



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2164492 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 31/495 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 25/18 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                                |                                                                                                                                                                                             |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                         | 2012.05.21                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2012.01.04                                                                                                                                                                                  |
| (86) | Europeisk søknadsnr:                                                           | 08762654.5                                                                                                                                                                                  |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                      | 2008.05.19                                                                                                                                                                                  |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                      | 2010.03.24                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Prioritet                                                                      | 2007.05.24 HU 0700369                                                                                                                                                                       |
| (84) | Utpekete stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                                                                       |
|      | Utpekete samarbeidende stater                                                  | AL BA MK RS                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Innehaver                                                                      | Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn                                                                                                                               |
| (72) | Oppfinner                                                                      | LASZLOVSZKY, István, Bartók Béla út 16., H-1111 Budapest, Ungarn<br>NÉMETH, György, Hűvösvölgyi u. 151/a, H-1021 Budapest, Ungarn<br>ANDOR, György, Ramocsa u. 5-7, H-1118 Budapest, Ungarn |
| (74) | Fullmektig                                                                     | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                       |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Trans-4-2-[4-C2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl-N/N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin for behandling av schizofreni</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A-03/029233 B1, WO-A-2005/012266 B1, Use of cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial, Robert Litman et al.; Forest Laboratories, Inc., "Schizophrenia and related disorders" In: Mark H. Beers et al: "The Merck Manual, 18th edition", 19 May 2010 (2010-05-19), Merck Research Laboratories, US ISBN: 0911910182 pages 1722-1730,, WO-A1-2008/141135 B1 |

**Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin for behandling av schizofreni**

Beskrivelse

**5      OPPFINNELSENS FELT**

Foreliggende oppfinnelse omhandler trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin og farmasøytisk akseptable salter derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreni med den terapeutisk effektive mengde på 1,5, 3,0 eller 4,5 mg/dag.

10

**BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN**

Schizofreni er en livsvarig invalidiserende psykiatrisk lidelse med en rapportert verdensomspennende prevalens på omkring 1 %, inkludert 3,2 millioner amerikanere (se, f.eks. National Institute of Mental Health, Schizophrenia, <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/schizophreniamenu.cfm> 2006; Mueser og McGurk, Lancet 2004;363:2063-72, 2004). Lidelsen viser seg vanligvis i løpet av pubertetsalderen eller i ung voksen alder; de grunnleggende symptomene lar seg dele inn i tre områder - positive symptomer, så som vrangforestillinger og hallusinasjoner, negative symptomer, så som mangel på handlekraft og sosial tilbaketrekking og kognitive symptomer, så som problemer med oppmerksomhet og hukommelse. Disse fører til sosial og yrkesmessig dysfunksjon, som uunngåelig har en inngående virkning på familien og hjemstedet for det rammede individet i større samfunn. I tillegg til psykiatriske symptomer, har pasienter med schizofreni større risiko for medisinske komorbiditeter enn den generelle befolkningen.

25

Legemiddelbehandling med dopaminantagonister er hjørnesteinen ved schizofreni-håndtering både i løpet av den akutte så vel som den residuale fasen. Gjeldende retningslinjer anbefaler atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, olanzapin, kветiapin, ziprasidon og aripiprazol, som førstelinjebehandling for schizofreni. Disse legemidlene kan bli enhetlig karakterisert ved deres doble virkemåte: i tillegg til antagonisme av dopamin D<sub>2</sub> reseptoren, er de også potente inhibitorer ved serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptoren.

30

35

Selv om de er en forbedring i forhold til de klassiske nevroleptika, har atypiske antipsykotika fremdeles mangler i den effektive håndtering av sykdommen. Spesielt er disse legemidlene assosiert med en høy forekomst av bivirkninger (f.eks. ekstra-

pyramidale symptomer [EPSer] ved høy dose, sløvhet, kardiovaskulære virkninger så som QTc forlengelse, hematologiske endringer, virkninger på seksualfunksjon, vektøkning, metabolske avvik). Dessuten forblir behandlingsmotstand høy ved at 10 % til 30 % av pasientene har liten eller ingen respons på antipsykotisk medisinering som for tiden er tilgjengelig, og opp til ytterligere 30 % av pasientene har bare delvis behandlingsrespons (se, f.eks. Lehman *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56, 2004). Dette har ført til den vanlige kliniske praksis med eksperimentell bruk av høye doser av atypika, antipsykotisk polyfarmasi, og forsterkning med andre psykotropiske legemidler (se, f.eks. Zink *et al.*, *Eur. Psychiatry*, 19:56-58, 2004; Stahl og Grady, *Curr. Med. Chem.*, 11, 313-27, 2004).

Ifølge the American Psychiatric Association's retningslinjer for behandlingen av schizofreni, får 60 % til 70 % av pasienter tilbakefall innen 1 år uten vedlikeholdsbehandling og omtrent 90 % får tilbakefall innen 2 år (se, f.eks. Lehman *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 161 (2 Suppl), 1-56, 2004).

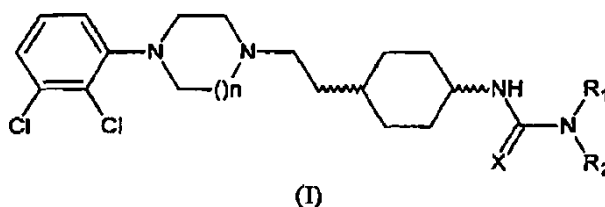
Samlet eksisterer det fremdeles et betydelig uoppfylt medisinsk behov innen behandlingen av schizofreni og mye innsats gjøres for å identifisere og utvikle forbedrede antipsykotiske midler.

I dette søket, har D<sub>3</sub> dopaminreseptoren trådt frem som et mulig mål for antipsykotisk legemiddelbehandling. Denne strategien er basert på fordelingen i hjernen og den foreslåtte rolle for D<sub>3</sub> reseptorer, som har den høyeste tettheten i det ventrale striatum (se, f.eks. Gurevich og Joyce, *Neuropsychopharmacology*, 20, 60-80, 1999), ett av kjerneområdene i sykdomspatologien. Dopamin D<sub>3</sub> reseptorer synes å delta i regulering av motorisk aktivitet (se, f.eks. Shafer og Levant, *Psychopharmacology* (Berl), 135, 1-1, 1998) og kognitiv funksjon (se, f.eks. Ukai *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 324, 147-51, 1997; Smith *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 63, 201-11, 1999). Selektive antagonist av reseptoren modulerte eller til og med opphevet motoriske forstyrrelser (katalepsi) induisert ved D<sub>2</sub> antagonist (se, f.eks. Millan *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 321, R7-9, 1997; Gyertyán *et al.*, [sammendrag]. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5 Suppl. 1, 174, 2002) i gnagermodeller og forårsaket ikke motoriske bivirkninger eller økning i prolaktinnivåer når gitt alene (se, f.eks. Reavill *et al.*, *A. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 294, 1154-65, 2000; Millan *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293, 1063-73, 2000). Dette antyder svært redusert ekstrapyramidal bivirkningstilbøyelighet. D<sub>3</sub> antagonist ble vist å forbedre kognitive

mangler forårsaket av ulike midler i gnagere (se, f.eks. Sigala *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 336, 107-12, 1997; Laszy *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl), 179, 567-75, 2005) og primater, noe som antyder muligheten for en lovende tilnærming til behandlingen av kognitive forstyrrelser i schizofreni. Dopamin D<sub>3</sub> reseptorantagonister øker den motoriske aktiviteten til dyr i vante miljøer (se, f.eks. Waters *et al.*, *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 98, 39-55, 1994; Sautel *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275, 1239-46, 1995; Gyertyán og Sághy, *Behav. Pharmacol.*, 15, 253-62, 2004). Denne aktiverende virkningen kan vise seg å være fordelaktig mot de negative symptomene på sykdommen.

Mangelen på virkning av selektive D<sub>3</sub> antagonister i ulike dyremodeller brukt så langt for å vurdere (human) antipsykotisk virkning foreslår imidlertid at "rene" D<sub>3</sub> antagonister alene ikke nødvendigvis har tilstrekkelig robuste antipsykotisk virkninger til å rettferdiggjøre klinisk utvikling. Det har blitt vist at omtrent 60 % til 80 % opptatt tilstand av dopamin D<sub>2</sub> reseptorer er nødvendig for å oppnå en antipsykotisk virkning i pasientgruppen (se, f.eks. Nyberg *et al.*, *Br. J. Psychiatry. Suppl.*, (29), 40-4, mai 1996; Seeman, *Clin. Neurosci. Res.*, 1, 53-60, 2001). Dette sistnevnte fenomenet gir grunnlaget for det syn at D<sub>2</sub> antagonisme er grunnleggende for antipsykotisk virkning. Det blir derfor vurdert at tillegg av D<sub>3</sub> antagonisme til D<sub>2</sub> antagonisme kan tilby tydelige fordeler i forhold til de eksisterende antipsykotika i behandlingen av schizofreni, nemlig ingen EPSer, kognitivt forbedrende potensiale og forsterket virkning på negative symptomer.

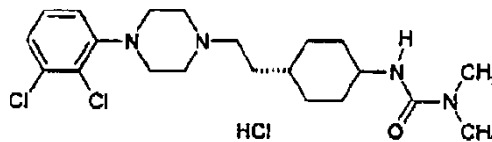
U.S. Patentpublikasjon nr. 2006/0229297 beskriver (tio)-karbamoyl-cykloheksanderivater som er D<sub>3</sub> og D<sub>2</sub> dopaminreseptorundertype-foretrekkende ligander, som har formelen (I):



hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X og n er som definert deri.

Ungarsk patentsøknad nr. P0700339 beskriver salter av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin. Én spesiell forbindelse vist deri er trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid, som også er kjent som trans-1 {4-

[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-cykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid, strukturformelen for dette er vist under:



5 Forbindelser ifølge US2006/0229297 blir anvendt for behandlingen av schizofreni, schizoaffective lidelser ved doseringsområder fra 1 til 500 mg eller 0,1 til 100 mg, gitt 1 til 4 ganger per dag.

Disse (tio)-karbamoyl-cykloheksan-derivatene er oralt aktive og svært potente dopamin  $D_3/D_2$  reseptorantagonister, som binder med betydelig høyere potens til  $D_3$  enn  $D_2$  reseptorer.  $D_3$  reseptorantagonismen er omkring én størrelsesorden større enn  $D_2$  reseptorantagonismen, som antas å motvirke noen av de ekstrapyramidale bivirkningene fremkalt ved  $D_2$  reseptorantagonister. I tillegg til den økede relative affinitet for dopamin  $D_3$  til  $D_2$ , har f.eks. trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid en lav potens ved andre reseptorseter så som 5-HT<sub>2C</sub>, histamin  $H_1$  og de adrenerge reseptorsetene, noe som antyder et lavere potensiale for bivirkninger så som EPSer og kroppsvektøkning.

20 Det er derfor et eksisterende og kontinuerlig behov for effektive behandlinger for symptomene på schizofreni og kognitive virkninger assosiert med schizofreni, uten noen av bivirkningene assosiert med tradisjonelle behandlinger.

WO 2008/141135, som representerer teknikkens stand i henhold til Article 54(3) EPC, omhandler solvat og krystallinske former av trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-cykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid og deres anvendelse for behandling av tilstander så som schizofreni, schizoaffective lidelser, hvori doseringen spenner fra 1 til 500 mg eller 0,1 til 100 mg daglig, gitt i 1 til 4 doser, avhengig av fremgangsmåten for administrasjon.

30

#### OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omhandler trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin og farmasøytisk akseptable salter

derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreni med den terapeutisk effektive mengde på 1,5, 3,0 eller 4,5 mg/dag.

#### **DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Foreliggende oppfinnelse omhandler trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin og/eller salter og/eller hydrater og/eller solvater og/eller polymorfer derav i en for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreni med den terapeutisk effektive mengde på 1,5, 3,0 eller 4,5 mg/dag.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer de oppnådd ved å reagere hovedforbindelsen, som fungerer som en base med en uorganisk eller organisk syre for å danne et salt, for eksempel, salter av saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, kamforsulfonsyre, oksalsyre, maleinsyre, ravsyre, sitronsyre, maursyre, hydrogenbromidsyre, benzosyre, vinsyre, fumarsyre, salisylsyre, mandelsyre og karbonsyre. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer også de som hovedforbindelsen fungerer som en syre i og blir reagert med en passende base for å danne, f.eks. natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, ammonium- og kolinsalter. Fagfolkene vil videre erkjenne at syreaddisjonssalter av de krevde forbindelsene kan bli fremstilt ved reaksjon av forbindelsene med den passende uorganiske eller organiske syren via enhver av flere kjente fremgangsmåter. Alternativt, kan alkali- og jordalkalimetallsalter bli fremstilt ved å reagere forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den passende basen via en rekke kjente fremgangsmåter.

De følgende er ytterligere eksempler på syresalter som kan bli oppnådd ved reaksjon med uorganiske eller organiske syrer: acetater, adipater, alginater, citrater, aspartater, benzoater, benzensulfonater, bisulfater, butyrater, kamforater, diglukonater, cyklopentanpropionater, dodekylsulfater, etansulfonater, glukohheptanoater, glyserofosfater, hemisulfater, heptanoater, heksanoater, fumarater, hydrobromider, hydrojodider, 2-hydroksy-etansulfonater, laktater, maleater, metansulfonater, nikotinater, 2-naftalensulfonater, oksalater, palmoater, pektinater, persulfater, 3-fenylpropionater, pikrater, pivalater, propionater, succinater, tartrater, tiocyanater, tosylater, mesylater og undekanoater.

I én utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et hydrokloridsalt.

Noen av forbindelsene som er nyttige i foreliggende oppfinnelse kan eksistere i forskjellige polymorfe former. Som kjent innen faget, er polymorfisme en evne en forbindelse har til å krystallisere som mer enn én tydelig krystallinsk eller "polymorf" type. En polymorf er en fast krystallinsk fase av en forbindelse med minst to forskjellige arrangementer eller polymorfe former av det forbindelsesmolekylet i den faste tilstanden. Polymorfe former av enhver gitt forbindelse er definert ved den samme kjemiske formel eller sammensetning og er så tydelige i kjemisk struktur som krystallinske strukturer av to forskjellige kjemiske forbindelser. Anvendelsen av slike polymorfer er innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Noen av forbindelsene nyttige i foreliggende oppfinnelse kan eksistere i forskjellige solvatformer. Solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også dannes når løsemiddelmolekyler blir inkorporert inn i den krystallinske gitterstrukturen av forbindelsesmolekylet i løpet av krystallisasjonsprosessen. Egnede solvater inkluderer for eksempel hydrater, f.eks. monohydrater, dihydrater, seskvihydrater og hemihydrater. Anvendelsen av slike solvater er innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse omhandler dessuten spesielt trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin og farmasøytisk akseptable salter derav, mer spesielt anvendelsen av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreni med den terapeutisk effektive mengde på 1,5, 3,0 eller 4,5 mg/dag.

Den aktive ingrediensen blir administrert i en mengde på 1,5 mg, 3 mg eller 4,5 mg per dag.

Den ønskede dosen kan bli administrert som én eller flere daglige underdose(r) administrert ved passende tidsintervaller gjennom hele dagen, eller alternativt, i en enkeltdose, for eksempel, for administrasjon om morgenen eller kvelden. Den daglige doseringen kan for eksempel bli delt i én, i to, i tre eller i fire delte daglige doser.

Varigheten av behandlingen kan være tiår, år, måneder, uker eller dager, så lenge fordelene fortsetter.

I én utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, er den terapeutisk effektive mengden av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav 1,5 mg/dag.

5

I en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, er den terapeutisk effektive mengden av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav 3,0 mg/dag.

10

I en videre utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, er den terapeutisk effektive mengden av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav 4,5 mg/dag.

15

I ytterligere utførelsesformer, er den anvendte aktive ingrediensen trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid.

20

I én utførelsesform, blir den aktive ingrediensen anvendt i én eller to delte daglige doser.

25

I én utførelsesform, tilveiebringer anvendelsen av den aktive ingrediensen terapeutiske virkninger i behandlingen av kognitive symptomer på schizofreni. I en annen utførelsesform, tilveiebringer anvendelsen av den aktive ingrediensen terapeutiske virkninger i behandlingen av positive symptomer på schizofreni. I en videre utførelsesform, tilveiebringer anvendelsen av den aktive ingrediensen terapeutiske virkninger i behandlingen av negative symptomer på schizofreni.

30

I andre utførelsesformer, tilveiebringer anvendelsen av den aktive ingrediensen terapeutiske virkninger i behandlingen av affektive symptomer på schizofreni, residuale symptomer på schizofreni eller schizofreniform lidelse.

35

Forbindelsene med formel (I) kan bli anvendt alene eller som en aktiv ingrediens av en farmasøytisk sammensetning.

Mange standardreferanser er tilgjengelige som beskriver prosedyrer for fremstilling av ulike formuleringer egnet for administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Eksempler på potensielle formuleringer og preparater er inneholdt, for eksempel, i the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (gjeldende utgave); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman og Schwartz, redaktører) gjeldende utgave, publisert av Marcel Dekker, Inc. så vel som Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, redaktør), 1553-1593 (gjeldende utgave).

Egnede doseringsformer inkluderer oral, rektal, sub-lingval, mukosal, nasal, oftalmisk, subkutan, intramuskulær, intravenøs, transdermal, spinal, intratekal, intra-artikulær, intra-arteriell, sub-araknoid, bronkial, lymfatisk og intra-uterin administrasjon, og andre doseringsformer for systemisk levering av aktive ingredienser. Formuleringer egnet for oral administrasjon er foretrukket.

For å fremstille slike farmasøytiske doseringsformer, blir den aktive ingrediensen, grundig blandet sammen med en farmasøytisk bærer ifølge konvensjonelle farmasøytiske compoundingsteknikker. Bæreren kan ha en lang rekke former avhengig av formen av preparat ønsket for administrasjon.

I fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform, kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske mediene bli anvendt. For flytende orale preparater, slik som, for eksempel, suspensjoner, eliksirer og løsninger, inkluderer derfor egnede bærere og additiver vann, glykoler, oljer, alkoholer, smakstilsetningsmidler, konserveringsmidler og fargestoffer. For faste orale preparater slik som, for eksempel, pulvere, kapsler og tabletter inkluderer egnede bærere og additiver stivelser, sukere, fortynningsmidler, granuleringsmidler, glattemidler, bindemidler og desintegreringsmidler. På grunn av deres enkle administrasjon, representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen. Hvis ønsket, kan tabletter være sukkerbelagt eller enterisk belagt ved standard teknikker.

For parenterale formuleringer, vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, selv om andre ingredienser, for eksempel, ingredienser som støtter løselighet eller for konservering, kan bli inkludert. Injiserbare løsninger kan også bli fremstilt, i så tilfelle kan passende stabiliseringsmidler bli anvendt.

I noen anvendelser, kan det være fordelaktig å nytte det aktive midlet i en "vektorisert" form, så som ved innkapsling av det aktive midlet i et liposom eller annet innkapslende medium, eller ved fiksering av det aktive midlet, f.eks. ved kovalent binding, kompleksdannelse eller assosierende koordinering, på et egnet biomolekyl, så som de valgt fra proteiner, lipoproteiner, glykoproteiner og polysakkarider.

Formuleringer egnet for oral administrasjon kan bli presentert som adskilte enheter så som kapsler, doseposser, tabletter eller pastiller, hver inneholdende en forutbestemt mengde av den aktive ingrediensen som et pulver eller granuler. Eventuelt kan det bli anvendt en suspensjon i en vandig flytende løsning eller en ikke-vandig væske, så som en sirup, en eliksir, en emulsjon eller et uttrekk.

En tablett kan bli tilvirket ved kompresjon eller formstøping, eller våtgranulering, eventuelt med én eller flere tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter kan bli fremstilt ved komprimering i en egnet maskin, med den aktive forbindelsen i en fritt-flytende form så som et pulver eller granuler som eventuelt blir blandet med, for eksempel, et bindemiddel, desintegreringsmiddel, glattemiddel, inert fortykningsmiddel, overflateaktivt middel eller slippmiddel. Støpte tabletter omfattet av en blanding av den pulveriserte aktive forbindelsen med en egnet bærer kan bli tilvirket ved formstøping i en egnet maskin.

En sirup kan bli tilvirket ved tilsetning av den aktive forbindelsen til en konsentrert vandig løsning av en sukkerart, for eksempel sukrose, som det også kan bli tilsatt enhver annen tilleggsingrediens(er) til. Slik(e) tilleggsingrediens(er) kan inkludere smakstilsetninger, egnet konserveringsmiddel, midler for å hemme krystallisasjon av sukkerartene og midler for å øke løseligheten av hvilken som helst annen ingrediens, så som en polyhydroksyalkohol, for eksempel glyserol eller sorbitol.

Formuleringer egnet for parenteral administrasjon omfatter vanligvis et sterilt vandig preparat av den aktive forbindelsen, som fortrinnsvis er isoton med mottakerens blod (f.eks. fysiologisk saltløsning). Slike formuleringer kan inkludere suspenderingsmidler og fortykningsmidler og liposomer eller andre mikropartikulære systemer som er designet for å målrette forbindelsen til blodkomponenter eller ett eller flere organer. Formuleringene kan bli presentert i enhets-dose eller multi-dose form.

Parenteral administrasjon kan omfatte enhver egnet form for systemisk levering eller levering direkte til CNSet. Administrasjon kan for eksempel være intravenøs, intra-arteriell, intratekal, intramuskulær, subkutan, intramuskulær, intra-abdominal (f.eks. intraperitoneal), etc. og kan bli bevirket ved infusjonspumper (eksterne eller implanterbare) eller enhver annen egnet metode passende for den ønskede administrasjonsmodalitet.

Nasale og andre mukosale sprayformuleringer (f.eks. inhalerbare former) kan omfatte rensede vandige løsninger av de aktive forbindelsene med konserveringsmidler og isotoniske midler. Slike formuleringer blir fortrinnsvis regulert til en pH og isotonisk tilstand som er kompatibel med de nasale eller andre mukøse membraner. De kan alternativt være i form av findelte faste pulvere suspendert i en gassbærer. Slike formuleringer kan bli levert ved enhver egnet måte eller metode, f.eks. ved tåkeapparat, forstøver eller tilmålt dose inhalator.

Formuleringer for rektal administrasjon kan bli presentert som en stikkpille med en egnet bærer så som kakaosmør, hydrogenerte fett eller hydrogenerte fettkarboksylsyrer.

Transdermale formuleringer kan bli fremstilt ved å inkorporere det aktive midlet i en tiksotropisk eller gelatinaktig bærer så som et celluloseholdig medium, f.eks. metylcellulose eller hydroksyetylcellulose, og den resulterende formuleringen blir deretter pakket i en transdermal anordning tilpasset til å bli festet i dermal kontakt med huden til en bruker.

I tillegg til de tidligere nevnte ingrediensene, kan formuleringer ifølge denne oppfinnelsen videre inkludere én eller flere tilleggsingrediens(er) valgt fra fortynningsmidler, buffere, smakstilsetningsmidler, bindemidler, desintegreringsmidler, overflateaktive midler, fortykningsmidler, glattemidler, konserveringsmidler (inkludert antioksidanter).

Formuleringene kan ha umiddelbar frigivelse, forlenget frigivelse, forsinket-begynnelse frigivelse eller en hvilken som helst annen frigivelsesprofil kjent for en fagperson.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan bli anvendt som en led-sagende behandling til ett eller flere ytterligere terapeutiske midler (f.eks. antipsykotika, antidepressiva). Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan videre bli med-administrert som en kombinasjonsterapi med ett eller flere ett eller flere ytterligere terapeutiske midler (f.eks. antipsykotika, antidepressiva).

Antipsykotikumet kan være et atypisk eller et typisk antipsykotikum, fortrinnsvis et atypisk antipsykotikum. Eksempler på atypiske antipsykotika inkluderer olanzapin, klorzapin, risperidon, sertindol, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon og surmontil, Eksempler på typiske antipsykotika inkluderer: acepromazin, benperidol, bromazepam, bromperidol, klorpromazin, klorprotiksen, klotiapin, cyamemazin, diazepam, dixyrazin, droperidol, flupentixol, flufenazin, fluspirilen, haloperidol, heptaminol, isopropamidjodid, levomepromazin, levosulpirid, loksapin, melperon, mesoridazin, molindon, oksypertin, oksyprotepin, penfluridol, perazin, periciazin, perfenazin, pimozid, pipamperon, pipotiazin, proklorperazin, promazin, prometazin, protipendyl, pyridoksin, sulpirid, sultoprid, tetrabenazin, tioproperazin, tioridazin, tiaprid, tiotixen, trifluoperazin, triflupromazin, triheksyfenidyl og zuklopentiksol.

### **Definisjoner**

Begrepet "farmasøytisk akseptabel" betyr biologisk eller farmakologisk kompatibel for *in vivo* bruk i dyr eller mennesker, og betyr fortrinnsvis godkjent ved et reguleringsorgan hos de føderale eller et statsministerium eller listet i the U.S. Pharmacopeia eller annen generelt erkjent farmakopé for bruk på dyr, og mer spesielt på mennesker.

Begrepet "schizofreni" er tenkt å inkludere gruppen av mentale lidelser karakterisert ved forstyrrelser i tenkning og persepsjon, og inkluderer schizofreni (og alle dens undertyper; paranoid, kataton, desorganisert, residual, udifferensiert) og andre psykotiske lidelser (som ifølge Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fjerde utgave, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association eller The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneve (1992): Verdens helseorganisasjon) så som schizofreniform og schizoaffektive lidelser eller kort psykotisk lidelse.

I en klinisk evaluering, blir schizofreni vanligvis merket ved "positive symptomer" så som hallusinasjoner (spesielt hørselshallusinasjon som vanligvis blir opplevd som stemmer), desorganiserte tankeprosesser og vrangforestillinger så vel som "negative symptomer" som inkluderer følelsesmessig avflatning, alogi, avolisjon og anhedoni.

Begrepet "de negative symptomene på schizofreni" angir en klasse av symptomer på schizofreni som kan bli vurdert til å reflektere et "tap" i funksjonell, styrt tanke eller aktivitet. Negative symptomer på schizofreni er velkjent innen faget, og inkluderer følelsesmessig avflatning (kjennetegnet ved, for eksempel, et ubevegelig og/eller uinteressert ansiktsuttrykk, dårlig øyekontakt og redusert kroppsspråk), alogi ("fattig tale" eller korte, lakoniske og/eller tomme svar), avolisjon (kjennetegnet ved en redusert eller fraværende evne til å initiere og utføre målrettede aktiviteter), anhedoni (tap av interesse eller glede), asosialitet ( redusert sosial handlekraft og interaksjon), apati og andre negative symptomer kjent for fagfolkene. De negative symptomene på schizofreni kan bli vurdert ved anvendelse av enhver metodologi kjent innen faget inkludert, men ikke begrenset til, the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), og the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). BPRS og PANSS har underskalaer eller faktorer som kan bli brukt for å måle negative symptomer. Andre skalaer har blitt designet for å spesifikt ta fatt i negative symptomer: For eksempel the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Negative Symptoms Assessment (NSA) og the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS). Underskalaer av BPRS og PANSS kan også bli brukt for å vurdere positive symptomer, selv om fremgangsmåter for spesifikk vurdering av positive symptomer også er tilgjengelige (f.eks. the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, eller SAPS).

Begrepet "kognitive mangler assosiert med schizofreni" angir kognitive mangler hos schizofrenipasienter. Kognitiv svekkelse ved schizofreni er et kjernetrekk ved sykdommen (dvs. ikke et resultat av behandling eller kliniske symptomer). Kognitive mangler inkluderer, men er ikke begrenset til mangler på oppmerksomhet/årvåkenhet, arbeidshukommelse, verbal læring og hukommelse, visuospatial hukommelse, resonnering/problemløsning og sosial kognisjon. Det finnes mange nevropsykologiske tester brukt for å måle kognitive mangler ved schizofreni, så som the Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Begrepene "behandle", "behandling" og "behandlende" angir én eller flere av de følgende:

- (a) å lindre eller lette minst ett symptom på en lidelse hos et objekt;
- (b) å lindre eller lette intensiteten og/eller varigheten av en manifestasjon av en lidelse opplevd ved et objekt inkludert, men ikke begrenset til, de som er som respons til en gitt stimulus;
- (c) å stoppe, forsinke begynnelsen (dvs. perioden før klinisk manifestasjon av en lidelse) og/eller redusere risikoen for å utvikle eller forverre en lidelse.

En "effektiv mengde" betyr mengden av en aktiv ingrediens som, når administrert til en pasient (f.eks. et pattedyr) for behandling av en sykdom (dvs. schizofreni), er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling for sykdommen, eller en mengde som er tilstrekkelig for modulering av en dopaminreseptor (f.eks. dopamin D<sub>2</sub> og/eller dopamin D<sub>3</sub> reseptoren) for å oppnå formålene ved oppfinnelsen.

Et objekt eller pasient for hvem administrasjon av den terapeutiske forbindelsen er et effektivt terapeutisk regime for en sykdom eller lidelse er fortrinnsvis et menneske, men kan være et hvilket som helst dyr, inkludert et laboratoriedyr i konteksten av et forsøk eller screening eller aktivitetseksperiment. Som det enkelt kan anerkjennes ved en fagperson, er derfor forbindelsene og sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse spesielt egnet for administrasjon til et hvilket som helst dyr, spesielt et pattedyr, og inkludert, men på ingen måte begrenset til, mennesker, husdyr, så som katte- eller hundeobjekter, gårdsdyr, så som men ikke begrenset til kveg-, heste-, geite-, saue- og svineobjekter, ville dyr (enten de er i det fri eller i en zoologisk hage), forsøksdyr, så som mus, rotter, kaniner; geiter, sauer, griser, hunder, katter, etc. fuglearter, så som kyllinger, kalkuner, sangfugler, etc. dvs., for veterinærmedisinsk bruk.

Begrepet "omkring" eller "omtrent" betyr innen et akseptabelt feilområde for den spesielle verdien som bestemt ved en fagperson, som vil avhenge delvis av hvordan verdien blir målt eller bestemt, dvs. begrensningene av målesystemet. For eksempel kan "omkring" bety innen 1 eller mer enn 1 standardavvik, ifølge praksis innen faget. Alternativt kan "omkring" med hensyn til sammensetningene bety pluss eller minus et område på opp til 20 %, fortrinnsvis opp til 10 %, mer foretrukket opp til 5 %. Alternativt, spesielt med hensyn til biologiske systemer eller prosesser, kan begrepet bety innen en størrelsesorden, fortrinnsvis innen 5-ganger og mer fore-

trukket innen 2-ganger, av en verdi. Hvis spesielle verdier er beskrevet i søknaden og kravene betyr, med mindre noe annet er fastslått, begrepet "omkring" innen et akseptabelt feilområde for den spesielle verdien.

## 5 EKSEMPLER

### EKSEMPEL 1

Denne kliniske studien vil bli gjennomført som en multisenter, randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert, parallell-gruppe, fleksibel-dose studie. Totalt omtrent 375 sykehuspasienter vil bli valgt ved anvendelse av kriterier som inkluderer pasienter som (i) for tiden oppfyller eller tidligere har oppfylt *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave, tekstrevisjon (DSM-IV-TR)* kriteriene for schizofreni (295.30 paranoid type, 295.10 desorganisert type, 295.20 kataton type eller 295.90 udifferensiert type) basert på the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), (ii) har en PANSS totalscore  $\geq 70$  og  $\leq 120$  ved visitt 1 og ved visitt 2, (iii) har en score  $\geq 4$  (moderat) på punkt P1 (vrangforestillinger) eller P3 (hallusinerende opptreden) for PANSS ved visitt 1 og ved visitt 2 og (iv) har en score  $\geq 4$  (moderat) på punkt P2 (begrepsmessig desorganisering) eller P6 (mistenksomhet/forfølgelse) ifølge PANSS'en ved visitt 1 og ved visitt 2.

Denne studien vil ha 10 ukers varighet; 6-uker dobbel-blind behandling og 4-uker sikkerhetsoppfølging. En legemiddelfri utvaskingsperiode på opp til 7 dager vil innlede randomisering. Pasienter vil være lagt inn på sykehus i løpet av screeningfasen. Pasienter vil forbli lagt inn på sykehus i minimum 21 dager etter randomisering og initiering av dobbel-blind medisinerings. Evalueringsskjemaet er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Evalueringsskjema**

|                    | Screening  | Grunn linje | Dobbel-blind fase |          |                       |                       |                       |                       | Sikkerhetsoppfølging |           |
|--------------------|------------|-------------|-------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------|
|                    | Visitt 1   | Visitt 2    | Visitt 3          | Visitt 4 | Visitt 5 <sup>1</sup> | Visitt 6 <sup>1</sup> | Visitt 7 <sup>1</sup> | Visitt 8 <sup>2</sup> | Visitt 9             | Visitt 10 |
| Slutt på studieuke | -1         | 0           | 1                 | 2        | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 8                    | 10        |
| Dager              | opp til -7 | 0           | 7                 | 14       | 21                    | 28                    | 35                    | 42                    | 56                   | 70        |

Pasienter som oppfyller alle valgbarhetskriteriene ved visitt 1 vil entre en legemiddelfri utvaskingsperiode på opp til 7 dager. Etter utvaskingsperioden, vil pasienter som oppfyller alle valgbarhetskriteriene bli anvist et randomiseringsnummer ved visitt 2 og utlevert den tilsvarende blisterpakningen for dobbel-blindstudie medisinering for uke 1 av dobbel-blind behandling.

Alle pasienter som oppfyller valgbarhetskriteriene vil bli randomisert (1:1:1) til én av tre behandlingsgrupper:

- (I) placebo,
- (II) 1,5 - 4,5 mg trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid, eller
- (III) 6 - 12 mg trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid (referanse)

Pasienter vil bli forsynt med identisk forekommende kapsler inneholdende 1,5 mg, 3,0 mg eller 6,0 mg trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid eller placebo.

Alle studielegemidlene vil bli utlevert i blisterpakninger, én for hver uke. Hvert kort vil inneholde 30 kapsler arrangert i 10 kolonner og 3 rader, tilstrekkelig for de 7 dagene i uken pluss 3 ekstra dager. Konfigureringen av blisterpakningen er tilveiebrakt i tabell 2. Alle studielegemidlene vil bli administrert som en enkelt daglig dose ved sengetid. Doseringen kan bli skiftet til morgen hvis det er tolerabilitetsproblemer; ethvert skifte må imidlertid sette av minst 24 timer mellom to etterfølgende doser.

**Tabell 2: Dobbelt-blind-studie doseringsregime**

| <b>Behandlingsgruppe 1: 1,5-4,5 mg</b> |              |              |              |              |              |              |              |              |                   |                    |
|----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------|
|                                        | <b>Dag 1</b> | <b>Dag 2</b> | <b>Dag 3</b> | <b>Dag 4</b> | <b>Dag 5</b> | <b>Dag 6</b> | <b>Dag 7</b> | <b>Dag 8</b> | <b>Dager 9-14</b> | <b>Dager 15-42</b> |
| Rad 1                                  | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5               | 1,5                |
| Rad 2                                  | 0            | 0            | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5               | 1,5                |
| Rad 3                                  | 0            | 0            | 0            | 0            | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5               | 1,5                |

| <b>Behandlingsgruppe 2: 6-12 mg</b> |              |              |              |              |              |              |              |              |                   |                    |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------|
|                                     | <b>Dag 1</b> | <b>Dag 2</b> | <b>Dag 3</b> | <b>Dag 4</b> | <b>Dag 5</b> | <b>Dag 6</b> | <b>Dag 7</b> | <b>Dag 8</b> | <b>Dager 9-14</b> | <b>Dager 15-42</b> |
| Rad 1                               | 1,5          | 1,5          | 3            | 3            | 3            | 3            | 3            | 3            | 6                 | 6                  |
| Rad 2                               | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 3            | 3            | 3                 | 3                  |
| Rad 3                               | 0            | 0            | 0            | 0            | 3            | 3            | 3            | 3            | 3                 | 3                  |
| <b>Behandlingsgruppe 3: Placebo</b> |              |              |              |              |              |              |              |              |                   |                    |
|                                     | <b>Dag 1</b> | <b>Dag 2</b> | <b>Dag 3</b> | <b>Dag 4</b> | <b>Dag 5</b> | <b>Dag 6</b> | <b>Dag 7</b> | <b>Dag 8</b> | <b>Dager 9-14</b> | <b>Dager 15-42</b> |
| Rad 1                               | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0                 | 0                  |
| Rad 2                               | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0                 | 0                  |
| Rad 3                               | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0                 | 0                  |

På dag 1 og dag 2, vil alle pasienter bli administrert én kapsel fra rad 1 av blisterpakningen. På dag 3, kan dosen bli øket til to kapsler (rader 1 og 2), hvis responsen ikke er tilfredsstillende og det ikke er noen tolerabilitetsproblemer. Startende på dag 5, kan dosen bli øket med én kapsel til et maksimum på tre kapsler (radene 1, 2 og 3) avhengig av respons og tolerabilitet. For pasienter randomisert til gruppe II (1,5-4,5 mg trans-4-{2-[4-{2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid), kan den maksimale dose på 4,5 mg bli nådd ved dag 5, mens for pasienter randomisert til gruppe III (6-12 mg trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid), kan den maksimale dosen på 12 mg bli nådd ved dag 9. Enhver doseøkning vil bli gjort i inkrementer på én kapsel.

Evalueringer som skal bli gjennomført ved anvendelse av etablerte vurderingsmetoder, inkluderer:

| Visitt | Dag        | Evaluering                    |
|--------|------------|-------------------------------|
| 1      | opp til -7 | SCI-PANSS                     |
| 2      | 0          | SCI-PANSS, CGI-S, CDSS        |
| 3      | 7          | SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I       |
| 4      | 14         | SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I       |
| 5      | 21         | SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I, CDSS |
| 6      | 28         | SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I       |
| 7      | 35         | SCI-PANSS, CGI-S CGI-I        |
| 8      | 42         | SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I, CDSS |

PANSS totalscore (se, f.eks. Kay et al., Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987)

CGI-S: Clinical Global Impressions – Severity (se, f.eks. Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publikasjon ADM 76-338, 1976)

CGI-I: Clinical Global Impressions - Improvements (se, f.eks. Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publikasjon ADM 76-338, 1976)

CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (se, f.eks. Addington et al., Schizophr. Res., 19, 205-12, 1996)

Blodprøver vil bli tatt på dagene 14, 21, 28, 35, 42, 56 og 70.

Det er forventet at det tidligere nevnte behandlingsregimet med trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid vil vise signifikant effektivitet i behandlingen av schizofreni, når sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

**P a t e n t k r a v**

1.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin og/eller salter og/eller hydrater og/eller solvater og/eller polymorfer  
 derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreni med den  
 terapeutisk effektive mengde på 1,5, 3,0 eller 4,5 mg/dag.

2.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin for anvendelse ifølge krav 1, i form av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-  
 piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cykloheksylamin hydroklorid og/eller  
 hydrater og/eller solvater og/eller polymorfer derav.

3.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive  
 mengden er delt i én, to, tre eller fire daglige doser.

4.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kognitive symptomer på schi-  
 zofreni.

5.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av negative symptomer på schi-  
 zofreni.

6.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
 heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av positive symptomer på schi-  
 zofreni.

7.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av affektive og residuale symp-  
tomer på schizofreni.

8.

(Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av sekundære sosiale og yrkes-  
messige dysfunksjoner av schizofreni.

9.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-cyklo-  
heksylamin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det er  
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av schizofreniform lidelse og  
schizoaffective lidelser.