H);<br>4,08(2H);6,22(1H);6,8(1H);<br>7,05(4H);7,32(1H)                                |
| 13 |  | $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,0(2H);2,45(3H);2,6(2H);<br>2,65(4H);3,25(4H);4,35(2H);<br>6,52(1H);6,7(1H);7,08(3H);<br>7,35(1H);7,45(1H) |
| 14 |  | $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,9(2H);2,55(2H);2,65(4H);<br>3,1(2H);3,3(4H);7,1(5H);<br>7,35(1H);8,1(1H)                                  |

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

|    |                                                                                     |                                                  |                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 |    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2,0(2H);2,55(2H);2,63(4H);<br>3,25(4H);4,35(2H);6,7(1H);<br>7,05(3H);7,35(1H);7,52(1H);<br>8,08(1H)  |
| 16 |    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2,0(2H);2,6(2H);2,65(4H);<br>3,25(4H);4,25(4H);6,1(2H);<br>7,1(3H);7,35(2H)                          |
| 17 |    | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 1,98(2H);2,58(2H);2,65(4H);<br>3,3(6H);7,1(3H);7,3(1H);<br>7,37(1H);7,66(1H);8,66(1H)                |
| 18 |  | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2,0(2H);2,55(2H);2,6(4H);<br>3,23(6H);3,93(3H);7,05(4H);<br>7,35(1H);8,2(1H);8,55(1H)                |
| 19 |  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2,02(2H);2,6(6H);3,22(4H);<br>4,36(2H);6,75(1H);6,85(1H);<br>7,05(3H);7,35(1H);7,55(1H);<br>8,15(1H) |

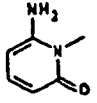
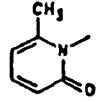
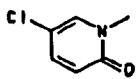
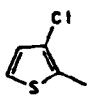
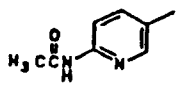
5

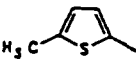
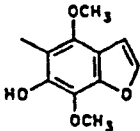
10

15

20

25

|    |                                                                                     |                                     |                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 |    | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,1(2H);2,38(2H);2,65(4H);<br>3,25(4H);4,1(2H);5,4(1H);<br>5,83(2H);5,9(1H);7,1(4H);<br>7,35(1H)         |
| 21 |    | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,95(2H);2,4(3H);2,5(2H);<br>2,6(4H);3,42(4H);4,1(2H);<br>6,0(1H);6,42(1H);7,05(3H);<br>7,1(1H);7,35(1H) |
| 22 |    | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,0(2H);2,45(2H);2,6(4H);<br>3,25(4H);4,02(2H);6,15(1H);<br>6,57(1H);7,1(3H);7,35(3H)                    |
| 23 |   | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 2,0(2H);2,4(2H);2,6(4H);<br>3,25(4H);4,02(2H);6,55(1H);<br>7,1(3H);7,3(2H);7,48(1H)                      |
| 24 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$        | 197 - 200°C<br>(Vetykloridi)                                                                             |
| 25 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$        | 208 - 209°C                                                                                              |

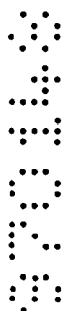
|    |                                                                                     |                                         |                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |    | $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ | 2,52(2H);2,60(4H);3,25(6H);<br>3,62(2H);6,65(4H);<br>7,0-7,45(6H);7,75(1H);<br>8,18(1H);8,44(1H)<br>Fumaraatti |
| 27 |    | $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ | 180 - 183°C                                                                                                    |
| 28 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$            | 2,5(3H);2,7(6H);3,3(4H);<br>3,55(2H);6,55(1H);6,7(1H);<br>7,1(3H);7,35(2H)                                     |
| 29 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$            | 2,68(6H);3,25(4H);3,55(2H);<br>6,6(1H);6,9(1H);7,1(3H);<br>7,25(1H);7,35(1H)                                   |
| 30 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 1,86(2H);2,5(2H);2,65(4H);<br>3,25(4H);3,5(2H);3,95(6H);<br>6,5(1H);7,05(3H);7,3(1H);<br>7,75(1H);8,01(1H)     |

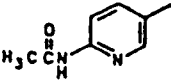
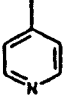
5

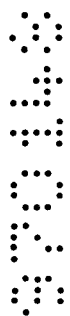
10

15

20



|    |                                                                                     |                                                   |                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| 31 |    | $\text{CH}=\text{CHCONHCH}_2\text{CH}_2$<br>trans | 230°C<br>Divetykloridi       |
| 32 |    | $\text{CH}=\text{CHCONHCH}_2\text{CH}_2$<br>trans | 238 - 241°C<br>Divetykloridi |
| 33 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$           | 198 - 200°C<br>Fumaraatti    |
| 34 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$           | 218 - 220°C<br>Divetykloridi |
| 35 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$           | 182 - 184°C<br>Divetykloridi |
| 36 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$           | 181 - 182°C<br>Divetykloridi |



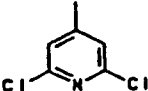
5

10

15

20

25

|    |                                                                                     |                                         |                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    | $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ | 2,45(2H);2,6(4H);3,25(6H);<br>3,62 (2H);6,6(4H);<br>7,0-7,42(6H);7,75(1H);<br>8,18(1H);8,85(1H)<br>Fumaraatti |
| 38 |    | $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ | 180 - 183°C<br>Divetykloridi                                                                                  |
| 39 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$            | 200-201°C<br>Divetykloridi                                                                                    |
| 40 |   | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$            | 178 - 180°C<br>Divetykloridi                                                                                  |
| 41 |  | $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ | 148 - 150°C<br>Divetykloridi                                                                                  |
| 42 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 194 - 195°C<br>Divetykloridi                                                                                  |

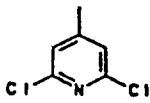
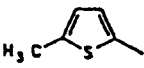
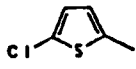
5

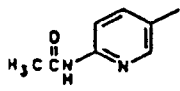
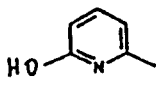
10

15

20

25

|    |                                                                                     |                                         |                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| 43 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 201 - 202°C<br>Divetykloridi |
| 44 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 179 - 181°C<br>Divetykloridi |
| 45 |    | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 153 - 155°C<br>Divetykloridi |
| 46 |   | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 164 - 166°C<br>Divetykloridi |
| 47 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | 138 - 139°C<br>Divetykloridi |
| 48 |  | $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$            | 197 - 200°C<br>Divetykloridi |

|    |                                                                                   |                                     |                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 49 |  | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 208 - 210°C<br>Divetykloridi                                                |
| 50 |  | SiCH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>    | 1,9(2H);2,6(6H);3,1(2H);<br>3,38(4H);6,22(1H);<br>6,35(1H);7,07(3H);7,3(2H) |

### Esimerkkejä farmaseuttisista muodoista:

#### A) Tabletit

Tabletit, joilla on seuraava koostumus, puristetaan tabletointikoneessa tavalliseen tapaan:

40 mg esimerkin 1 ainetta

120 mg maissitärkkelystä

13,5 mg gelatiinia

45 mg laktoosia

2,25 mg Aerosiliä<sup>R</sup> (kemiallisesti puhdasta piidioksidia submikroskooppisen hienojakoisena dispersiona)

6,75 mg perunatarkkelystä (väkevyydeltään 6-%:isena tahnana)

#### B) Sokeripääallysteiset tabletit

20 mg esimerkin 4 ainetta

60 mg ydinkoostumusta

70 mg sokeripääallystyskoostumusta

Ydinkoostumus käsittää 9 osaa maissitärkkelystä, 3 osaa laktoosia ja 1 osan vinyylipyrrolidoni/vinyyliasettaattisekapolymeeriä, 60:40. Sokeripääallystyskoostumus käsittää 5 osaa sakkaroosia, 2 osaa maissitärkkelystä, 2 osaa kalsiumkarbonaattia ja 1 osan talkkia. Tällä taval-

la valmistettuihin sokeripääällysteisiin tabletteihin lisätään seuraavaksi enteropinnoite.

### **Biologiset tutkimukset**

#### **Reseptorisitoutumiskokeet**

5 Sitoutumiskokeisiin käytettiin kloonattuja ihmisen  $D_3$ -reseptoria ilmentäviä hiiren CCL 1.3 -fibroblasteja, jotka saatiin yritykseltä Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA.

#### **Solupreparointi**

10  $D_3$ :a ilmentävät solut kasvatettiin RPMI-1640:ssä, joka sisälsi 10 % naudansikiöseerumia (GIBCO nro 041-32400 N), 100 U/ml penisilliiniä ja 0,2 % streptomysiiniä (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). 48 tunnin kuluttua solut pestiin PBS:llä ja inkuboitiin 0,05 % trypsiiniä sisältävän  
15 PBS:n kanssa 5 minuuttia. Sen jälkeen suoritettiin neutralointi elatusaineella ja solut otettiin talteen sentrifugoimalla 300 x g:llä. Solujen hajottamiseksi pelletti pestiin nopeasti lyysipuskurilla (5 mM tris-HCl, pH 7,4, jossa oli 10 % glyserolia) ja sitten inkuboitiin pitoisuudessa  
20  $10^7$  solua / ml lyysipuskuria 4 °C:ssa 30 minuuttia. Soluja sentrifugoitiin 200 x g:llä 10 minuuttia ja pellettiä varastoitiin nestemäisessä työssä.

#### **Sitoutumiskokeet**

25  $D_3$ -reseptorisitoutumiskoetta varten membraanit suspendoitiin inkubointipuskuriin (50 mM tris-HCl, pH 7,4, joka oli 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM  $CaCl_2$ , 2 mM  $MgCl_2$ , 10  $\mu$ M kinolinoli, 0,1-%:inen askorbiinihappo ja 0,1-%:inen BSA) pitoisuutena noin  $10^6$  solua / 250  $\mu$ l koeseosta ja inkuboitiin 30 °C:ssa 0,1 nM  $^{125}$ Jodisulpiridin kanssa koeai-  
30 neen läsnä ollessa ja sitä ilman. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin käyttäen  $10^{-6}$  M spiperonia.

60 minuutin kuluttua vapaa ja sitoutunut radioli-  
gandi erotettiin suodattamalla GF/B-lasikuitusuodattimien  
(Whatman, Englanti) läpi käyttäen Skatron-solukerääjää  
35 (Skatron, Lier, Norja), ja suodattimet pestiin jääkylmällä

tris-HCl-puskurilla, pH 7,4. Suodattimille talteen otetun radioaktiivisuuden määrä määritettiin käyttäen Packard 2200 CA -nestetuikelaskuria.

- 5  $K_i$ -arvot määritettiin ei-lineaarisella regressioanalyysillä käyttäen LIGAND-ohjelmaa. Tässä kokeessa keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erittäin hyvät affiniteetit  $D_3$ -reseptoria kohtaan ja hyvä selektiivisyys  $D_2$ -reseptorin suhteen.

# Patenttivaatimukset

1. Yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I:

5

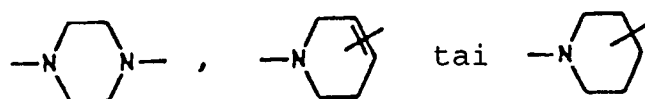
Het-A-B-Ar

jossa

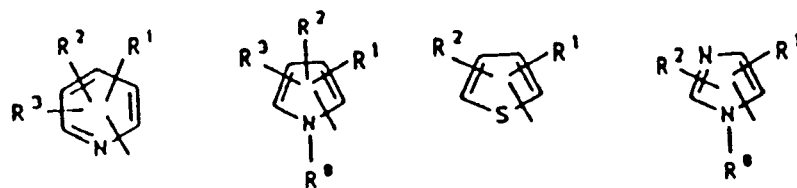
A on haarautumaton tai haarautunut  $C_{1-18}$ -alkyleeniryhmä, joka voi mahdollisesti käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ , COO, OCO ja kaksois- tai kolmoissidos,

B on radikaali, jolla on kaava:

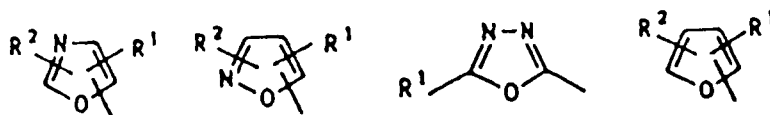
15



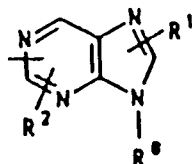
Ar on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyli tai triatsinyyli, jolloin Ar:ssa voi mahdollisesti olla 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat  $OR^4$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $C_{2-8}$ -alkenyli,  $C_{2-8}$ -alkynyli, halogeeni, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , 5- tai 6-jäseninen karbosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas ja 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N, jolloin karbosyklinen tai heterosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu  $C_{1-8}$ -alkyyllillä, halogeenilla, O- $C_{1-8}$ -alkyyllillä, OH:lla,  $NO_2$ :lla tai  $CF_3$ :lla, ja jolloin Ar voi mahdollisesti myös olla fuusioitunut edellä määritellyn tyyppiseen karbosykliseen tai heterosykliseen renkaaseen, Het on ryhmä, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat



5



10



15

jolloin

$R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat toisistaan riippumatta H, halogeeni,  $OR^5$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  tai  $C_{1-8}$ -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla,  $O-C_{1-8}$ -alkyyllillä tai halogeenilla;

20

$R^4$  on H tai  $C_{1-8}$ -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla,  $O-C_{1-8}$ -alkyyllillä tai halogeenilla;

$R^5$ :lla on  $R^4$ :lle esitetyt merkitykset tai se on  $COR^4$  tai  $CO_2R^4$ ;

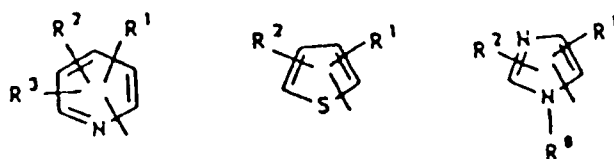
$R^8$ :lla on  $R^5$ :lle esitetyt merkitykset,

25

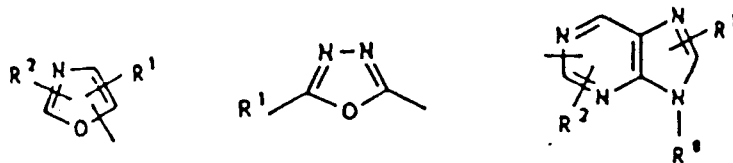
ja niiden fysiologisesti siedettävien happojen kanssa muodostamien suolojen käyttö dopamiini- $D_3$ -reseptoriantagonisteille tai -agonisteille reagoivien sairauksien hoitoon tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen valmistukseen.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa Het on ryhmä, jolla on yleinen kaava:



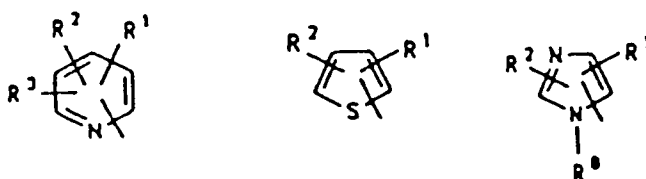
35



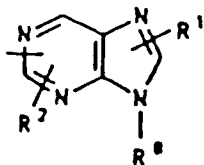
5

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa Het on radikaali, jolla on yleinen kaava:

10



15



20

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa Het on radikaali, jolla on yleinen kaava:



25

5. Jonkin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa

30

A on C<sub>1-8</sub>-alkyleeniryhmä, joka mahdollisesti käsittää O:n, S:n tai CONR<sup>4</sup>:n, ja

Ar on fenyyli tai pyridyyli, jossa on mahdollisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C<sub>1-8</sub>-alkyyli, O-C<sub>1-8</sub>-alkyyli, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, halogeeni, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> ja CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

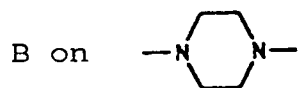
35

jolloin  $R^4$ :llä on patenttivaatimuksessa 1 esitetyt merkitykset.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa

5 A on  $C_{3-6}$ -alkyleeniryhmä, joka voi mahdollisesti sisältää S:n, O:n tai  $CONR^4$ :n,

Ar:ssä on mahdollisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H,  $CF_3$ , halogeeni,  $C_{1-8}$ -alkyyli, O- $C_{1-8}$ -alkyyli ja CN, ja

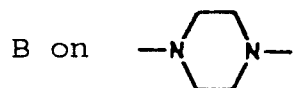


7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa

15  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat kukin toisistaan riippumatta H,  $NR^4R^5$ ,  $OR^5$ ,  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $CO_2R^4$ ,  $CF_3$  tai halogeeni,  $R^4$  on H tai  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $R^5$  on H,  $C_{1-8}$ -alkyyli tai CO- $C_{1-8}$ -alkyyli, ja  
20  $R^8$  on H tai  $C_{1-8}$ -alkyyli.

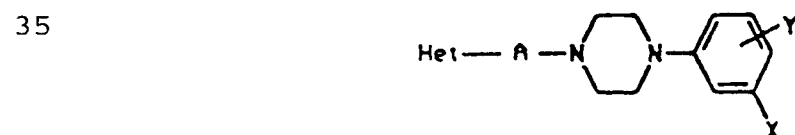
8. Jonkin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa

25 A on  $C_{3-6}$ -alkyleeniryhmä, joka voi mahdollisesti sisältää S:n, O:n tai CONH:n,



30 ja radikaalin Ar substituentti tai substituentit on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H,  $CHF_2$ ,  $C_{1-4}$ -alkyyli ja  $CF_3$ .

9. Jonkin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava Ia:

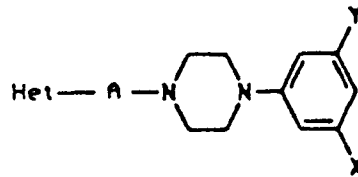


jossa

Het:llä ja A:lla on jossakin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mainitut merkitykset ja X ja Y ovat radikaalin Ar substituentteille määritellyt.

5           10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava Ib:

10



jossa

Het, A, X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 9 määritellyt.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen käyttö, jolloin Y on H tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli ja X on CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli.

15

12. Menetelmä dopamiini-D<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille reagoivien sairauksien hoitamiseksi, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle henkilölle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaista yhdistettä.

20