

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 907

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2074**
(22) Přihlášeno: **22.12.2000**
(30) Právo přednosti: **22.12.1999 SE 9904723**
(40) Zveřejněno: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)
(47) Uděleno: **07.12.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.01.2012**
(Věstník č. 3/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/SE2000/002675**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/046146**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL:

C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/20 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 211/30 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 2027703; EP 0369887; GB 1560271; US 4202898; WO 91/09594; WO 98/11068; WO 93/00313.

(73) Majitel patentu:

NSAB, Filial af NeuroSearch Sweden AB, Sverige, DK-
2750 Ballerup, DK

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

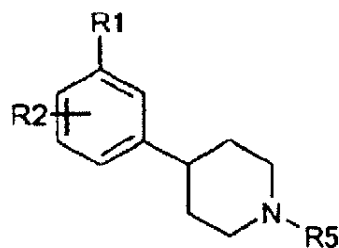
Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová
sloučenina, její použití a farmaceutická
kompozice s jejím obsahem**

(57) Anotace:

Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina
obecného vzorce I, jenž je modulátorem neurotransmise
dopaminu, její použití v léčbě iatrogeních a neiatrogeních
psychóz a halucinóz, schizofrenie, poruch nálady a úzkostných
poruch, deprese, poruch spánku, poruch pozornosti,
Huntingtonovy choroby aj., a farmaceutická kompozice s
jejím obsahem.



(1)

CZ 302907 B6

Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina, její použití a farmaceutická kompozice s jejím obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny, která je definována níže a její farmaceuticky přijatelné soli. Tato sloučenina je modulátorem transmise dopaminu. Dále se vynález týká použití této sloučeniny na výrobu farmaceutické kompozice a této kompozice samotné.

Dosavadní stav techniky

15 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. 20 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 dostupná 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 25 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. 35

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 jiné jsou úplnými nebo částečnými antagonisty dopaminového receptoru nebo agonisty s vysokou afinitou pro 40 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 45 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-trifluormethylfenyl)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-hydroxyindolooctové kyseliny v mozku potkana pomocí 1-(p-chlorfenol)piperazinu. 50

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 0 675 118) navíc uvádějí bifenyllderiváty piperazinů, které vykazují antagonismus vůči dopaminovým D₂ receptorům a/nebo antagonismus vůči 5-HT₂ receptoru.

5

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 93/00 313 a WO 91/09 594, 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 BMY 14802, oba selhali v klinických studiích u schizofrenních pacientů (Borison et al., 1991, Psychopharmacol. Bull. 27(2): 103 až 106; Gewirtz et al., 1994, Neuro-psychopharmacology 10:37 až 40).

15

Podstata vynálezu

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 nevykazují žádné nebo vykazují jen omezené inhibiční účinky lokomoční aktivity. Ačkoli některé ze sloučenin mohou snížit lokomoci, neindikují výraznou behaviorální inhibici charakteristickou pro antagonisty D₂ 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 nedostatech v současnosti dostupných farmaceutik účinkujících na dopaminový systém může nová třída dopaminergních modulatorů předkládaných v tomto vynálezu vykazovat výhody ve srovnání s v současnosti

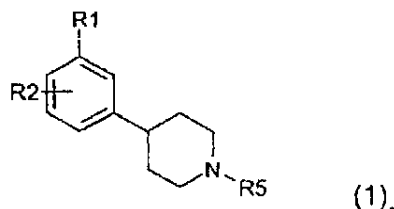
55

známými dopaminergními sloučeninami při léčbě některých poruch vztahujících se k dysfunkcím CNS, pokud se týče jak účinnosti, tak vedlejších účinků.

Bylo zjištěno, že některé sloučeniny podle 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 disubstituovaných (4-fenyl-N-alkyl)piperidinů ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, farmaceutických kompozic obsahujících řečenou terapeuticky aktivní sloučeninu a použití těchto sloučenin pro výrobu léčiv prodané lékařské indikace. Cílem vynálezu je poskytnout sloučeninu pro terapeutické použití, přesněji sloučeninu pro modulaci dopaminergních systémů v mozku savců včetně člověka. Cílem tohoto vynálezu je také poskytnout sloučeninu s terapeutickými účinky po perorálním podání.

Předmětem vynálezu v hlavním provedení je substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina obecného vzorce I



kde

R_1 je vybrán ze souboru sestávajícího z CF_3 , OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , $COCF_3$, $COCH_3$, $COCH_2CH_3$, $COCH(CH_3)_2$, CN , NO_2 , F , Cl , Br a I , kde R_7 je definován níže;

R_2 je vybrán ze souboru sestávajícího z F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , CH_3 , OH a NH_2 ;

R_5 je vybrán ze souboru sestávajícího z C_1 – C_4 alkylu, allylu, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, 3,3,3-trifluorpropylu a 4,4,4-trifluorbutylu;

R_7 je vybrán ze souboru sestávajícího z C_1 – C_3 alkylu, CF_3 , NH_2 a $N(CH_3)_2$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodná provedení substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle výše uvedeného hlavního provedení vynálezu zahrnují především provedení, kde

- R_1 je SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, CN , nebo CF_3 ;
- R_2 je CH_3 , F nebo Cl ;
- R_5 je vybrán ze souboru sestávajícího z n-propylu a ethylu;
- R_1 je CF_3 , R_2 je Cl a R_5 je n-propyl;
- substituovanou (4-fenyl-N-alkyl)piperidinovou sloučeninou je 4-(4-chlor-3-trifluor-methylfenyl)-1-propylpiperidin.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutická kompozice, která obsahuje substituovanou (4-fenyl-N-alkyl)piperidinovou sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl definovanou v některém z výše uvedených provedení a jeden nebo více farmaceuticky vhodných nosičů.

5 Předmětem vynálezu je dále také tato farmaceutická kompozice pro použití pro

– léčení onemocnění zvoleného z iatrogenního a neiatrogenního parkinsonismu, dyskinesii, dystonií a Tourettovy choroby;

10 – léčení Parkinsonovy choroby;

– léčení stavu zvoleného z iatrogenních a neiatrogenních psychóz a halucinóz, zejména schizofrenie a schizofreniformních poruch;

15 – léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch nálady a úzkostných poruch, zejména stavu zvoleného z maniodepresivní choroby, deprese a obsedantně kompulzivní choroby;

20 – léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch pozornosti, autistických poruch a kognitivních dysfunkcí;

– léčení Huntingtonovy choroby;

– léčení poruch spánku;

25

– léčení látkově podmíněných onemocnění.

Ve výhodném provedení je dále farmaceutická kompozice podle vynálezu ve formě pro perorální podávání, jako tablet nebo kapslí nebo také ve formě pro injekční podávání.

30

Předmětem vynálezu je dále také použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z výše uvedených provedení pro výrobu farmaceutického kompozice pro léčení výše uvedených chorob.

35 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.

40 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 infarkty. Podobně může dojít ke zlepšení kognitivních a motorických dysfunkcí sdružených s vývojovými poruchami objevujícími se v dětství nebo v adolescenci. Mohou být

45 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 vzdorovitě 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.

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

10 Neurologické indikace zahrnují léčbu Huntingtonovy choroby, pohybových poruch, jako jsou například dyskineze včetně dalších typů choreí, stejně tak jako primární, sekundární a paroxysmální dystonie, tarditivní poruchy pohybu, jako jsou například tarditivní dyskineze 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. Mohu také zlepšit mentální a motorické funkce u Parkinsonovy nemoci a u příbuzných
15 parkinsonických syndromů, jako jsou například atrofie více systémů, progresivní supranukleární obrna, nemoc s difúzními Lewyho tělisky a vaskulární parkinsonismus. Mohou být také použity ke zmírnění tremoru různého původu.

20 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.

25 Následuje podrobnější 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.

35 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
40 snižovat zvýšení aktivity indukované přímými nebo nepřímými dopaminergními agonisty, tj. d-amfetaminem a příbuznými látkami. Některé ze sloučenin vykazují vysokou perorální biodostupnost.

45 Níže jsou detailněji diskutovány některé příklady přednostních sloučenin podle vynálezu.

Jednou přednostní sloučeninou je 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin, dále ilustrovaný v příkladu provedení vynálezu 3. 4-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin zvyšuje u potkana 3,4-dihydroxyfenyloctovou kyselinu v corpus striatum z 1089 ± 102 (kontrola) na 1680 ± 136 ng/g tkáň, 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 (kontrola) vs. 944 ± 114 cm/30 min při koncentraci 50 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. Tato sloučenina ani neovlivnila lokomotorickou aktivitu habituovaných potkanů, hodnoty 1381 ± 877 cm/60 min (kontrola) na 1300 ± 761 cm/60 min při koncentraci 50 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.

55

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

Podobně jako 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin zvyšuje 4-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin, což je sloučenina podle Příkladu provedení vynálezu 13, 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 μ mol/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 až 60 minut, p méně než 0,05, n = 4, při koncentraci 100 μ mol/kg s.c. 4-(4-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin tedy vykazuje vlastnosti požadované podle předkládaného vynálezu.

Význam substituce v para pozici je demonstrován 1-propyl-4-(3-trifluormethylfenyl)piperazinem, který není sloučeninou podle předkládaného vynálezu, který nese stejný substituent jako 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin (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-trifluormethylfenyl)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 μ mol/kg s.c., p méně než 0,05, n = 4. Tyto vlastnosti nejsou požadovány podle předkládaného vynálezu a proto 1-propyl-4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin není látkou podle předkládaného vynálezu. 1-Propyl-4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin má u potkanů 9,5% perorální dostupnost (F).

Schopnost inhibovat hyperaktivitu indukovanou d-amfetaminem je demonstrována cis-4-(3,4-dichlorfenyl)-2,6-dimethyl-1-propylpiperazinem který je sloučeninou podle příkladu provedení vynálezu 5. 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 μ mol/kg s.c.

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 v případě:

- 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;

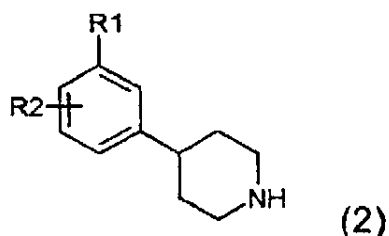
- 5 – úzkostné poruchy, jako jsou například akutní stresové poruchy, agorafobie bez anamnézy panické poruchy, úzkostné poruchy způsobené celkovým zdravotním stavem, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně kompulzivní poruchy, panické poruchy s agorafobií, panické poruchy bez agorafobie, posttraumatické stresové poruchy, specifické fobie, sociální fobie a úzkostné poruchy látkově indukované;
- poruchy příjmu potravy, jako jsou například anorexia nervosa, bulimia nervosa a obezity;
- 10 – poruchy spánku, jako jsou například dyssomnie, například poruchy spánku se vztahem k dýchání, spánkové poruchy se vztahem k cirkadiálnímu rytmu, hypersomnie, insomnie, narkolepsie a poruchy biorytmu při přesunech mezi časovými pásmy;
- 15 – 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, obsesivně kompulzivní poruchy;
- 20 – poruchy pohyblivosti indukované léky, jako jsou například neuroleptiky indukovaný parkinsonismus, neuroleptický maligní syndrom, neuroleptiky indukovaná akutní a tarditivní dys-tonie, neuroleptiky indukovaná akathisia, neuroleptiky indukovaná tarditivní dyskineze, medikací indukovaný tremor, medikací indukované dyskineze;
- 25 – 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, fencyklinů (nebo látek podobných fencyklidinu), sedativ, hypnotik a/nebo anxiolytik;
- 30 – 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 kóktání; 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 chová-ním; poruchy příjmu potravy v časném dětství, pica, poruchy s přezvykováním, tiky, napří-
35 klad chronický motorický nebo vokální tik a Tourettova porucha; další poruchy dětství nebo adolescence, například selektivní mutismus a poruchy se stereotypními pohyby;
- 40 – deliria, 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;
- 45 – konverzní hysterie;
- 50 – Onemocnění spojených s normálním stárnutím, jako jsou například poruchy motorických funkcí a mentálních funkcí;
- 55 – Parkinsonovy choroby 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;

- 5 – Tremoru, jako jsou například esenciální, ortostatický, klidový, cerebrální a sekundární tremor;
- Bolesti hlavy, jako jsou například migrény, bolesti hlavy podobné migréně, bolesti hlavy tenzního typu a paroxysmální bolesti hlavy;
- 10 – Poruchy pohyblivosti, jako jsou například dyskineze, například u celkových onemocnění, sekundárně u traumat nebo askulárních infarktů, hemibalismu, atetózy, Sydenhamovy chorey a paroxysmálně; dystonie; Ekbomův syndrom (syndrom neklidných nohou); Wilsonova choroba; Hallerworden–Spatzova choroba;
- 15 – Rehabilitační medicíny, 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
- 20 – onemocnění příbuzných onemocnění uvedeným výše, které spadají do širších kategorií, ale která nesplňují kritéria žádného specifického onemocnění v těchto kategoriích.

Syntéza

25 Syntéza předkládaných sloučenin je provedena způsoby, které jsou konvenční pro syntézu příbuzných známých sloučenin. Syntézy sloučenin ve Vzorci 1 zahrnují obecně reakci meziproductu, který dodává alkylovou skupinu s meziproductem piperidinem, který dodává aminovou skupinu vzorce 2:

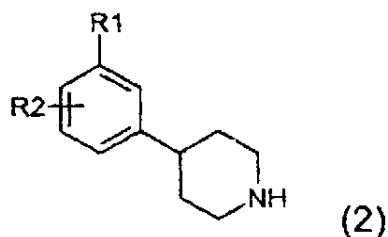


30 Pohodlný způsob syntézy předkládaných sloučenin je použití alkyljodidu (například 1-propyljodidu). Alternativně mohou být samozřejmě použity na alkylové skupině kromě jodidu i jiné odstupující skupiny, jako jsou například sulfonáty, obzvláště methansulfonát, nebo toluensulfonát, brom a podobně. Alkylový meziproduct je podroben reakci s příslušným aminem v přítomnosti jakékoli vhodné látky vychytávající kyseliny. Jako tyto látky jsou užitečné obvyklé zásady,

35 jako jsou například uhličitany, hydrogenuhlíčitany 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 ethylacetát a podobně a halogenovaná alkanová rozpouštědla. Reakce je obvykle prováděna při

40 zvýšených teplotách, jako jsou například teplota místnosti až refluxní teplota reakční směsi, obzvláště od 50 do zhruba 100 °C.

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



S aldehydem nebo ketonem, buďto v přítomnosti redukující látky, jsou například kyanoborhydrid sodný nebo triacetoxyborhydrid sodný, nebo následovně redukcí, například za použití katalytické hydrogenace za vzniku odpovídající sloučeniny definované vzorcem 1.

Sloučeniny definované vzorcem 1 jsou také přístupné křížovou kopulační reakcí katalyzovanou přechodovými kovy, známou osobám znalým oboru jako například Suzukiho a Stilleho reakce.

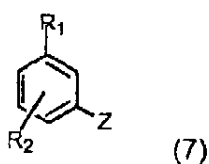
10

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 trialkylcín (například SnMe_3 , SnBu_3) a arylem substituovaným odstupující skupinou vzorce 7:

15



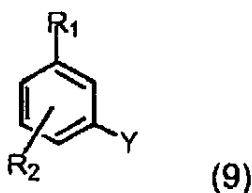
(definice Z viz výše) za přítomnosti zásady a nulově valentního přechodového kovu jako katalyzátoru, jako jsou například Pd nebo Ni, podle známých metod (Chem. Pharm. Bull., sv. 33, 1985, 4755 až 4763, J. Am. Chem. Soc., sv. 109, 1987, 5478 až 5486., Tetrahedron Lett., sv. 33, 1992, 2199 až 2202). Y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

20

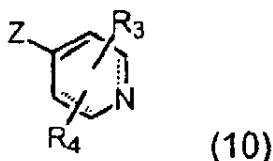
Katalyzátor, přednostně Pd, má schopnost tvořit komplex s ligandem a podléhá oxidační adici. Definice ligandů, zásad a rozpouštědel je zmíněna výše.

25

Alternativně může být křížová kopulační reakce katalyzovaná přechodovým kovem provedena opačně probíhající substitucí:

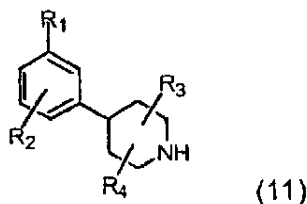


s heteroarylem/alkenylem substituovaným odstupující skupinou vzorce 10:



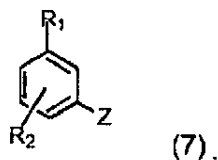
za přítomnosti zásady a nulově valentního přechodového kovu jako katalyzátoru, jako jsou například Pd nebo Ni, podle známých metod diskutovaných v předchozím odstavci.

Sloučeniny definované vzorcem 11:

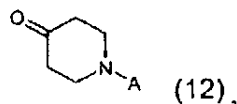


mohou být připraveny katalytickou hydrogenací tetrahydropyridinu nebo pyridinu z předchozího odstavce za použití standardních způsobů známých v oboru, obecně pomocí palladia na aktivním uhlí, PtO₂, nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru. Reakce je provedena v inertním rozpouštědle, jako jsou například ethanol nebo ethylacetát, 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 NaBH₄ nebo NaCBH₄ za vzniku tetrahydropyridinového analoga, které může být dále redukováno katalytickou hydrogenací.

Dalším vhodným způsobem syntézy sloučenin definovaných vzorcem 1 je způsob s reakcí arylhalidů definovaných vzorcem 7:

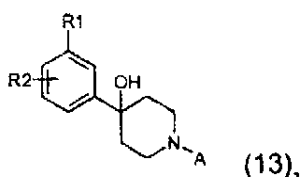


kde Z je Cl, Br, nebo I s alkyllithiovými činidly, například butyllithiem, sek-butyllithiem, nebo terc-butyllithiem, přednostně butyllithiem nebo Mg (Grignardova reakce) v inertním rozpouštědle. Vhodná rozpouštědla zahrnují například ether nebo tetrahydrofuran, přednostně tetrahydrofuran. Reakční teploty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



kde A je definována jako chránící skupina, jako t-Boc (terc-butoxykarbonyl), Fmoc (fluorenyl-methoxykarbonyl), Cbz (benzyloxykarbonyl) nebo alkylová skupina jako benzyl.

Meziprodukty definované vzorcem 13:



kteře jsou tvořeny, vyžadují, aby byla odstraněna hydroxy skupina, takže vedou ke vzniku sloučenin definovaných vzorcem 1.

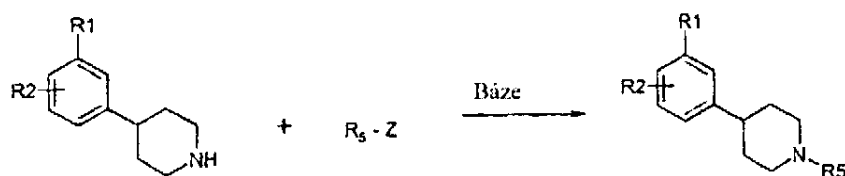
Tento krok může být prováděn jedním nebo několika standardními způsoby známými v oboru. Thiokarbonylový derivát (například xantát) může být například připraven a odstraněn způsobem pomocí volných radikálů, který je znám osobám znalým oboru. Alternativně může být hydroxylová skupina odstraněna redukcí hydridovým zdrojem, jako je například triethylsilan za kyselých podmínek, za použití například kyseliny trifluoroctové nebo fluoridu boritého. Redukční reakce může být provedena ve hmotě nebo v rozpouštědle, jako je například methylenchlorid. 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 lithiualuminiumhydrid. Tato poslední reakce je provedena typicky v inertním rozpouštědle, jako je například ether 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 dvojné vazby za standardních podmínek s katalyzátorem, jako je například palladium 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 methylenchloridem. F-moc odštěpení je pohodlně provedeno jednoduchými zásadami, jako jsou například DMF a acetonitril. Je-li A Cbz nebo benzylová, 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 -chlorethylchlorformiátem (J. Org. Chem., sv. 49, 1984, 2081 až 2082).

Dále je možné konvertovat radikál R1 ve sloučeninu definovanou vzorcem 1 na další radikál R1, například oxidací methylsulfidu na methylsulfon (například kyselinou m-chlorperoxybenzovou), substitucí trifluormethansulfonátové nebo halogenidové skupiny kyanoskupinou (například palladiem katalyzovaná kyanace), substitucí trifluormethansulfonátové nebo halogenidové skupiny ketonem (například palladiem katalyzovaná Heckova reakce s butylvinyletherem), substitucí trifluormethansulfonátové nebo halogenidové skupiny karboxamidem (například palladiem katalyzovaná karbonylace), nebo odštěpením etheru například konverzí methoxy skupiny na odpovídající hydroxylový derivát, který může být dále konvertován na odpovídající methansulfonát nebo trifluormethansulfonát. Termíny methansulfonát a trifluormethansulfonát se vztahují na OSO_2CH_3 , CH_3SO_3 nebo respektive na OSO_2CF_3 , CF_3SO_3 .

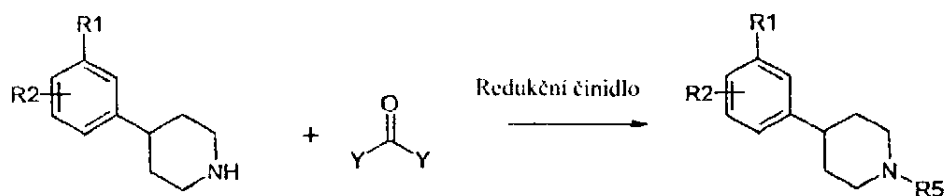
Souhrnně řečeno má obecný postup přípravy předkládaných sloučenin šest hlavních variací, které mohou být stručně popsány následujícím způsobem:

podle schématu 1:



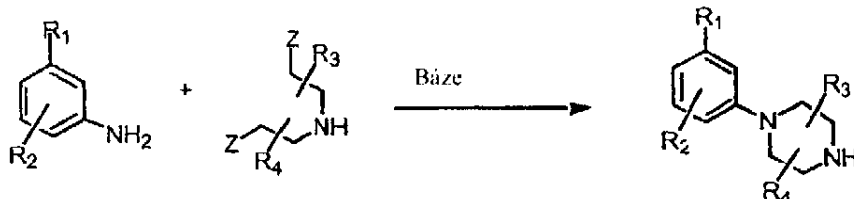
Z je odstupující skupina

nebo podle schématu 2:

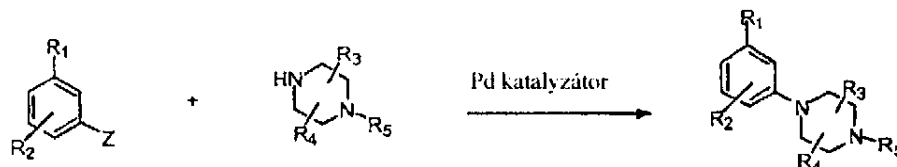


Y = nezávisle H nebo malá alkylová skupina

5 nebo podle schématu 3:



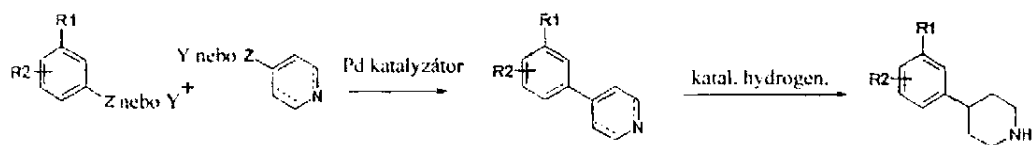
nebo podle schématu 4:



Z je odstupující skupina

10

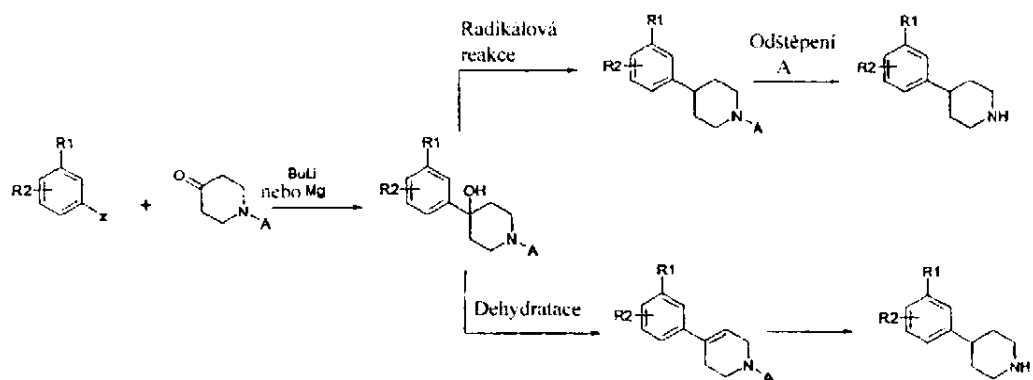
nebo podle schématu 5:



(Z je odstupující skupina

15 Y je Zn, Mg, B(alkyl)₂, B(OH)₂, nebo Sn(alkyl)₃)

nebo podle schématu 6:



(Z je Cl, Br nebo I)

1 - katalytická hydrogenace
2 - odstěpení A

Jak je zde používáno, týká se termín C₁–C₄ alkyl alkylu obsahujícího 1 až 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 methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl.

5

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

10

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

15

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, ethandisulfonová, amidosulfonová, jantarová, cyklohexylamidosulfonová, fumarová, maleinová a benzoová. Tyto soli jsou snadno připraveny způsoby známými v oboru.

20

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

25

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

30

35

K tvorbě farmaceutických přípravků obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve formě dávkovacích jednotek pro perorální podání mohou být vybrané sloučeniny smíšeny s pevnou excipientní látkou, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škroby, jako jsou například bramborový škrob, kukuřičný škrob, nebo amylopektin, deriváty celulózy, vazebnou látkou, jako je například želatina nebo polyvinylpyrrolidon a lubrikační látkou, jako jsou například magnéziumstearát, kalciumstearát, polyethylenglykol, 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, oxid titaničitý, 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.

45

50

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být aktivní složka smíšena s například rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule aktivní složky za použití buďto uvedených excipientních látek pro tablety, například laktózu, sacharózu, sorbitol, mannitol, 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 přípravky pro perorální podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících od zhruba 0,2 do zhruba 20 % hmotnostně aktivní látky zde popsané, kde rovnováhu tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Takové tekuté přípravky 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 % hmotnostně. 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 hmotnosti denně, přednostně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti 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-(3-Chlor-5-trifluormethylfenyl)-4-propylpiperazin nikoliv podle vynálezu

Suspenze 1-(3-chlor-5-trifluormethylfenyl)piperazinu (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-bromopropanu (52 mg) v CH_3CN (5 ml). Směs byla promíchávána při teplotě 50 °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 nadpisu (85 mg). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 306 (M⁺, 25), 277 (bp), 234 (23, 206 (23), 179 (23).

Příklad 2: 4-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-butylpiperidin

Z výchozího 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidinu a 1-butylbromidu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsaným v Příkladu 1. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 319 (M⁺, 6), 278 (31), 277 (19), 276 (bp), 70 (30).

Příklad 3: 4-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin

5 Z výchozího 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidinu a 1-propyljodidu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v Příkladu 1. Teplota tání 218 až 220 °C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 305 (M⁺, 4), 278 (35), 277 (13), 276 (bp), 70 (40).

Příklad 4: 4-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-ethylpiperidin

10 Z výchozího 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidinu a jodethanu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v Příkladu 1. MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 291 (M⁺, 6), 278 (29), 277 (11), 276 (bp), 70 (50).

15 Příklad 5: cis-4-(3,4-Dichlorfenyl)-2,6-dimethyl-1-propylpiperazin (nikoliv podle vynálezu)

20 Z výchozího 4-brom-1,2-dichlorbenzenu a cis-2,6-dimethyl-1-propylpiperazinu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 5: teplota tání 225 °C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 301 (M⁺, 24), 271 (64), 112 (bp), 70 (47), 56 (33).

Příklad 6: 4-(4-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

25 Z výchozího 4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 287 (M⁺, 20), 259 (15), 258 (bp), 177 (17), 147 (21).

30 Příklad 7: 4-(3-Fluor-5-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

35 Z výchozího 4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 287 (M⁺, 27), 259 (14), 258 (bp), 177 (6), 146 (7).

Příklad 8: 4-(2-Chlor-5-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

40 Z výchozího 4-(2-chlor-5-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin-4-olu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 2: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 303 (M⁺, 18), 276 (32), 274 (bp), 177 (6), 128 (5).

Příklad 9: 4-(1-Propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-trifluormethylfenylamin

45 4-Pyridin-4-yl-2-trifluormethylfenylamin (270 mg) byl rozpuštěn v 1-jodpropanu (2 ml) a zahříván na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin. Poté byly těkavé látky odpařeny a reziduum bylo znovu rozpuštěno v absolutním ethanolu (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.
50 Ke směsi byl přidán 10% roztok Na₂CO₃ (20 ml). Vodná vrstva byla extrahována pomocí CH₂Cl₂ a zkombinované organické vrstvy byly vysušeny (MgSO₄), zfiltrány 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-trifluormethylfenylaminu (200 mg). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV)
55 284 (M⁺, 53), 255 (bp), 144 (40), 127 (39). R_f 0,28 (MeOH)

Příklad 10: 2,4-Difluor-N,N-dimethyl-5-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzensulfonamid

5 Z výchozího 2,4-difluor-N,N-dimethyl-5-pyridin-4-ylbenzensulfonamidu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v příkladu 9: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 344 (M⁺, 22), 316 (18), 315 (bp), 207 (10), 164 (9). R_f 0,27 (MeOH)

10 Příklad 11: 4-(3-Methansulfonyl-4-methoxyfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Z výchozího 4-(3-methansulfonyl-4-methoxyfenyl)pyridinu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v příkladu 9: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 309 (M⁺, 31), 281 (12), 280 (bp), 128 (20), 115 (30).

15

Příklad 12: 2-Fluor-5-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzonitril

20 Při použití 2-fluor-5-pyridin-4-ylbenzonitrilu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v Příkladu 9: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 244 (M⁺, 24), 217 (16), 216 (bp), 158 (11), 134 (10).

25 Příklad 13: 4-(4-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin

Z výchozího 4-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 3: Teplota tání 195 až 197 °C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 289 (M⁺, 4), 261 (15), 260 (bp), 177 (7), 70 (13).

30

Příklad 14: 4-(3-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin

35 Z výchozího 4-(3-fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 3: Teplota tání 215 °C (HCl), MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 289 (M⁺, 4), 261 (15), 260 (bp), 177 (7), 70 (11).

Příklad 15: 4-(2-Chlor-5-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin

40 Z výchozího 4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 3: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 305 (M⁺, 4), 290 (3), 278 (32), 277 (15), 276 (bp).

45 Příklad 16: 4-(1-Propylpiperidin-4-yl)-2-trifluormethylfenylfenylamin

Z výchozího 4-(1-propylpiperidin-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-trifluormethylfenylfenylaminu byla sloučenina uvedená v nadpisu získána postupem popsáním v preparaci 3: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 286 (M⁺, 2), 257 (17), 98 (10), 96 (8), 70 (bp), R_f = 0,28 (MeOH).

50

Příklad 17: 2,4-Difluor-N,N-dimethyl-5-(1-propylpiperidin-4-yl)benzensulfonamid

Z výchozího 2,4-difluor-N,N-dimethyl-5-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzen-sulfonamidu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsaným v preparaci 3:
 5 MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 346 (M⁺, 2), 318 (19), 317 (bp), 209 (10), 70 (13).

Příklad 18: 4-(3-Methansulfonyl-4-methoxyfenyl)-1-propylpiperidin

10 Z výchozího 4-(3-methansulfonyl-4-methoxyfenyl)-1-propylpiperidinu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsaným v preparaci 3: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV) 311 (M⁺, 6), 283 (17), 282 (bp), 280 (11), 70 (22), R_f = 0,3 (MeOH).

15 Příklad 19: 2-Fluor-5-(1-propylpiperidin-4-yl)benzonitril

Z výchozího 2-fluor-5-(1-propyltetrahydropiperidin-4-yl)benzonitrilu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsaným v preparaci 3: MS m/z (relativní intenzita, 70 eV)
 20 246 (M⁺, 6), 217 (bp), 174 (5), 146 (6), 134 (7).

Syntézy meziproduktů používaných ve výše uvedených příkladech jsou uvedeny v následujících preparacích.

25 Preparace 1: 1-Benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-ol

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

Ke směsi Mg (470 mg) v suchém diethyletheru byl pod proudem dusíku (g) po kapkách přidán
 30 při pokojové teplotě roztok 5-brom-2-chlorbenzotrifluoridu (5 g, 19,2 mmol) v suchém diethyletheru (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 diethyletheru (30 ml). Zkombinovaná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny a reakce byla nakonec potlačena nasyceným roztokem chloridu amonného (40 ml). Směs byla několikrát
 35 extrahována pomocí EtOAc a zkombinované organické fáze byly vysušeny (MgSO₄), zfiltrovány 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 nadpisu (1,6 g, 64%). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 369 (M⁺, 23), 278 (15), 91 (bp), 65 (16), 56 (21).

40

Preparace 2: 1-Benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

1-Benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-ol (1,5 g) byl rozpuštěn v kyselině tri-fluoroctové (35 ml) a zahříván pod zpětným chlazením po dobu 24 hodin a poté byl přidán
 45 CH₂Cl₂ (200 ml). Fáze byly separovány a poté byla organická fáze promyta dvěmi porcemi 10% Na₂CO₃, vysušena (MgSO₄), 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).

50

Preparace 3: 1-Benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin

1-Benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (1,45 g) byl rozpuštěn v methanolu (40 ml). Byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml) a 50 mg
 55 Pd/C. Výsledná směs byla hydrogenována v atmosféře vodíku (276 kPa) 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 nadpisu (1,2 g). MS m/z (relativní intenzita, 70 eV), 353 (M^+ , 16), 262 (20), 91 (bp), 65 (18), 56 (14).

5

Preparace 4: 4-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin

Roztok 1-benzyl-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidinu (1,1 g) v 1,2 dichlorethanu (50 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C. Poté byl po kapkách přidán při teplotě 0 °C α -chlorethylchlorformát (1,5 g) rozpuštěný v 1,2 dichlorethanu (30 ml). Výsledná směs byla poté zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 dnů. Těkkavé látky byly odpařeny ve vakuu a reziduum bylo rozmělněno s methanolem. Směs byla zahřívána pod zpětným chlazením po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku sloučeniny uvedené v nadpisu 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).

15

Preparace 5: 1-(3-Methansulfonyl-4-methoxyfenyl)piperazin

Směs 4-brom-2-methansulfonyl-1-methoxybenzen (0,65 g), piperazinu (0,43 g), terc-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 až 50 ml) a promyta solným roztokem (15 až 20 ml). Organická vrstva byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Hrubý materiál byl purifikován chromatograficky na silikagelu za použití CH_2Cl_2 :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).

25

Preparace 6: 4-(4-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin-2-ol.

30

Z výchozího 4-brom-1-fluor-2-trifluormethylbenzen a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsaným v preparaci 1. MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 305 (M^+ , 5), 276 (bp), 258 (50), 191 (13), 185 (33).

35

Preparace 7: 4-(3-Fluor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin-2-ol.

Z výchozího 1-brom-3-fluor-2-trifluormethylbenzen a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsaným v preparaci 1. MS m/z (relativní intenzita 70 eV) 305 (M^+ , 6), 276 (bp), 258 (34), 358 (34), 185 (14).

40

Preparace 8: 2,4-Difluor-N,N-dimethyl-5-pyridin-4-yl-benzensulfonamid

5-Brom-2,4-difluor-N,N-dimethylbenzensulfonamid (400 mg) a 4-pyridinboronová kyselina (165 mg) byly rozpuštěny v toluenu (5 ml) a absolutním ethanolu (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).

50

Preparace 9: 4-Pyridin-4-yl-2-trifluormethylfenylamin

Z výchozího 4-brom-2-trifluormethylfenylalaninu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsáným v preparaci 8. MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 238 (M⁺, 52), 218 (44), 191 (27), 75 (41), 51 (bp).

Preparace 10: 4-(3-Methansulfonyl-4-methoxyfenyl)pyridin

Z výchozího 4-brom-2-methansulfonyl-1-methoxybenzenu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsáným v preparaci 8. MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 263 (M⁺, bp), 182 (36), 169 (18), 154 (32), 127 (18).

Preparace 11: 4-(2-Chlor-5-trifluormethylfenyl-1-propyl)piperidin-4-ol

Z výchozího 4-chlor-3-jodbenzotrifluoridu a 1-propyl-4-piperidonu byla získána sloučenina uvedená v nadpisu postupem popsáným v preparaci 1. MS m/z (relativní intenzita 70 eV)) 321 (M⁺, 8), 294 (38), 2121 (bp), 274 (52), 56 (35).

K hodnocení 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 Electronics, 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 předléčení d-amfetaminem v dávce 1,5 mg/kg s.c. 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-dihydroxyfenylactová kyselina (DOPAC), kyselina homovanilová (HVA), 3-methoxytyramin (3-MT), serotonin (5-HT), 5-hydroxyindolactová 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., 1996, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 334: 234 až 245 a v referencích zde citovaných.

In vivo test: Farmakokinetika u potkana

5

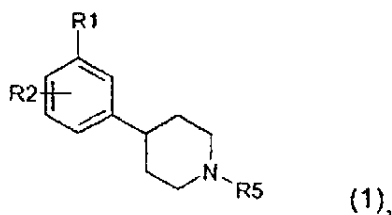
Byly provedeny experimenty k určení perorální dostupnosti (F) a plazmatického poločasu ($t_{1/2}$) testovaných sloučenin tohoto vynálezu. První den byl potkanům implantován jeden katétr do jugulární žíly a jeden katétr do karotické tepny pod anestézií ketaminem. Třetí den byla injikována testovaná sloučenina buďto perorálně, nebo katétre 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 zamrazena. Následně byly pomocí plynové chromatografie–hmotové spektrometrie (Hewlett–Packard 5972 MSD) určeny koncentrace testované sloučeniny v každém vzorku. Vzorky plazmy odebrané potkanům kmene Sprague–Dawley (0,5 ml) byly naředěny vodou (0,5 ml) bylo přidáno 30 pmol (50 μ l) ((–)-S-3-(3-ethylsulfonylphenyl)-N-n-propylpiperidinu jako vnitřní standard. Hodnota pH byla upravena na 11,0 přidáním 25 μ l nasyceného Na_2CO_3 . Po promíchání byly vzorky extrahovány 4 ml dichlormethanu 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 μ l toluenu pro analýzu pomocí GC–MS. Byla připravena standardní křivka v rozmezí 1 až 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 μ l 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.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina obecného vzorce I



kde

35

R_1 je vybrán ze souboru sestávajícího z CF_3 , OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , COCF_3 , COCH_3 , COCH_2CH_3 , $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, CN , NO_2 , F , Cl , Br a I , kde R_7 je definován níže;

R_2 je vybrán ze souboru sestávajícího z F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , CH_3 , OH a NH_2 ;

40

R_5 je vybrán ze souboru sestávajícího z C_1 – C_4 alkylu, allylu, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, 3,3,3-trifluorpropylu a 4,4,4-trifluorbutylu;

R_7 je vybrán ze souboru sestávajícího z C_1 – C_3 alkylu, CF_3 , NH_2 a $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

45

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1 obecného vzorce 1, kde R_1 je SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, CN, nebo CF_3 .
- 5 3. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce 1, kde R_2 je CH_3 , F nebo Cl.
- 10 4. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 obecného vzorce 1, kde R_5 je vybrán ze souboru sestávajícího z n-propylu a ethylu.
- 15 5. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 obecného vzorce 1, kde R_1 je CF_3 , R_2 je Cl a R_5 je n-propyl.
- 20 6. Substituovaná (4-fenyl-N-alkyl)piperidinová sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kterou je 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-propylpiperidin.
- 25 7. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje substituovanou (4-fenyl-N-alkyl)piperidinovou sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 a jeden nebo více farmaceuticky vhodných nosičů.
8. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení onemocnění zvoleného z iatrogenního a neiatrogenního parkinsonismu, dyskinesí, dystonií a Tourettovy choroby.
- 25 9. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení Parkinsonovy choroby.
- 30 10. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení stavu zvoleného z iatrogeních a neiatrogeních psychóz a halucinóz.
- 35 11. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, kde stav je zvolen ze schizofrenie a schizofreniformních poruch.
12. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch nálady a úzkostných poruch.
13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, kde stav je zvolen z maniodepresivní choroby, deprese a obsedantně kompulzivní choroby.
- 40 14. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch pozornosti, autistických poruch a kognitivních dysfunkcí.
15. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení Huntingtonovy choroby.
- 45 16. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení poruch spánku.
17. Farmaceutická kompozice podle nároku 7 pro použití pro léčení látkově podmíněných onemocnění.
- 50 18. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 7 až 17, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě pro perorální podávání.
19. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablet.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že je ve formě kapslí.
- 5 21. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 7 až 17, **vyznačující se tím**, že je ve formě pro injekční podávání.
- 10 22. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení onemocnění zvoleného z iatrogenního a neiatrogenního parkinsonismu, dyskinesii, dystonií a Tourettovy choroby.
- 15 23. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení Parkinsonovy choroby.
- 20 24. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení stavu zvoleného z iatrogenních a neiatrogenních psychóz a halucinóz.
- 25 25. Použití podle nároku 24, kde stav je zvolen ze schizofrenie a schizofreniformních poruch.
26. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch nálady a úzkostných poruch.
27. Použití podle nároku 26, kde stav je zvolen z maniodepresivní choroby, deprese a obsedantně kompulzivní choroby.
- 30 28. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z poruch pozornosti, autistických poruch a kognitivních dysfunkcí.
- 35 29. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení poruch spánku.
- 40 30. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení Huntingtonovy choroby.
- 45 31. Použití substituované (4-fenyl-N-alkyl)piperidinové sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutické kompozice pro léčení látkově podmíněných onemocnění.