



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040276 A2

HR P20040276 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/138
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445
A 61 K 31/535
A 61 K 31/55
A 61 K 31/48
A 61 P 25/00

(21) Broj prijave u HR: P20040276A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 19.03.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/50015
Datum podnošenja međunarodne prijave 11.02.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/068207
Datum međunarodne objave 21.08.2003.

(31) Broj prve prijave: 02076344.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 14.02.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave: Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. Van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
(72) Izumitelji: Juliana, B. Bronzova, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Roelof, W. Feenstra, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Jeffrey, C. Glennon, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Andrew, C. McCreary, C.J. Van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Jan Van Randen, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Eric Ronken, C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
Guustaaf J.M. Van Scharrenburg, C.J. Van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, NL
(74) Punomoćnik: PRODUCTA d.o.o., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **PARCIJALNI DOPAMIN-D₂ RECEPTORSKI AGONISTI SA SEROTONINSKOM I/ILI NORADRENALONSKOM INHIBICIJSKOM AKTIVNOŠĆU**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na upotrebu spoja ili kombinacije spojeva koji imaju djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i serotoninsku i/ili noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost, za pripravljanje farmaceutskih pripravaka za tretiranje psihijatrijskih i/ili neuroloških poremećaja uzrokovanih poremećajem glavnih monoaminergijskih (dopamin, serotonin i/ili noradrenalin) sustava ili onih koji mogu biti tretirani manipulacijom ovih sustava.

HR P20040276 A2

OPIS IZUMA

Izum se odnosi na korištenje spoja ili kombinacije spojeva koji imaju parcijalnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i serotonin i/ili noradrenalin povratnu inhibicijsku aktivnost, za pripremu farmaceutskih pripravaka za tretiranje psihijatrijskih i/ili neuroloških poremećaja glavnih monoaminergijskih (dopamin, serotonin i/ili noradrenalin) sustava, ili onih koji se mogu tretirati manipulacijom ovih sustava, navedeni poremećaji odabrani iz grupe koja se sastoji od: shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja; poremećaja raspoloženja poput *bipolar I* poremećaja, *bipolar II* poremećaja i unipolarnih depresivnih poremećaja poput manjih depresija; tjeskobnih poremećaja uključujući, sezonske poremećaje, postnatalnu depresiju, distimiju i jaku depresiju; tjeskobni poremećaji uključujući panične poremećaje (sa ili bez agorafobije), socijalne fobije, opsesivne kompulzivne poremećaje (OCD, sa ili bez komorbidnih kroničnih tikova ili shizotipičnih poremećaja), posttraumatske stresne poremećaje i opće tjeskobne poremećaje (GAD); poremećaja vezanih za tvari, uključujući poremećaje uzimanja tvari (poput ovisnosti i zloupotrebe) i poremećaji uzrokovani uzimanjem tvari (kao ustezanje od uzimanja tvari); prožimajućih razvojnih poremećaja uključujući autističke poremećaje i Rett-ov poremećaj; nedostatak pozornosti i ometajući poremećaji ponašanja kao što je hiperaktivni poremećaj pozornosti (ADHD); poremećaji kontrole impulzivnosti kao što je patološko kockanje; poremećaja jedenja poput *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*; tikovskih poremećaja poput Tourette-ovog poremećaja; sindrom nemirnih nogu; poremećaja karakteriziranih nesparivanjem spoznavanja, memorijski i/ili ko-morbidni psihijatrijski poremećaji i neurorehabilitacija (posttraumatske lezije mozga).

Dopaminski neuroni, posebno oni iz nigrostriatalnih puteva, su uključeni u fino podešavanje kontrole kretanja. Degeneracija tih puteva može dovesti do neuroloških poremećaja. Međutim, dopamin u mozgu je također i dio limbičnog sustava, uključujući limbični korteks, *amygdala*, *nucleus accumbens*, septum, olfaktivne tuberkule i frontalni korteks. Zbog toga su poremećaji u ovim sustavima vezani sa smetnjama percepcije i napose emocionalnog ponašanja.

Serotoninske i noradrenalinske projekcije reguliraju mnoga afektivna stanja i ponašanja koja su poremećena u psihijatrijskim poremećajima. Serotoninski i noradrenalinski povratni inhibitori kao i spojevi koji imaju oba navedena svojstva, su u širokoj uporabi u tretiranju depresijskih i tjeskobnih poremećaja.

Nasuprot korištenju potpunih dopamin-D₂ receptorskih agonista ili antagonista, korištenje djelomičnih dopamin-D₂ receptorskih agonista nudi dinamički lijek koji se samopodešava u svakom trenutku endogenom stanju pacijenta.

Zbog toga omogućuje poželjnu elastičnu modulaciju dopaminskog sustava i izbjegavanje mnogih suprotnih učinaka uzrokovanih bilo liječenjem s potpunim dopamin-D₂ receptorskim agonistima poput bromocriptina (halucinacije, mučnina, povraćanje, diskinezija, ortostatička hipotenzija, uspavanost) ili liječenjem s potpunim dopamin-D₂ receptorskim antagonistima kao haloperdol (emocionalna tupost, disforija, tardivna diskinezija).

Zbog ovih mnogih suprotnih učinaka, potpuni agonisti i antagonisti su našli vrlo ograničenu primjenu u terapiji depresijskih i tjeskobnih poremećaja.

Djelomični dopamin-D₂ receptorski agonisti ne pokazuju samo elastičnu modulaciju i poželjan profil popratnih učinaka, već imaju i izražen anksiolitički profil u mjeroдавnim životinjskim modelima (*Drugs of the future 2001, 26(2): 128-132*). Noradrenalinski i/ili serotoninski povratni inhibitori imaju izraženiji antidepresijski profil.

Upravo je otkriveno da, kada su obje aktivnosti kombinirane u jednom farmaceutskom pripravku, takvi pripravci dopuštaju potpuni tretman svih simptoma bolesti (npr. Pozitivni i negativni simptomi shizofrenije), i posebno su korisni u tretmanu psihijatrijskih poremećaja koji uključuju hipo-, hiper- ili fluktuirajuću aktivnost dopaminskog sustava. Takvi pripravci se također mogu koristiti za tretiranje pacijenata koji pate od manija, tjeskobe ili depresije u kombinaciji sa psihotičnim epizodama.

Djelomični dopamin-D₂ receptorski agonisti, prema prisutnom izumu, su spojevi koji - kad su testirani u koncentracijama područja odziva - postižu bar 20% ali ne više od 60% aktivacije u funkcionalnom cAMP uzorku stanica (kako je niže opisano) čak i u vrlo visokim koncentracijama kao stoje 100 puta EC₅₀-vrijednost spoja. Spojevi koji daju manje od 20% ili više od 60% aktivacije u ovom funkcionalnom dopamin-D₂ receptorskom uzorku se smatraju potpunim antagonistima i agonistima, istim redom, i skloni su tome da uzrokuju suprotne učinke povezane s dopamin-D₂ receptorskim antagonistima i agonistima. Djelomični dopamin-D₂ receptorski agonisti će se ponašati kao agonisti u slučajevima kad je endogeni sinaptički ton dopamina nizak, ili u prisutnosti potpunog dopamin-D₂ receptorskog antagonista, a ponašat će se kao antagonisti slučajevima kad je endogeni sinaptički ton dopamina visok, ili u prisutnosti potpunog dopamin-D₂ receptorskog agonista. Ovo je ilustrirano na slici 1, u grafičkom prikazu hipotetičkog odnosa između promjenjivih razina endogenog agonista (npr. dopamin) u odsutnosti i prisutnosti djelomičnog agonista se vidi da je prije svega izvršen utjecaj na amplitudu, osiguravajući povišen ton pri niskim koncentracijama dopamina u okolini, i limitirajuće vršne efekte pri visokim razinama.

Kao potpuni agonisti, djelomični dopamin-D₂ receptorski agonisti su općenito aktivni u senzibiliziranim sustavima. Oni induciraju kontralateralno okretanje u štakorima sa unilateralnim 6-hidroksi-dopamin (6-OHDA) lezijama u *substantia nigra pars compacta*. Kod MPTP-tretiranih običnih marmozeta stvaraju snažan i dugotrajan obrat motoričkih simptoma (*Drugs of the future 2001, 26(2): 128-132*). Nasuprot potpunim agonistima, djelomični dopamin-D₂ agonisti su značajno manje aktivni u nesenzibiliziranim sustavima: jedva da okreću nedostatak kretanja kod štakora uzrokovanog reserpinom.

Sad je otkriveno da spojevi koji imaju parcijalnu dopamin-D₂ aktivnost i serotonin i/ili noradrenalin povratnu inhibicijsku aktivnost u jednoj molekuli, ili farmaceutski pripravci koji se sastoje od kombinacija spojeva koji imaju parcijalnu dopamin-D₂ aktivnost i serotonin i/ili noradrenalin povratnu inhibicijsku aktivnost, simultano pokazuju sve tri (odnosno dvije) aktivnosti *in vivo*, kako je demonstrirano eksperimentima mikrodijalize.

Za tretman CNS poremećaja koji uključuju pretjeranu aktivnost dopaminskog sustava, preporučan je farmaceutski pripravak koji kombinira djelomičnu dopamin-D₂ agonističku aktivnost s niskom intrinzičkom funkcionalnom aktivnošću, sa serotonin i/ili noradrenalin povratnom inhibicijskom aktivnošću. U slučaju poremećaja koji uključuje manjak dopamina, farmaceutski pripravak koji kombinira djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost s visokom intrinzičkom funkcionalnom aktivnošću, sa serotonin i/ili noradrenalin povratnom inhibicijskom aktivnošću, pozivajući se na izum, ima značajne prednosti.

Iznenadujuće, sad je otkriveno da su farmaceutski pripravci koji se sastoje od jednog ili više spojeva koji spajaju intrinzičku funkcionalnu dopaminsku aktivnost od bar 20% i najviše 60% u kombinaciji sa serotonin i/ili noradrenalin povratnom aktivnošću, korisni za tretiranje svih psihijatrijskih poremećaja koji zahtijevaju dinamičko podčavanje dopaminskog sustava.

Poremećaji karakterizirani dinamičkom fluktuacijom dopaminskih neurotransmisija poput bipolarnе depresije i ovisnosti, posebno će imati koristi od elastične prilagodbe dopaminskog sustava pomoću djelomičnih dopamin-D₂ receptorskih agonista u farmaceutskom pripravku. Spajanje ove «dopamin neurotransmisijske stabilizacijske» aktivnosti sa serotonin i/ili noradrenalin povratnom inhibicijskom aktivnošću, poboljšat će antidepresivsku i anksiolitičku učinkovitost.

U zaključku, prisutni izum pokazuje da široka učinkovitost farmaceutskih pripravaka koji spajaju djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost sa serotoninom i/ili noradrenalinom povratnom inhibicijskom aktivnošću u životinjskim modelima predviđena za antipsihotičku, antidepresivsku i anksiolitičku aktivnost, jasno ističe upotrebljivost dinamičke modulacije dopaminskih neurotransmisija u kombinaciji s antidepresivskim djelovanjem 5-HT i/ili NA inhibicijske aktivnosti za tretiranje mnogih ko-morbidnih psihijatrijskih poremećaja.

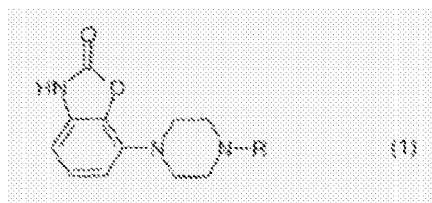
Primjeri

Kombinacije spojeva koji se prema izumu mogu koristiti, su pripravci koji sadržavaju *općenito*:

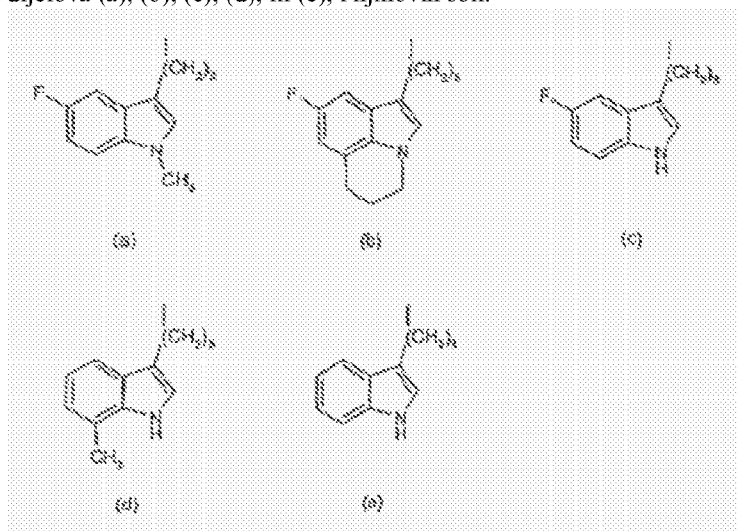
- (1) djelomični dopamin-D₂ agonist (prethodno definiran), specifični 5-HT povratni inhibitor i/ili specifični noradrenalinški povratni inhibitor.
- (2) djelomični dopamin-D₂ agonist i spoj koji ima i 5-HT i noradrenalinšku povratnu inhibicijsku aktivnost.
- (3) djelomični dopamin-D₂ agonist koji je ujedno i specifični 5-HT povratni inhibitor i specifični noradrenalinški povratni inhibitor.
- (4) djelomični dopamin-D₂ koji je ujedno i specifični noradrenalinški povratni inhibitor i specifični 5-HT povratni inhibitor.

Specifični primjeri spojeva koji se mogu koristiti u kombiniranim pripravcima prema izumu su (no ne i ograničeni time) specifični serotoninški povratni inhibitori (SSRI): *alaproclamide, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, litoxetine, nefazodone, paroxetine, sertraline, trazodone* i *zimidine*; specifični noradrenalinški povratni inhibitori (SNRI): *amoxapine, desipramine, maprotiline, mazindol, nisoxetine, nomifensine, nortriptiline, protriptiline, reboxetine* i *tomoxetine*; spojevi s kombiniranom serotoninom i noradrenalinom povratnom inhibicijskom aktivnošću: *chlorimipramine, duloxetine, imipramine, indatraline, milnacipran, S-33005, sibutramine* i *venlafaxine*; i djelomični dopamin D₂ agonisti: *BP 897, dihydroergocristine, dihydroergotamine, preclamol ((S)-(-)-3PPP), terguride, bifeprunox*, i *SLV 308* (struktura (1) iz primjera, pri čemu je R=CH₃).

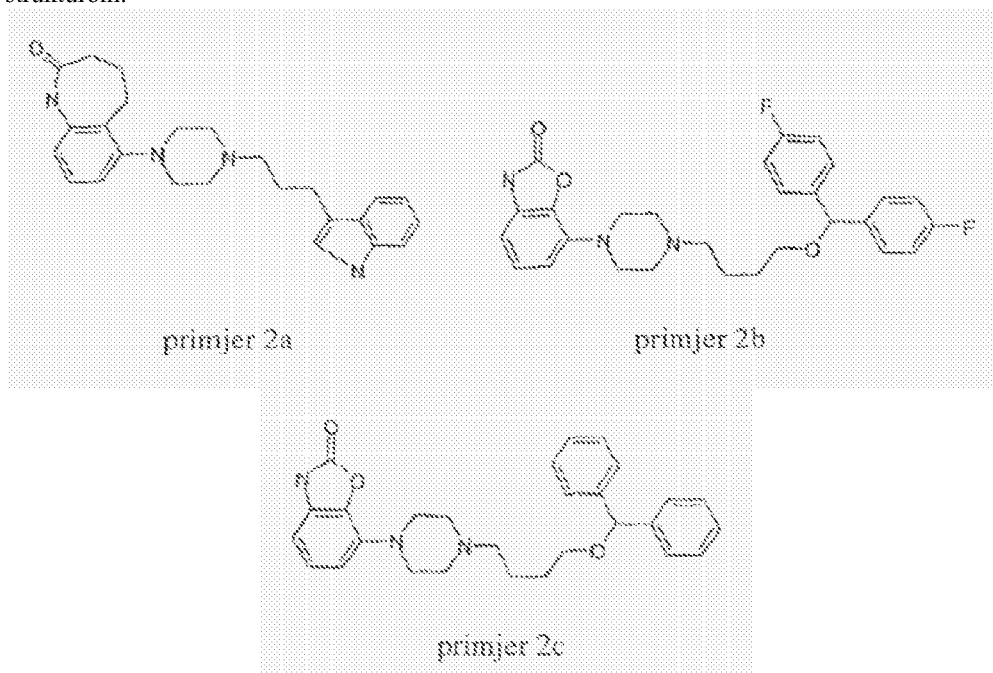
Pojedinačni spojevi koji se mogu koristiti prema izumu su spojevi koji su ujedno djelomični dopamin-D² agonisti i specifični 5-HT povratni inhibitori, na primjer fenilpiperazinski derivati s formulom (1);



pri čemu se R sastoji od dijelova (a), (b), (c), (d), ili (e), i njihovih soli.



- 5 Pojedinačni spojevi koji se mogu koristiti prema izumu su nadalje spojevi koji imaju sve tri aktivnosti: djelomični dopamin-D₂ agonizam, 5-HT povratnu inhibiciju i NA povratnu inhibiciju, na primjer fenilpiperazinski derivati sa niže navedenom strukturom:



- 10 Farmakološki prihvatljive kiseline s kojima spojevi iz izuma mogu formirati pogodne soli dobivene adicijom kiselina su na primjer klorovodična kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina, dušična kiselina, i organske kiseline kao što su limunska kiselina, fumarinska kiselina, maleinska kiselina, tartarna kiselina, octena kiselina, benzojeva kiselina, p-toluen sulfonska kiselina, metansulfonska kiselina i naftalensulfonska kiselina.

- 15 Spojevi su njihove soli dobivene adicijom kiselina koje mogu biti prevedene u oblik prigodan za rukovanje u smislu prikladnog procesa koji koristi pomoćne tvari kao što su tekući i čvrsti materijali nositelji.

Primjeri 1a-1e i 2a-2c mogu biti pripremljeni kako je opisano u WO 00EP08190.

Farmakološki testovi

Funkcionalna aktivnost *in vitro* na dopamin- D_2 receptorima, uključujući intrinzičku aktivnost (ϵ) spojeva koji se mogu koristiti prema izumu kao i mjerodavnih referentnih spojeva je mjerena preko njihove sposobnosti da inhibiraju forskolin induciranu [3 H]-cAMP akumulaciju. Serotoninska i noradrenalinska povartna inhibicijska aktivnost je mjerena u sinaptosomima mozga štakora. Pravila su opisana niže, a dobiveni rezultati su predstavljeni u tablici 1.

Inhibicija forskolin-inducirane [3 H]-cAMP akumulacije

Ljudski dopamin $D_{2,L}$ receptori su klonirani u fibroplastnoj ćelijskoj liniji CHO-K1 ćelije a nabavljeni su od Dr. Grandy-ja, Vollum Institute, Portland, Oregon, USA. CHO stanice su uzgojene na Eagle mediju izmjenjenom prema Dulbecco-u (DMEM) za kulture, u koji je dodano 10% termo-inaktiviranog seruma iz lista fetusa, 2 mM glutamina, 1mM piruvata, 5000 jedinica/ml penicilina, 5000 μ g/ml streptomocina, i 200 μ g/ml pri 37°C u 93% zraka/7% CO_2 . Za inkubaciju s testnim spojevima, korištene su konfluentne kulture uzgojene na 24 ploče s jamicama. Svaki uvjet ili sadržaj je uobičajeno testiran u kvadruplikatu.

Ćelije su napunjene s 1 μ Ci [3 H]-adenina u 0.5 ml medij/jamica. Nakon 2 sata, kulture su isprane s 0.5 ml PBS-a koji je sadržavao 1 nM inhibitora fosfodiesteraze izobutilmetilksantina (IBMX) i inkubirane 20 min s 0.5 ml PBS koji je sadržavao 1 ml IBMX i forskolina sa ili bez testnog spoja. Nakon aspiracije, reakcija je zaustavljena s 1 ml trikloroctene kiseline 5% (w/v), [3 H]-ATP i [3 H]-cAMP formirani u ćelijskom ekstraktu su uzorkovani kako je opisano u *Solomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly selective adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 58:541-548* i *Weiss S, Sebben M, Bockaert JJ, 1985, Corticotropinpeptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 45:869-874*. 0.8 ml ekstrakta je prošlo kroz Dowex (50WX-4 200-400 mesh), i kolone s aluminijevim oksidom, i eluirano s vodom i 0.1M imidazolom (pH=7.5). Eluati su miješani s 7ml insta-gela a radioaktivnost je mjerena s tekućinskim scintilacijskim brojačem. Konverzija [3 H]-ATP u [3 H]-cAMP je izražena kao odnos u postocima radioaktivnosti u cAMP frakciji u odnosu na kombiniranu radioaktivnost u cAMP i ATP frakcijama, a bazalna aktivnost je oduzeta zbog korekcije na spontanu aktivnost. Referentni i testni spojevi su svi dobiveni kao 10mM temeljne otopine u 100% DMSO, i razrijeđene u PBS/IBMX na konačne koncentracije. Koncentracije spojeva koje su korištene su se tipično kretale u rasponu od 10^{-10} M do 10^{-5} M. Od kvadruplikata podataka uzeta je srednja vrijednost kao procjena za lijekom inducirane, receptorski posredovane efekte, na specifičnim sekundarnim glasičkim akumulacijama, izražena u postocima kontrolnih vrijednosti (forskolin-stimulirana cAMP akumulacija, umanjena za bazalnu aktivnost). Koristeći program za ugađanje krivulja INPLOT ili Excell-ov ugrađeni XL-Fit, nacrtane su srednje vrijednosti nasuprot koncentraciji lijeka (u molima), te je konstruirana sigmoidna krivulja (četripametarska logistička krivulja). Maksimalna forskolin-inducirana stimulirana konverzija je uzeta kao maksimalna vrijednost, a maksimalna inhibicija (obično pri koncentracijama lijeka 10^{-6} M ili 10^{-5} M) kao minimalna vrijednost te su ove vrijednosti popravljene tijekom procesa ugađanja. Prema tome, koncentracije spoja, koje uzrokuju 50% maksimalne dobivene inhibicije forskolin-inducirane cAMP akumulacije (EC_{50}), su osrednjene tijekom nekoliko eksperimenata i predstavljene kao srednja $pEC_{50} \pm SEM$ na grafovima i u tablicama. Antagonistički potencijal je procijenjen pomoću suinkubirajućih ćelija sa fiksnom koncentracijom agonista i specifičnom koncentracijom antagonista. Procedure za ugađanje krivulja su identične onima korištenima za procjenu EC_{50} vrijednosti. Prema tome je IC_{50} vrijednosti, tj. takva koncentracija koja je u mogućnosti postići 50% maksimalnog antagonizma koji se može postići s ovim spojem. IC_{50} vrijednosti su korigirane pomoću Cheng-Prussoff jednadžbe, koja je korigirala s obzirom na koncentraciju agonista i EC_{50} vrijednosti dobivenih u istom eksperimentu. Prema tome je, $K_b = IC_{50} / (1 + [agonist]/EC_{50}, agonist)$.

Odgovarajuća pA_2 vrijednost je $-\log(K_b)$. Ugađanje krivulje koncentracija-odziv dopušta procjenu pEC_{50} vrijednosti i maksimalno ostvarivog učinka (intrinzičke aktivnosti ili učinkovitosti (ϵ)). Potpuni receptorski agonist ima $\epsilon=1$, potpuni receptorski antagonist ima $\epsilon=0$, a djelomični receptorski agonist ima vrijednosti intrinzičke aktivnosti između ove dvije. Zbog toga je odabir spojeva djelomičnih dopamin- D_2 receptorskih agonista sasvim ovisan o odnosu koncentracija-odziv kako je izmjereno cAMP akumulacijom u CHO- $D_{2,L}$ ćelijama i ocjenom vrijednosti ϵ , u željenom opsegu između 0.20 i 0.60.

Nekoliko spojeva se pokazalo da samo djelomično inhibiraju formiranje cAMP, npr. *teraguride*, *predamol ((S)-3-PPP)* i *SLV308*. Ovi su spojevi testirani pri CHO ćelijama, čvrsto izražavajući ljudske dopamin- D_2 receptore na koncentracijski ovisan način i niti jedan od ovih spojeva nije bio u mogućnosti prigušiti cAMP formiranje za više od 60% u usporedbi s *quinpirole* (100%). Prema tome, ovi su spojevi identificirani kao djelomični agonisti. To da je SLV308 uistinu parcijalni agonist, otkriveno je primjenjujući SLV308 na dopaminske receptore ili u prisutnosti potpunog agonista *quinpirol-a*. Prema tome, budući da je SLV308 sposoban inducirati učinke (inhibicija cAMP formiranja), također može blokirati akcije potpunog agonista na koncentracijski ovisan način (pEC_{50} 8.0; pA_2 8.4). Na slici 2 su prikazani učinci SLV308 i ostalih referentnih spojeva na ljudske dopaminske receptore. Gornja tabla ilustrira agonistička svojstva spojeva: prema tome *quinpirole* i *lilipexole* su potpuni agonisti, dok su SLV308 i *terguride* djelomični agonisti. Donja tabla ilustrira antagonistički učinak nasuprot referentnom agonistu *quinpirole-u*. Prema tome, budući da je haloperidol potpuni agonist na D_2 receptorima, i SLV308 i *terguride* su otkriveni kao «djelomični agonisti», koji blokiraju samo polovicu maksimalnog biološkog učinka. Agonizam i antagonizam su u ravnoteži.

***In vitro* funkcionalna inhibicija [³H]-serotoninskog povrata**

Muškim štakorima (Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g) je odrubljena glava, cerebralne hemisfere su brzo uklonjene te je pripravljena P2-sinaptosomska frakcija. Sinaptosomi su predinkubirani u odsutnosti ili prisutnosti testnog spoja kroz 15 min pri 37°C, u okruženju koje je sadržavalo inhibitor monoamin oksidaze pargilin (7μM). Potom su sinaptosomi izloženi [³H]-serotoninu (0.2 mM konačna koncentracija) kroz 10 min.

[³H]-serotoninski unos je zaustavljen filtracijom harvester-om a neugrađena radioaktivnost je uklonjena opsežnim programom ispiranja. Filtar-ploče sa sinaptosomima su dehidrirane a količina prisutnog [³H]-serotonina je određena pomoću tekućinskog scintilacijskog brojača s betapločom. Inhibicijski efekti na unos [³H]-serotoni na su izraženi kao pIC₅₀ vrijednost, stoje negativni logaritam koncentracije pri kojoj je postignuto pola maksimalne inhibicije radiooznačenog neurotransmiterskog unosa. pIC₅₀ vrijednosti date u tablici 2 su srednje vrijednosti 2-9 eksperimenata izvedenih u duplikatu. Testni spojevi, 10⁻² M otopljeni u DMSO, su razrijeđene u Krebs-Ringerovom puferu na testne koncentracije 10⁻⁸ do 10⁻⁵ M. Daljnji eksperimentalni detalji (kao npr. puferske smjese) su opisani u *J.T. Coyle i S.H. Snyder, 1969, Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain, stereospecificity in different areas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 170, 22 J-231.*

***In vitro* funkcionalna inhibicija [³H]-noradrenalskog povrata**

Muškim štakorima (Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g) je odrubljena glava, hipotalamus je brzo uklonjen te je pripravljena sirova sinaptosomska frakcija. Sinaptosomi su predinkubirani u odsutnosti ili prisutnosti testnog spoja kroz 10 min pri 37°C, u okruženju koje je sadržavalo inhibitor monoamin oksidaze pargilin (7μM). Potom su sinaptosomi izloženi [³H]-noradrenalinu (0.4 mM konačna koncentracija) kroz 15 min.

[³H]-noradrenalski unos je zaustavljen filtracijom harvester-om a neugrađena radioaktivnost je uklonjena opsežnim programom ispiranja. Filtar-ploče sa sinaptosomima su dehidrirane a količina prisutnog [³H]-noradrenalina je određena pomoću tekućinskog scintilacijskog brojača s betapločom. Inhibicijski efekti na unos [³H]-noradrenalina su izraženi kao pIC₅₀ vrijednost, što je negativni logaritam koncentracije pri kojoj je postignuto pola maksimalne inhibicije radiooznačenog neurotransmiterskog unosa. pIC₅₀ vrijednosti date u tablici 2 su srednje vrijednosti 2-9 eksperimenata izvedenih u duplikatu. Testni spojevi, 10⁻² M otopljeni u DMSO, su razrijeđene u Krebs Ringerovom puferu na testne koncentracije 10⁻⁸ do 10⁻⁵ M. Daljnji eksperimentalni detalji (kao npr. puferske smjese) su opisani u *J.T. Coyle i S.H. Snyder, 1969, Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain; stereospecificity in different areas, J. Pharmacol. Exp. Ther. J 70, 221-231.*

Tablica 1: *In vitro* funkcionalna aktivnost na kloniranim ljudskim dopamin D_{2,L} receptorima kako je mjereno akumulacijom radiooznačenog cAMP-a (snaga: pEC₅₀, intrinzička aktivnost ε) i *in vitro* funkcionalna aktivnost na serotoninskim i noradrenalinskim povratnim mjestima čistih spojeva i kombiniranih pripravaka.

Grupa spojeva	Spoj	cAMP akumul.		5-HT _{povrat}	NA _{povrat}
		pEC ₅₀ *	ε*	pIC ₅₀	pIC ₅₀
Potpuni dopamin D ₂ agonist	quinpirole	7.0	1,00	<5.0	<5.0
Potpuni dopamin D ₂ agonist	talipexole	7.4	1,00	<5.0	<5.0
Djelomični dopamin D ₂ agonist	terguride	9.4	0.38	<5.0	<5.0
Djelomični dopamin D ₂ agonist	preclamol	6.4	0.36	<5.0	5.3
Djelomični dopamin D ₂ agonist	bifepunox	7.8	0.20	4.8	4.6
Djelomični dopamin D ₂ agonist	SLV 308	7.5	0.55	<5.0	<5.0
Specifični 5-HT povratni inh.	fluvoxamine	<6.0	0.10	6.9	5.3
Specifični 5-HT povratni inh.	flouxetine			5.9	5.0
Specifični 5-HT povratni inh.	paroxetine	<6.0	0.36	7.4	<5.0
Specifični NA povratni inh.	DMI	<6.0	0.12	5.2	7.1
Specifični NA povratni inh.	reboxetine	<6.0	0.09	5.0	7.2
Miješani 5-HT/NA povratni inh.	milnacipran	< 6.0	0.21	6.6	5.5
Djelomični D ₂ agonist +SRI	primjer 1a	<6.0	0.27	6.9	<5.0
Djelomični D ₂ agonist +SRI	primjer 1b		0.27	<5.0	5.2
Djelomični D ₂ agonist +SRI	primjer 1c	6.8	0.53	7.6	<5.0
Djelomični D ₂ agonist +SRI	primjer 1d	>9.0	0.56	6.4	<5.0
Djelomični D ₂ agonist +SRI	primjer 1e	>9.0	0.60	6.6	<5.0
Djelom. D ₂ agonist +SRI+NRI	primjer 2a	6.0	0.24	6.3	5.3
Djelom. D ₂ agonist +SRI+NRI	primjer 2b	8.5	0.62	6.0	5.7
Djelom. D ₂ agonist +SRI+NRI	primjer 2c	8.8	0.79	5.1	5.4

5 *pEC₅₀: -log koncentracije pri kojoj je postignuto pola maksimalnog učinka za navedeni tijek,

*ε, je izražen kao udio potpunog agom'zma (ε=1), koji je postignut potpunim agonistom kao stoje *qinpirole*.

10 Mikrodijaliza dopušta uvid u promjene na neurotransmiterima i njihovim metabolitima u izvanstaničnom prostoru mozga u odvojenim područjima mozga kod budnih životinja u slobodnom kretanju. Izvanstanične razine neurotransmitera odražavaju neuronsku aktivnost (oslobađanje neurotransmitera) u tim dijelovima mozga i na njih se može utjecati selektivnim receptorskim agonistima i antagonistima, povratnim inhibitorima, itd. *In vivo* učinci (smjese) spojeva iz izuma na razine serotonina i noradrenalina određivani su mikrodijalizom prema niže navedenom pravilniku:

15 Mjerenje dopamina i serotonina mikrodijalizom *in vivo*

20 **Operacijski zahvat.** Muški «wistar» štakori, težine 280-300g, anestetizirani su halotanskom narkozom (1.5% halotana u NO₂/O₂ 2:1). Antibakterijski agensi i analgetici primjenjeni su prije (*Baytni* (150 μl/štakor i.m.)) i poslije (*Temgesic* (0.005-0.01 mg/kg i.m. ne razrijeđen/štakor) operacijskog zahvata. Slijedeći smještaj u stereotaktičkom okviru, lubanja je otvorena te je izbušen otvor od 1mm kroz kost iznad nucleus accumbens-a (koordinate od intrauralne točke (mm): anterior-posterior +10,5, mediolateralno -2.5 i dorzoventralno -6.5 pri kutu od 8° (od dura)) kod onih životinja kod kojih je bilo potrebno određivanje dijalizijskih razina dopamina i serotonina. Kod ostalih životinja, lubanja je otvorena i probušena rupa od 1 mm kroz kost iznad prefrontalnog korteksa (koordinate od *bregme* (mm): Anterior-posterior +3,2, mediolateralno -0,6 i dorzoventralno -1,5 pri kutu od 0° (od dura)) kod onih životinja gdje je trebalo odrediti dijalizijsku razinu noradrenalina. Napravljen je i manji otvor i unutar lubanje su smještene tri vijka. Intercerebralna vodilica kanila (CMA, Camegie) je spuštana kroz otvor sve dok vrh nije došao neposredno iznad nuleus accumbens ili perfrontalnog korteksa. Vodilica je zajedno s vijcima zacementirana u kost dentalnim cementom a okolna koža zašivena. Životinje su ostavljene da se odmaraju najmanje šest dana prije eksperimenata s mikrodijalizom.

30 **Eksperimenti mikrodijalize.** Na dan eksperimenta je mikrodijalizijska sonda (CMA 12, 0,5 mm vanjskog promjera, Stockholm, Švedska) umetnuta kroz vodeću kanilu u nucleus accumbens (2mm duljine membrane) ili perfrontalni korteks (4mm duljine membrane). Ulaz sonde je spojen s cijevima male zapremnine (F.E.B.-tubing, 1,2μl/10 cm,

Carnegie) preko okretnog prstena za tekućine (dvokanalni,; Instech, UK) na protutežnoj ručki, na pumpu za ubrizgavanje (Harvard, 10 kanala). Pumpa za ubrizgavanje dostavlja dijalizijski fluid (147mM NaCl, 4mM KCl, 1,2 mM CaCl₂ i 0,7mM MgCl₂) uz konstantan protok od 2μl/min. Izlaz sonde je spojen cijevima male zapremnine preko okretnog prstena na CMA 140 frakcijski prikupljac. Cijevi su poduprte žicom od nerđajućeg čelika koja vodi od 5
10
okretnog prstena do karike, koja odgovara ovratniku oko vrata životinjo. Razine dopamina, serotonina i noradrenalina su stabilne 16 sati nakon umetanja probe, nakon čega počinje uzorkovanje dijalize. Uzorci su prikupljeni kod protoka od 2μl/min u 20 minutnim intervalima (40μl zapremnine) u bočice koje sadržavaju 50 μl otopine HCOOH/cistein (0,02M/0,2 w/v %) za zaštitu spojeva od oksidacije, slijedeći osnovni period od 5 uzoraka, lijekovi su primjenjivani sistematski te je uzimano bar slijedećih 8 uzoraka. Poslije prikupljanja su svi uzorci smješteni na suhi led i smrznuti na -80°C prije analize pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti vezane na elektrokemijsku detekciju opisanu niže.

Analiza dopaminskog i serotoninskog dijalizata. Uzorci su analizirani uz korištenje kolone s obrnutom fazom (Supelcosyl LC-8DB, 25cm × 4,6 mm, promjera čestica od 5 μm, Supelco), održavam na 45°C pomoću kolonske peći (Mistral; Spark, Nizozemska), i Gilson (model 231-401 ili 232-401) ili HP1100 samoubrizgavač s uređajem za hlađenje (10°C). Pumpa (Hewlett Packard, model 1050 ili HP1100) radi pri protoku od 1ml/min. Mobilna faza se sastojala od (u 15
20
mM) 50 HAc/NaAc (3:1), 1,46 HSA, 0,27 EDTA i 16% (v/v) metanola). Konačni pH je namješten na 4,9 s 1N NaOH. Dopamin i serotonin su detektiram elektrokemijski s EG&G (model 400, Princeton Applied Research) kontrolerom opremljenim sa staklastom ugljikovom radnom elektrodom (VT-03; Antec, Leiden., Nizozemska). Potencijal je namješten na 600mV u odnosu na Ag/AgCl referentnu elektrodu. Izlaz je bilježen na računalo opremljenom s Hyperchem™ (Hewlett-Packard Inc.) koji mjeri vrijednosti vrha pikova. Proračuni (pg 720 min) su obavljani korištenjem vrijednosti visine vrha pikova analizirane standardne otopine koja je sadržavala poznate količine dopamina i serotonina.

Analiza dopaminskog i noradrenalinskog dijalizata. Uzorci su analizirani pomoću kolone s obrnutom fazom (Supelcosyl LC-18DB, 150mm × 4,6 mm, promjera čestica od 3 μm, Supelco), održavani na 25°C pomoću kolonske peći (Mistral; Spark, Nizozemska), i Gilson (model 231-401 ili 232-401) ili HP1100 samoubrizgavač s uređajem za hlađenje (10°C). Pumpa (Hewlett Packard, model 1050 ili HP1100) radi pri protoku od 1 ml/min. Bazalna mobilna faza se sastoji od : 50 mM NaAc, i 0,27 mM EDTA. Konačna koncentracija 1-oktansulfonske kiseline (NOS) i metanola kao i konačan pH (namješten s HAc), variraju u ovisnosti o različitim područjima mozga koji su u ispitivanju. Spojevi su detektiram elektrokemijski s EG&G (model 400, Princeton Applied Research) kontrolerom opremljenim sa staklastom ugljikovom radnom elektrodom (VT-03; Antec, Leiden, Nizozemska). Potencijal je namješten na 450 mV u odnosu na Hyref referentnu elektrodu. Izlaz je analiziran i pohranjen s Hewlett Packard Chemstation koji izračunava koncentracije (pg/20 min) na vrijednostima vrha pikova.

Proračuni su obavljani korištenjem vrijednosti visine vrha pikova analizirane standardne otopine koja je sadržavala poznate količine spojeva (vanjska standardna metoda). Dobiveni rezultati su dati u tablici 2:

Tablica 2: podaci mikrodijalize *in vivo* za razine dopamina, serotonina i noradrenalina

Grupa spojeva	Spoj	[dopamin] ED ₇₅ mg/kg	[serotonin] ED ₁₅₀ mg/kg	[noradren] ED ₁₅₀ mg/kg
Potpuni dopamin D ₂ agonist	quinpirole	0,04	>3	
Potpuni dopamin D ₂ agonist	talipexole	<0,1	>10	
Djelomični dopamin D ₂ agonist	terguride	>10	>10	
Djelomični dopamin D ₂ agonist	preclamol	14,46	>30	
Djelomični dopamin D ₂ agonist	bifcprunox	>10	>10 ¹	
Djelomični dopamin D ₂ agonist	SLV 308	0,04	0,45 ¹	0,53
Specifični 5-HT povratni inh.	fluvoxamine	>30 ²	1,28	
Specifični 5-HT povratni inh.	paroxetine	>10	<10	
Specifični NA povratni inh.	DMI	>3	>3	1,64
Specifični NA povratni inh.	reboxetine	>3	>3	<3,0
Miješani 5-HT/NA povratni inh.	milnacipran	>30	5,5	2,41
Miješani djel. D ₂ agonist+SRI	SLV308+fluvox	6,41	>10	
Miješani djel. D ₂ agonist+NRI	SLV308+rebox	<0,3	0,77 ¹	<0,3
Mije. djel. D ₂ agonist+SRI+NRI	SLV308+milnaci	<3,0	>30	<3,0
Djelomični D ₂ agonist + SRI	primjer 1a	8,14	2,52	
Djelomični D ₂ agonist + SRI	primjer 1c	3,92	14,79	
Djel. D ₂ agonist + SRI + MRI	primjer 2a	>30 ²	5,44	<1,0

Tablica 2. Učinak potpunih i djelomičnih D₂ agonista samostalno ili u smjesi s bilo serotoninskim povratnim inhibitorom (SRI) bilo s noradrenalinskim povratnim inhibitorom (NRI) na razine dopamina i serotonina u dijalizatu u nucleus accumbensu i razine noradrenalina u perfrontalnom korteksu kod budnih štakora u slobodnom kretanju. **Masno** otisnute vrijednosti su p.o., a vrijednosti otisnute *Italic* su i.p. : ¹ED₇₅, ²ED₁₅₀.

10 PATENTNI ZAHTEJEVI

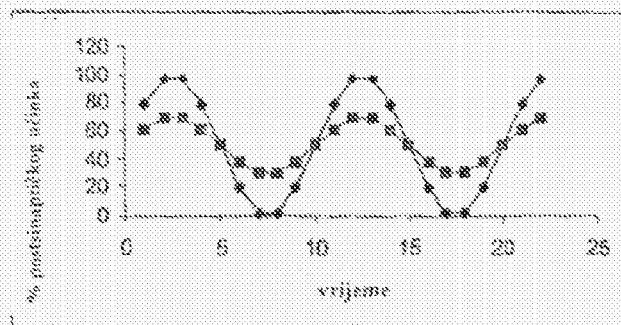
1. Upotreba spoja ili kombinacije spojeva koji imaju djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru seroloninsku povratnu inhibicijsku aktivnost **naznačena time** da služi za pripremljanje farmaceutskih pripravaka za tretman psihijatrijskih i/ili neuroloških poremećaja uzrokovanih poremećajem dopaminskih, serotoninskih i/ili noradrenalinskih sustava ili onih koji mogu biti tretirani manipulacijom ovih sustava.
2. Upotreba prema zahtjevu 1 **naznačena time** da spoj ili kombinacija spojeva ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost.
3. Upotreba prema zahtjevu 1 **naznačena time** da spoj ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninsku povratnu inhibicijsku aktivnost kombinirane u jednoj molekuli.
4. Upotreba prema zahtjevu 1 **naznačena time** da kombinacija spojeva ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninsku povratnu inhibicijsku aktivnost.
5. Upotreba prema zahtjevu 2 **naznačena time** da spoj ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost kombinirane u jednoj molekuli.
6. Upotreba prema zahtjevu 2 **naznačena time** da kombinacija spojeva ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost.
7. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da su psihijatrijski i/ili neurološki poremećaji uzrokovani poremećajem glavnih monoamergijskih (dopamin, serotonin i/ili noradrenalin) sustava ili onih koji

- 5 mogu biti tretirani manipulacijom ovih sustava, odabrani iz grupe koja se sastoji od: shizofrenije i ostalih psihotičkih poremećaja; poremećaja raspoloženja poput bipolar I poremećaja, bipolar II poremećaja i unipolarnih depresijskih poremećaja poput manjih depresija, sezonskih poremećaja, postnatalne depresije, distimije i snažnih depresija; tjeskobnih poremećaja uključujući panične poremećaje (sa ili bez agorafobije), socijalnu fobiju, opsesivno kompulzivni poremećaj (OCD, sa ili bez komorbidnih kroničnih tikova ili shizotipičnih poremećaja), posttraumatski stresni poremećaj i opći tjeskobni poremećaj (GAD); poremećaja vezanih uz tvari, uključujući poremećaje uzimanja tvari (poput ovisnosti ili zlouporabe) i poremećaja uzrokovanih uzimanjem tvari (poput ustezanja od uzimanja tvari); prožimajućih razvojnih poremećaja uključujući autistički poremećaj i Rett-ov poremećaj; nedostatak pozornosti i ometajućih poremećaja ponašanja kao što je hiperaktivni poremećaj pozornosti (ADHD); poremećaja kontrole impulzivnosti kao što je patološko kockanje; poremećaja jedenja poput *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*; tikovskih poremećaja poput Tourette-ovog poremećaja; sindroma nemirnih nogu; poremećaja karakteriziranih nesparivanjem spoznavanja, memorijskih i/ili ko-morbidnih psihijatrijskih poremećaja i ne uro rehabilitacije (posttraumatske lezije mozga).
- 10 8. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja.
- 15 9. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman poremećaja raspoloženja poput bipolar I poremećaja i bipolar II poremećaja.
10. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman unipolarnih depresijskih poremećaja poput manjih depresija, sezonskog poremećaja, postnatalne depresije, distimije i opće depresije.
- 20 11. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman tjeskobnih poremećaja uključujući panični poremećaj (sa ili bez agorafobije).
12. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman socijalne fobije.
- 25 13. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman opsesivno kompulzivnog poremećaja (OCD, sa ili bez komorbidnih kroničnih tikova ili shizotipičnih poremećaja).
14. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman posttraumatskog stresnog poremećaja.
15. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman općih tjeskobnih poremećaja (GAD).
- 30 16. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman poremećaja vezanih uz tvari, uključujući poremećaje uzimanja tvari (poput ovisnosti i zlouporabe) i poremećaje inducirane tvarima (poput ustezanja od uzimanja tvari).
17. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman prožimajućih razvojnih poremećaja uključujući autistički poremećaj i Rett-ov poremećaj.
- 35 18. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman nedostatka pozornosti i ometajućih poremećaja ponašanja kao što je hiperaktivni poremećaj pozornosti (ADHD).
19. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman poremećaja kontrole impulzivnosti kao što je patološko kockanje.
- 40 20. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman poremećaja jedenja poput *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*.
21. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman tikovskih poremećaja poput Tourette-ovog poremećaja.
22. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman sindroma nemirnih nogu.
- 45 23. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačena time** da se pripravak koristi za tretman poremećaja karakteriziranih nesparivanjem spoznavanja, memorijskih i/ili ko-morbidnih psihijatrijskih poremećaja i neurorehabilitacije (posttraumatske mozgovne lekcije).
24. Metoda za pripravljanje pripravaka **naznačena time** da dovodi spoj koji ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninisku povratnu inhibicijsku aktivnost, ili kombinaciju spojeva koja ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninisku povratnu inhibicijsku aktivnost, u oblik pogodan za primjenu.
- 50 25. Pripravak **naznačen time** da sadržava spoj koji ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninisku povratnu inhibicijsku aktivnost, ili kombinaciju spojeva koja ima djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost i po izboru serotoninisku povratnu inhibicijsku aktivnost, u obliku pogodnom za primjenu.
- 55 26. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-23 **naznačena time** da je djelomična dopamin-D₂ receptorska agonistička aktivnost intrinzički između 20% i 60% one koju ima potpuni agonist u inhibiciji forskolin-inducirane [³H]-cAMP akumulacije.
- 60

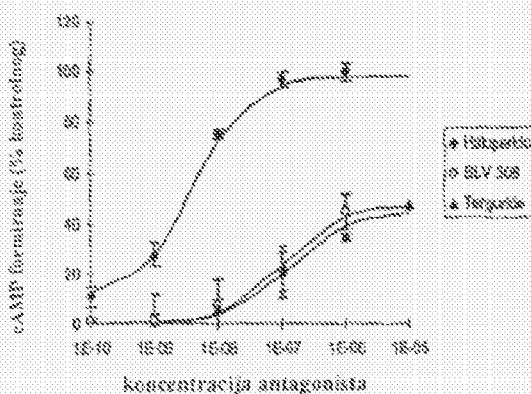
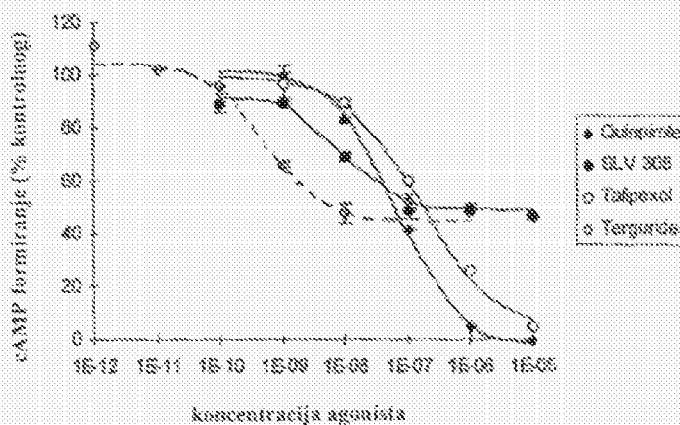
27. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-23 **naznačena time** da pripravak istovremeno pokazuje djelomičnu dopamin-D2 receptorsku agonističku aktivnost i serotoninsku i/ili noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost u eksperimentima mikrodijalize *in vivo*.
- 5 28. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-23 **naznačena time** da pripravak istovremeno pokazuje djelomičnu dopamin-D2 receptorsku aktivnost i serotoninsku povratnu inhibicijsku aktivnost u eksperimentima mikrodijalize *in vivo*.
- 10 29. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 1-23 **naznačena time** da pripravak istovremeno pokazuje djelomičnu dopamin-D2 receptorsku aktivnost i noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost u eksperimentima mikrodijalize *in vivo*.

SAŽETAK

15 Izum se odnosi na upotrebu spoja ili kombinacije spojeva koji imaju djelomičnu dopamin-D₂ receptorsku agonističku aktivnost i serotoninsku i/ili noradrenalinsku povratnu inhibicijsku aktivnost, za pripravljanje farmaceutskih pripravaka za tretiranje psihijatrijskih i/ili neuroloških poremećaja uzrokovanih poremećajem glavnih monoaminergijskih (dopamin, serotonin i/ili noradrenalin) sustava ili onih koji mogu biti tretirani manipulacijom ovih sustava.



Slika 1: hipotetička veza između promjenjivih razina endogenog agonista (npr. dopamin) u odsutnosti (crna krivulja) i prisutnosti djelomičnog agonista (osjenčana krivulja).



Slika 2: Učinci SLV 308 i drugih referentnih spojeva na dopamin-D₂ receptore.