

75.631/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

IV PIPERAZIN ÉS PIPERIDIN VEGYÜLETEK, ezeket tartalmazó
gyógyszeri készítmények, előírás előállításukra és
alkalmazásuk KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) képletű vegyületek, sóik és
gyógyszer előalakjaik képezik, amely képletben

- Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos
alkilcsoport, vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,
trifluor-metil-tio-csoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport,
aminocsoport, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal helyette-
sített mono- vagy dialkil-amino-csoport, vagy
hidroxilcsoport,
- X jelentése oxigénatom, kénatom, szulfoxid-csoport, vagy
szulfon-csoport,
- --Z jelentése C, =C vagy -N,
- R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
1-3 szénatomos alkilcsoport,
- Q jelentése benzilcsoport, vagy 2-, 3-, vagy 4-piridil-metil-
-csoport, amely csoportok helyettesítve lehetnek egy vagy több
halogénatommal, nitrocsoporttal, ciano-csoporttal, amino-
csoporttal, mono- vagy diszubsztituált 1-3 szénatomos alkil-
amino-csoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, trifluor-me-
til-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-cso-
porttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkil-
-szulfonil-csoporttal vagy hidroxilcsoporttal.

A találmány szerinti vegyületek részleges D2
agonisták és szertónin és/vagy noradrenerg
receptorok felé mutatott affinitás kombinációjával
rendelkeznek.

Felleírás képlet: (I)

41.

A2

75.631/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

HU PIPERAZIN ÉS PIPERIDIN VEGYÜLETEK, ezeket tartal-
mazó gyógyászati készítmények, előállításukra és
alkalmazásukra

A találmány a piperazin és piperidin vegyületek új csoportjára vonatkozik, amelyek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek a dopamin D₂ receptor alcsalád tagjai felé mutatott (részleges) agonista hatás és a releváns szerotonin és/vagy noradrenerg receptorok felé mutatott affinitás kombinációja következtében.

Az EP 0189612 számú szabadalomból ismeretes, hogy az egyik nitrogénatomon fenil-heterociklusos csoporttal helyettesített, a másik nitrogénatomon helyettesítetlen piperazin származékok pszichotróp hatással rendelkeznek.

Ismeretes továbbá az EP 0190472 számú szabadalomból, hogy a piperazin gyűrű másik nitrogénatomján helyettesített benzofurán- és benzodioxol-piperazin származékok ugyancsak pszichotróp aktivitással rendelkeznek. Végül ismeretes az EP 0169148 számú szabadalomból, hogy az 1,3-dihidro-4-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2H-indol-2-on és hasonló szerkezetű vegyületek fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) képletű piperazin és piperidin származékok egy csoportja,
amely képletben

- Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, aminocsoport, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített mono- vagy dialkil-amino-csoport, vagy hidroxilcsoport,

- X jelentése oxigénatom, kénatom, szulfoxid-csoport, vagy szulfon-csoport,
 - --Z jelentése C, =C vagy -N,
 - R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,
 - Q jelentése benzilcsoport, vagy 2-, 3-, vagy 4-piridil-metil-csoport, amely csoportok helyettesítve lehetnek egy vagy több halogénatommal, nitrocsoporttal, ciano-csoporttal, amino-csoporttal, mono- vagy diszubsztituált 1-3 szénatomos alkil-amino-csoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal vagy hidroxilcsoporttal,
- és az (I) képletű piperazin és piperidin származékok sói és gyógyszer előalakjai, amelyek a dopamin D₂ receptor alcsalád tagjai felé mutatott (részleges) agonista hatás és a releváns szerotonin és/vagy noradrenerg receptorok felé mutatott affinitás kombinációjával rendelkeznek.

A találmány szerinti előnyös (I) képletű vegyületek és azok sói esetében Y, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, és --Z és Q jelentése a fenti.

Különösen előnyös vegyületek esetében Y, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, és --Z jelentése nitrogénatom és Q jelentése adott esetben helyettesített benzil-csoport.

A találmány vegyületei affinitást mutatnak a dopamin D₂ receptor alcsalád legalább két tagjával szemben (pKi tartomány: 6,0 - 9,5), a releváns serotonin (5-HT_{1A}, 5HT_{5A}, 5HT₇) receptorokkal szemben (pKi tartomány: 5,0 - 8,0) és/vagy a noradrenerg (α₁, α₂) receptorokkal szemben, amelyeket jól ismert módszerekkel mutattunk ki (például Creese I, Schneider R

és Snyder SH, [^3H]-Spiroperidollal jelzett dopamin receptorok a patkány hipofízisben és agyban, *Eur. J. Pharmacol* 1997, **46**: 377-381 és Gozlan H, El Merstikawy S, Pichat L, Glowinsky J és Hamon M, 1983, A preszinaptikus szerotonin autoreceptorok azonosítása, egy új ligand a ^3H -PAT alkalmazása, *Nature* 1983, **305**: 140-142).

A vegyületek változó affinitást mutatnak, mint (részleges) agonisták a dopamin D_2 receptor alcsalád felé, és meglepő módon a szerotonin $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorral szemben, és/vagy a noradrenerg α_1 receptorral szemben. Ezt az aktivitást általában az adenilát cikláz alakzat sejtvonalában mértük, kifejezve ezeket a klónozott receptorokat (például a humán D_2 receptorokat és az $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorokat, amelyeket a CHO sejtvonalban fejeztek ki, leírták a következő közleményben: Solomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, Egy nagy mértékben szelektív adenilil cikláz meghatározás, *Anal Biochem*, 1974, **58**: 541-548, és Weiss S, Sebben M, és Bockaert JJ, 1985, Az intracelluláris ciklikus AMP termelés corticotropin-peptid szabályozása a corticális neuronokban primer kultúrában, *J Neurochem* 1985, **45**:869-874).

A (részleges) dopamin D_2 receptor alcsalád agonista hatás és a releváns szerotonin és/vagy noradrenerg receptorok irányában mutatott affinitás kombinációja egy meglepően nagyfokú aktivitást eredményez néhány állatmodellen, a pszichiátriai és/vagy neurológiai zavarok esetén.

A vegyületek meglepő magas hatékonyságot mutatnak a szorongással járó tünetek javítása terén, mint antidepresszáns anyagok, a kondicionált ultraszonikus vokalizálás modellen patkányokban (lásd például Molewijk HE, Van der Poel AM, Mos J, Van der Heyden JAM és Oliver B (1995), Kondicionált ultraszonikus vokalizálás felnőtt nőstény patkányokban és egy

paradigma a pánik betegségek elleni szerek tesztelésére, *Psychopharmacology* 1995, **117**: 32-40).

A vegyületek aktivitása ezeken a modelleken egy alacsony mikrogram / testtömeg kg tartományban mutatkozott, amely meglepően erősebb hatás (100-3000-szeres), összehasonlítva a korábban leírt EP 0190472 és EP 0398413 szabadalom vegyületeivel.

Továbbá ezen vegyületek szintén hatékonyak magasabb dózisban mint antidepresszánsok (forszírozott úszás teszt, lásd például Porsolt RD, Anton G, Blavet N és Jalfre M, 1978, A kétségbeesett viselkedés patkányokban: egy antidepresszáns kezelésre érzékeny új modell, *Eur. J. Pharmacol* 1978, **47**: 379-391, és a patkányok válasz modellje alacsony fokának megkülönböztető fokozódása, lásd például McGuire PS és Seiden LS, A triciklusos antidepresszánsok hatása a patkányok teljesítményére az alacsony fokú program megkülönböztető fokozódása alatt, *J Pharmacol Exp Ther* 1980, **214**: 635-641).

A dopamin D₂ receptor alcsalád felé mutatott részleges agonista hatás fokától függően a vegyületek teljes dopamin receptor agonista hatást mutatnak az egerek indukált kényszermozgás tesztjén, vagy egy teljes dopamin receptor agonista jelenlétében úgy viselkednek, mint a dopamin antagonisták, például az apomorfin által indukált kényszermozgás egéren (az apomorfin indukálta kényszermozgás egéren, például Costall B, Naylor RJ, és Nohria V, A tipikus és atipikus ágensek különböző hatásai az apomorfin két viselkedési formájára egéren, *British J. Pharmacol* 1978, **63**: 381-382; a lokomotor aktivitás szuppressziója, például File SE és Hyde JRG, A szorongás tesztje, amely megkülönbözteti a benzodiazepinek és a többi minor trankvilláns vagy stimuláns hatását, *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11**: 65-79).

A találmány vegyületei hatékonyak állat modelleken, mint Parkinson kór ellenes szerek. Hatékonyak a 6-OH-DA indukálta változó viselkedés esetén patkányokban (Ungerstedt U, a központi monoamin neuronok 6-OH-DU indukált degenerációja, *Eur. J. Pharmacol.*, 1968, 5: 107-110, MPTP-vel kezelt Marmoset majmok (Nomoto M, Jenner P, Marsden CD: a dopamin agonista D_2 , az agonista LY 141865 megfordítja az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidopiridin (MPTP) által indukált parkinsonizmust a közönséges Marmoset majmokon, azonban a D_1 agonista SKF 38393 jelű vegyület nem rendelkezik ilyen hatással, *Neurosci. Lett.*, (1985) 57: 37-41). Meglepő módon a találmány vegyületeinek nincs a jelenleg alkalmazott dopaminerg gyógyszerekkel kapcsolatba hozható nem kívánatos mellékhatása, mint a sztereotípiá, hányinger, szédülés, émelygés.

A találmány vegyületei alkalmasak a központi idegrendszer rendellenességeinek vagy betegségeinek kezelésére, amelyeket a dopaminerg és/vagy szerotonerg és/vagy noradrenerg rendszerek zavarai okoznak, például a szenvedélybetegség (beleértve a beteges éhséget), a szorongásos rendellenességek (beleértve az általános szorongást, a pánikbetegséget, a kényszer, kényszer képzetrel kapcsolatos rendellenességeket), a depresszió, az autizmus, a skizofrénia, a Parkinson kór, az észlelés és a memória rendellenességei kezelésére.

A megfelelő savak, amelyekkel a találmány vegyületei gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat képeznek, például a sósav, kénsav, foszforsav, salétromsav, és a szerves savak, mint például a citromsav, fumársav, maleinsav, borkősav, ecetsav, benzoésav, p-toluol-szulfonsav metán-szulfonsav és a naptalin-szulfonsav.

A gyógyszer előalakok az (I) képletű vegyületek származékai, amely képletben egy olyan csoport van jelen, amely könnyen leválik a szer adagolása után. Az alkalmas gyógyszer előalakok például az olyan vegyületek, amelyek egy amidin-csoportot, enamin-csoportot, Mannich bázist, hidroximetilén-származékot, egy O-(aciloximetilén-karbamát) származékot, karbamátot vagy enaminont tartalmaznak.

A vegyületeket és azok sóit az ismert eljárásokkal folyékony vagy szilárd segédanyagokat használva olyan formává alakíthatjuk, amely alkalmas gyógyszerként történő adagolásra.

A találmány vegyületei előállíthatók az analóg vegyületek szintézisére alkalmazott ismert módszerekkel.

„A” módszer

Az (I) képletű vegyületeket, amely képletben --Z jelentése --N vagy --C, előállíthatjuk a megfelelő vegyület, ahol Q jelentése hidrogénatom, és a Q-Hal képletű vegyület reakciójával, ahol Q jelentése a korábban megadott és Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom. A reakciót végezhetjük oldószerben, mint az acetonitril, bázis, mint például etil-diizopropil-amin vagy trietil-amin jelenlétében.

Azok a kiindulási anyagok, amely képletben Q jelentése hidrogén és --Z jelentése --N ismertek, és előállíthatók az EP 0189612 sz. szabadalomban leírtak alapján. Azok a kiindulási anyagok, amely képletben Q jelentése hidrogén és --Z jelentése --C előállíthatók az A.i reakcióvázlatban leírt (III-H vegyület) módszer alapján.

„B” módszer

A „B1” vegyületek, azaz az olyan (I) képletű vegyületek, amely képletben --Z jelentése =C, előállíthatók az A.i reakcióvázlat alapján.

A (ii) lépés kiindulási anyagát előállíthatjuk a J. Org. Chem. 45, (1980), 4789 közleményben leírtak alapján és a (ii) lépést elvégezhetjük a J. Org. Chem. 47, (1982), 2804 közleményben leírtak alapján.

A (iii) lépést az ilyen típusú kémiai reakciók ismert módszereivel végezhetjük.

A találmányt a következő példákkal mutatjuk be:

1. Példa

Az A módszer általános eljárása

a) 1 mmól Q-Hal képletű halogén vegyülethez adjuk a 0,8 mmól (I-H) képletű vegyület (--Z jelentése =N) 7,5 ml acetonitriles oldatát. Ezt követően 0,43 ml (2,5 mmól) diizopropil-etil-amint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán át kevertetjük 85 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 7,5 ml diklór-metánt adunk hozzá, majd a kapott oldatot egy szilárd fázisú extrakciós oszlop (5 g Varian, Si-típus) tetejére öntjük, majd az értékes anyagot tartalmazó frakciókat ezt követően egy másik oszlop [5 g Varian, 0,8 meq./g típusú erős kation cserélő gyanta (SCX), amelyet először metanollal, majd diklór-metánnal kezeltünk] tetejére öntjük, majd az oszlopot kétszer metanollal mossuk. Ezután a második oszlopot mossuk 0,1 M NH₃ /metanol oldattal. És az elúciót 1,0 M NH₃ /metanol oldattal végezzük. Az értékes anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert és a ma-



radék diizopropil-etil-amint vákuumban ledesztilláljuk, így a kívánt terméket nyerjük.

A tisztítási lépést elvégezhetjük standard oszlop-kromatográfiás módszerrel is. Egy egyedi esetben, azaz az (A1) bázis előállítása esetén oldószerként dimetil-formamidot (DMF) alkalmaztunk (lásd lentebb).

b) 10,2 g (40 mmól) (I-H) HCl vegyületet szuszpendálunk 150 ml dimetil-formamidban, a szuszpenzióhoz keverés közben 21 ml (120 mmól) diizopropil-etil-amint adunk. Keverés közben szobahőmérsékleten a reakcióelegyhez adjuk a 7,0 g (41 mmól) benzil-bromid 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 10 perc alatt, a reakció enyhén exoterm (5-10 °C). A reakcióelegyet további 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 700 ml vízre öntjük. Ezt követően a vizes fázist extraháljuk 3 x 250 ml etil-acetáttal, az egyesített szerves fázist mossuk 2 x 150 ml vízzel, végül magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, maradékként 10,5 g nyersterméket nyerünk. A nyersterméket flash kromatográfia (szilikagél, eluens: diklórmetán - metanol 98:2) alkalmazásával tisztítjuk.

Így 8,5 g (69 %) tiszta (A1) vegyületet nyerünk szabad bázis formájában. Olvadáspont: 189-190 °C.

Az A2 – A46 képletű vegyületeket az A táblázatban jelölt módon az A módszer a) eljárásának analógiájára állítottuk elő.



b= bomlás

szb = szabad bázis

a (IV) képletben

a helyettesítők helyzete

Vegyület	Hal	só	op. °C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
A1	Br	szb	189-90					
A2	Br	szb	220-22 b	Br				
A3	Br	szb	170-2 b	F	F	F	F	F
A4	Br	szb	220-2 b			CN		
A5	Br	szb	130-2 b		OMe			
A6	Br	szb	223-5 b			SO ₂ Me		
A7	Br	szb	235-7 b		Cl			Cl
A8	Br	szb	190-2 b	F	Me			
A9	Br	szb	200-2 b	F	F			
A10	Br	szb	122-4 b		SCF ₃			
A11	Br	szb	>250 b	Cl			Cl	
A12	Br	szb	160-70 b	Me				
A13	Cl	szb	165-7 b			OMe		
A14	Br	szb	177-9		F	F		
A15	Br	szb	150-2			OCF ₃		
A16	Br	szb	146-8		Br			
A17	Br	szb	193-5		Br	OMe		
A18	Br	szb	170-1		F	F	F	
A19	Br	szb	195-7	F		F		
A20	Br	szb	171-3	OCF ₃				
A21	Br	szb	191-6 b		Cl	Cl		
A22	Br	szb	183-6		Me			
A23	Br	szb	132-4			CF ₃		
A24	Br	szb	194-206 b		F		F	

A Táblázat

b= bomlás



szb = szabad bázis

a (IV) képletben
a helyettesítők helyzete

Vegyület	Hal	só	op. °C	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
A25	Br	szb	124-7		CF ₃			
A26	Br	szb	184-6			t-But		
A27	Br	szb	216-8 b	Cl				
A28	Br	szb	115-20		CF ₃	F		
A29	Br	szb	175-8	CF ₃				
A30	Br	szb	186-8	Cl			CF ₃	
A31	Br	szb	197-200	F		F		F
A32	Br	szb	159-63			Br		
A33	Cl	szb	152-8 b		Me	Me		
A34	Br	szb	178-83	F				
A35	Br	szb	215-9	CN				
A36	Br	szb	198-200		Me		Me	
A37	Br	szb	190-5			Me		
A38	Br	szb	166-76		CN			
A39	Br	szb	188-90	CF ₃		F		
A40	Br	szb	210-4	Cl		F		
A41	Br	szb	180-6			F		
A42	Br	szb	159-63		F			
A43	Br	szb	178-80	F	Cl			
Vegyület	Hal	só	op. °C		Q			
A44	Cl	szb	188-90 b		2-piridil- -metil			
A45	Cl	szb	175-9		3-piridil- -metil			
A46	Cl	szb	230-5 b		4-piridil- -metil			

2. Példa

ii és iii lépések (A.i reakcióvázlat)

Inert atmoszférában 16,5 g (78,2 mmól) N-(terc-butoxi-karbonil)-meta-fluor-anilint feloldunk 230 ml száraz tetrahidro-furánban, majd az oldatot lehűtjük $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra szárazjéggel acetonban. Az oldathoz adjuk lassú ütemben a 156 mmól (2 mól ekvivalens) terc-butil-lítium heptános oldatát, majd a reakcióelegyet 30 percen át $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd 2 órán át $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük. A reakcióelegyet ismét lehűtjük $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, majd hozzáadjuk a 14,4 ml (78 mmól) (1 mól ekvivalens) N-benzil-piperidon 25 ml-es száraz tetrahidro-furános oldatát. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és további 16 órát kevertettük ezen a hőmérsékleten. Ezt követően 250 ml 2M sósav oldatot adtunk a reakcióelegyhez, és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített vizes fázist keverés közben 84 g nátrium-hidrogén-karbonátra öntöttük, majd a vizes fázist ismét extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószert vákuumban ledesztilláltuk, maradékként 15 g sötét sárga olajat nyertünk. A termék oszlop kromatográfiás tisztítása (szilikagél, eluens: diklór-metán – metanol 9:1) után 7,5 g (kb. 30 %) világos sárga habszerű anyagot nyertünk. Keverés közben 1 g anyagot kezeltünk dietil-éterrel és csekély mennyiségű etil-acetáttal. 50 óra állás után a szilárd anyagot kiszűrtük, és mostuk dietil-éter – hexán eleggyel. Így 0,5 g csaknem fehér szilárd anyagot (x1)nyertünk.

Olvadáspont: $125-8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

iv lépés (A.i reakcióvázlat)

Keverés közben 6,3 g (19,4 mmól) **(x1)** képletű anyagot (A.i. reakcióvázlat) feloldottunk 250 ml dioxánban, majd 150 ml cc. sósav oldatot adtunk hozzá, majd az elegyet 1,5 órán át forraltuk. A reakcióelegyet hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre, majd 140 g nátrium-hidrogén-karbonátra öntöttük, ezután kb. 250 ml etil-acetátot és a szilárd anyag feloldásához elegendő mennyiségű vizet adtunk hozzá. Az elegy pH értéke >7. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószert vákuumban ledesztilláltuk, így 8 g sötét sárga olajat nyertünk, amely állás közben kristályos anyaggá változott. A termék oszlop kromatográfiás tisztítása (szilikagél, eluens: etil-acetát) 4,5 g (kb. 30 %) csaknem fehér anyagot eredményezett. Az anyagot szuszpendáltuk hexánban, és a szuszpenziót 20 órán át kevertettük. A terméket szűrtük, szárítottuk, így 3,5 g (59 %) **(B1)** szabad bázist nyertünk fehér kristályos anyag formájában.

Olvadáspont: ~153 °C.

3. Példa

Az A.i. reakcióvázlat III-H intermedierének előállítása
v lépés (A.i reakcióvázlat)

2,71 g (8,9 mmól) **(B1)** képletű anyagot (A.i. reakcióvázlat) feloldottunk 250 ml absz. etanolban. Az oldathoz 0,6 g 20 %-os Pd/szén katalizátort adtunk majd a reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten hidrogéneztek. A katalizátort hyflo super cel rétegen kiszűrtük, a szűrőn lévő anyagot metanol - trietil-amin 97:3 arányú elegyével mostuk. A szűrletet vákuumban bepároltuk, a bepárlási maradékként nyert csaknem fehér szilárd anyagot etil-acetátban szuszpendáltuk, és a szuszpenziót 20

órán át kevertettük. A terméket szűrtük, majd szárítottuk. Így 1,56 g (81 %) (III-H) intermediert (A.i. reakcióvázlat) nyertünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) képletű vegyületek, sóik és gyógyszer előalakjaik, azzal jellemezve, hogy
 - Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, aminocsoport, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített mono- vagy dialkil-amino-csoport, vagy hidroxilcsoport,
 - X jelentése oxigénatom, kénatom, szulfoxid-csoport, vagy szulfon-csoport,
 - --Z jelentése C, =C vagy -N,
 - R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,
 - Q jelentése benzilcsoport, vagy 2-, 3-, vagy 4-piridil-metil-csoport, amely csoportok helyettesítve lehetnek egy vagy több halogénatommal, nitrocsoporttal, ciano-csoporttal, amino-csoporttal, mono- vagy diszubsztituált 1-3 szénatomos alkil-amino-csoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-tio-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal vagy hidroxilcsoporttal.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek azzal jellemezve, hogy Y, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Q jelentése (helyettesített) benzilcsoport és --Z jelentése az 1. igénypontban megadott.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek azzal jellemezve, hogy Q jelentése benzilcsoport és --Z jelentése -N.



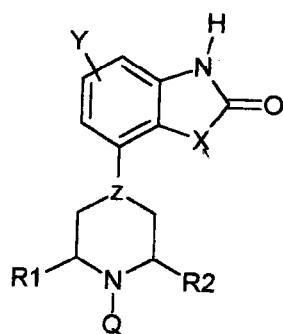
4. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) képletű vegyületeket, amely képletben Q jelentése hidrogénatom, reagáltatjuk a Q-Hal képletű vegyülettel, amely képletben Q jelentése az 1. igénypontban megadott és Hal jelentése halogénatom.
5. Gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyagként legalább egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.
6. Eljárás gyógyszerészeti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületet gyógyszer adagolására alkalmas formába hozzuk.
7. Eljárás a CNS rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során egy 1. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.
8. Eljárás szorongás és/vagy depresszió kezelésére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során egy 1. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.
9. Eljárás a Parkinson kór kezelésére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során egy 1. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.
10. Eljárás függőségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során egy 1. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.

4 1 lap 24/2

del

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099



(I)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A reakcióvázlat

