

P 07 00353 J

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2008.09.15.

A1

Kivonat

(TIO)KARBAMOIL-CIKLOHEXÁN-SZÁRMAZÉKOK METABOLITJAI

A jelen találmány (tio)-karbamoil-ciklohexán származékok, különösen a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetil(tio)karbamoil-ciklohexilamin metabolitjaira és gyógyászatilag elfogadható sóira, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és a dopamin receptorok befolyásolását igénylő állapotok gyógyításában és/vagy megelőzésében történő alkalmazásukra vonatkozik.

A JELLEMZŐ ÁBRA SZÁMA:

10

2008.09.15. Flr

P 07 00353

2007

KÖZTÉTÉLI
PÉLDANY

A1

Szolgálati Találmány

(TIO)KARBAMOIL-CIKLOHEXÁN-SZÁRMAZÉKOK METABOLITJAI

Bejelentő: Richter Gedeon Nyrt., Budapest

Feltalálók:	ÁGAINÉ CSONGOR Éva	50%
	Dr. KIRSCHNER Norbert	16%
	SCHMIDT Éva	10%
	Dr. GYERTYÁN István	11 %
	KISS Béla	13 %

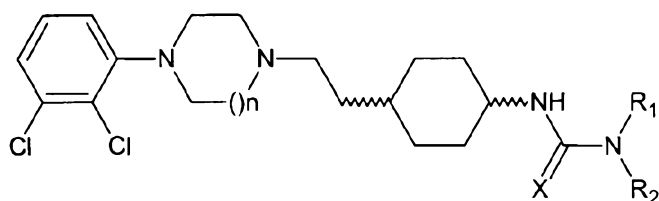
Budapest, 2007. május 18.

A találmány tárgya

A jelen találmány (tio)-karbamoil-cikloxexán származékok, különösen a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetil(tio)karbamoil-ciklohexilamin metabolitjaira és gyógyászatilag elfogadható sóira, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és a dopamin receptorok befolyásolását igénylő állapotok gyógyításában és/vagy megelőzésében történő alkalmazásukra vonatkozik.

A technika állásának ismertetése

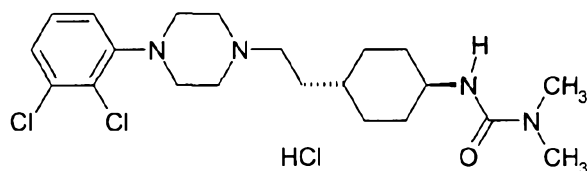
A 2006/0229297 számú publikált Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (tio)-karbamoil-ciklohexán származékokat ismertet, amelyek D₃ és D₂ dopamin receptor altípusokat előnyben részesítő ligandumok és amelyek az alábbi (I) általános képlettel rendelkeznek:



(I)

amely képletben R₁, R₂, X jelentése és n értéke a szabadalmi leírásban megadottakkal egyező.

A P0700339 alapszámú magyar szabadalmi bejelentés különösen az alábbi szerkezeti képlettel jellemezhető transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin-hidrogénkloridra, amelynek egy másik elnevezése: transz 1 {4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetilkarbamid-hidrogénklorid, vonatkozik:



A transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin-hidrogénklorid szájon át adagolható aktív és nagyon hatásos D_3/D_2 receptor antagonist, amely szignifikánsan erősebben hat a D_3 receptorokra, mint a D_2 receptorokra. E vegyület D_3 receptorokra gyakorolt antagonist hatása egy nagyságrenddel erősebb, mint a D_2 receptorokra gyakorolt antagonist hatása, amely vélhetően közömbösíti a D_2 receptorok által okozott extrapiramidális mellékhatások némelyikét. A transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin-hidrogénklorid egy másik kivételes tulajdonsága, hogy *in vivo* mintegy a “dopamin rendszer stabilizáló”-jaként működik. Ebben a tekintetben e vegyületnek kedvező dopaminerg hatása van a limbikus régiókban és mind (parciális) agonista, mind antagonist hatást mutat olyan bioszintézisben (és felszabadításban), amely a sajátos dopaminerg rendszer funkcionális státuszától függően modulálja a preszinaptikus D_2 receptorokat.

Ezek a vegyületek erősen vagy nagyon erősen hatnak a dopamin D_3 receptorokra és mérsékelten, illetve erősen hatnak a dopamin D_2 receptorokra, azonban mindig olyan kombinációban, hogy a D_3 receptorokra gyakorolt hatás 5 – 200-szor erősebb, mint a D_2 receptorokra gyakorolt hatás. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületeknek még nagyobb szelektivitása van egyéb receptorokkal szemben, mint amilyenek az alfa-1 receptorok. A kettős (azaz D_3 és D_2) funkcionális receptor antagonizmus, a fentiekben említett, különleges aránnyal párosulva különösen fontos, mivel ez teszi lehetővé *mind* a D_3 , *mind* a D_2 receptorok modulálása előnyös hatásainak egyidejű megnyilvánulását, az egyes sajátos receptor hatások ismert hátrányainak megjelenése *nélkül*.

Ezen túlmenően a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin-hidrogénklorid megnövekedett relatív affinitása a dopamine D_3 receptorokhoz a D_2 receptorokhoz képest azzal jár, hogy alacsony hatást mutat más receptorokkal szemben is, mint amilyenek az 5-HT_{2C}, a hisztamin és az adrenerg receptoriális

helyek, ezáltal azt sugalmazza, hogy alkalmazásakor kisebb lehetősége van olyan mellékhatások megjelenésének, mint amilyenek az extrapiramidális szimptomák (EPS) és a súlygyarapodás.

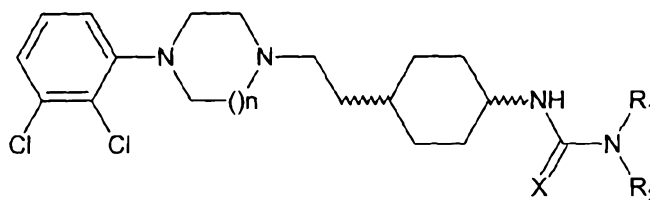
A találmány szerinti vegyületek olyan kóros állapotok kezelésében, illetve kialakulásának megelőzésében alkalmazhatók, amelyek dopamin receptorok modulálását kívánják.

A találmány összefoglalása

A jelen találmány (tio)-karbamoil-ciklohexán származékok, különösen a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetil(tio)karbamoil-ciklohexilamin metabolitjaira és gyógyászatilag elfogadható sóira, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és a dopamin receptorok befolyásolását igénylő állapotok gyógyításában és/vagy megelőzésében történő alkalmazásukra vonatkozik.

A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek



(I)

izolált és/vagy tisztított és/vagy szintetizált metabolitjai - mely képletben

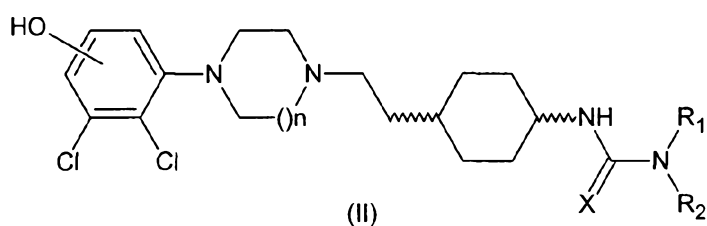
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

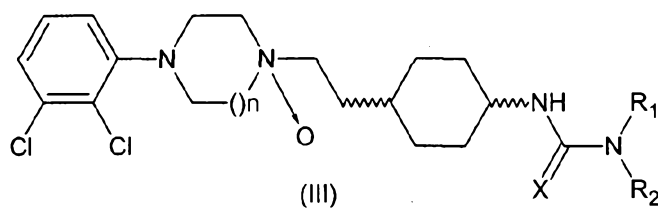
n értéke 1 vagy 2 -

és/vagy azok geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sói és/vagy hidratjai és/vagy szolvátjai.

A találmány egy bizonyos megvalósítási mód értelmében, a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n értéke 1 vagy 2 -

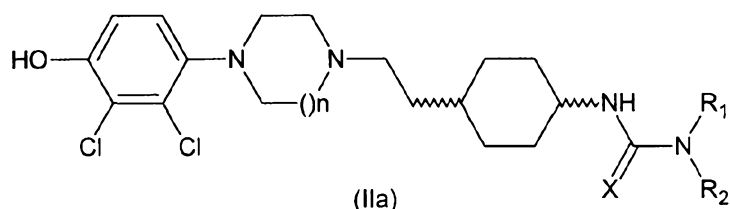
és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidratjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkozik.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek – mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke a fent megadottakkal egyező – tisztított formában vannak.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek – mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke a fent megadottakkal egyező – lényegileg tiszta formában vannak.

A találmány egy további megvalósítási módja értelmében a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek – mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke a fent megadottakkal egyező – izolált formában és/vagy szintetizált formában vannak.

A találmány egy megvalósítási módja értelmében a (II) általános képletű vegyületek (IIa) általános képlettel



jellemezhetők,

mely képletben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke a (II) általános képletű vegyületeknél megadottakkal egyező.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai szerint amikor a találmány szerinti metabolitok általános képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése alkil-csoport, az alkil rész 1-6 (különösen 1-4) szénatomot tartalmazhat, a szénlánc telített vagy telítetlen és egyenes vagy elágazó és adott esetben szubsztituált lehet, szubsztituensként egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoportot, aril-csoportot, (például fenil-csoportot) vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot, illetve ezek kombinációit tartalmazhat.

A találmány további megvalósítási módjai értelmében a találmány szerinti metabolitok általános képletében R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat, amely telített vagy telítetlen, adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat. Például R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt pirrolidin, piperazin, piperidin vagy morfolin gyűrűt alkothat.

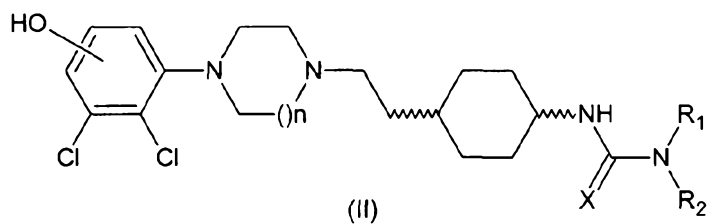
A találmány további megvalósítási módjai értelmében a találmány szerinti metabolitok általános képletében R_1 és/vagy R_2 jelentése alkenil-csoport, az alkenil rész 2-7 szénatomot és 1-3 kettős kötést tartalmazhat.

A találmány további megvalósítási módjai értelmében amikor R_1 és/vagy R_2 jelentése aril-csoport, ez az aril-csoport egy adott esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport lehet, például, korlátozás nélkül, fenil-csoport, naftil-csoport, fluorenil-csoport vagy antrakinonil-csoport, (például fenil-csoport vagy naftil-csoport). Az aril-csoport egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, 1-6 szénatomos alkiltio-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal vagy ezek kombinációival szubsztituált lehet.

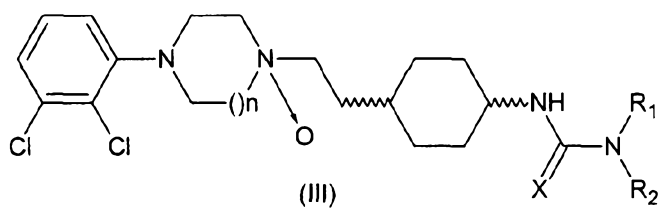
A találmány további megvalósítási módjai értelmében amikor R_1 és/vagy R_2 jelentése cikloalkil-csoport, a cikloalkil-csoport adott esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos cikloalkil-csoport lehet, mint amilyen a ciklohexil-csoport vagy az adamantil-csoport.

A találmány további megvalósítási módjai értelmében amikor R_1 és/vagy R_2 jelentése aroil-csoport, az aroil-csoportban lévő aril-csoport jelentése ugyanaz lehet, mint amelyeket az előzőekben az aril-csoportok ismertetésénél felsoroltunk, például fenil-csoport.

A találmány bizonyos megvalósítási módja olyan (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



- melyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, aril-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1-3 kettőskötést tartalmazó

alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport,

adott esetben szubsztituált monociklusos,
biciklusos vagy triciklusos cikloalkil-csoport,
aróil-csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

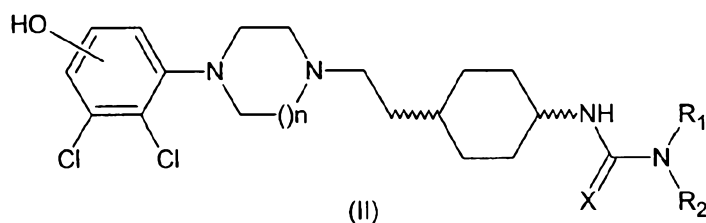
heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített vagy telítetlen, adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

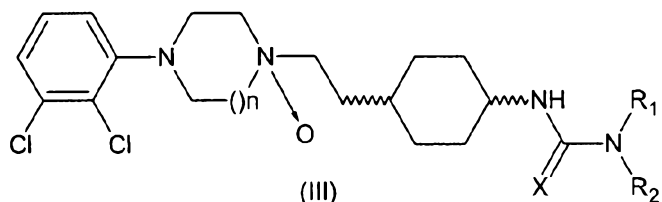
n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidrátjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkozik.

A találmány további megvalósítási módjai olyan (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



- melyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, fenil-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1 kettőskötést tartalmazó

alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal, ciklohexil-csoporttal, adamantil-csoporttal, benzoil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-csoport, vagy

R₁ és R₂ a közbezárt nitrogénatommal együtt

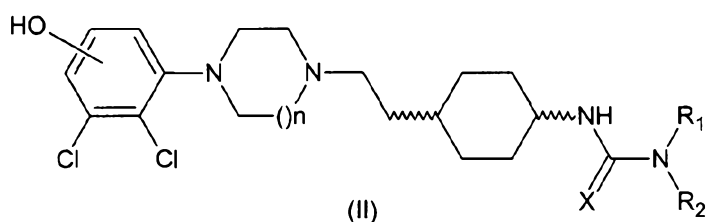
heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített lehet és adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal szubsztituált monociklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom vagy a nitrogénatom tartalmazhat,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

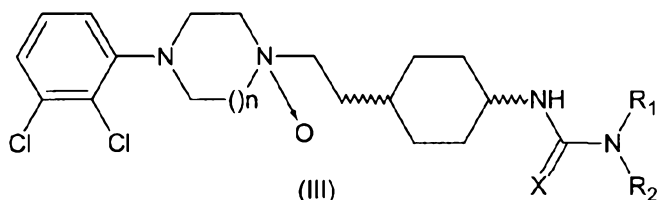
n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidrátjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkoznak.

A találmány további megvalósítási módjai olyan (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



melyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal

vagy fenil-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

allil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, ciano-csoporttal 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal,

vagy ciklohexil-csoporttal, szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal

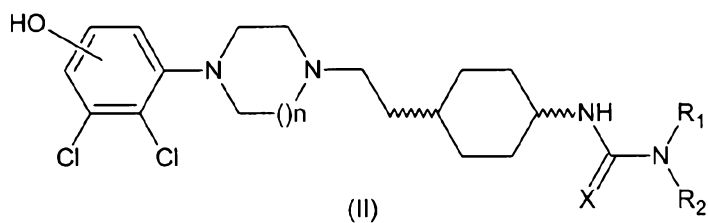
szubsztituált pirrolidin, piperazin, piperidin vagy morfolin gyűrűt alkot,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

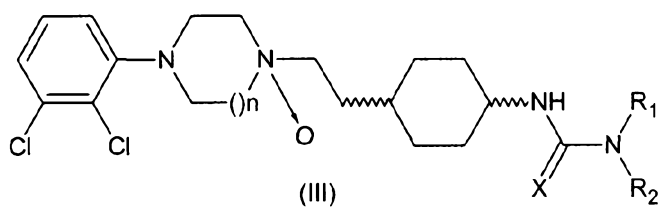
n értéke 1 –

és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidrátjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkozik.

A találmány további megvalósítási módjai olyan (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



- melyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy,

alkil-csoport (például metil-csoport),

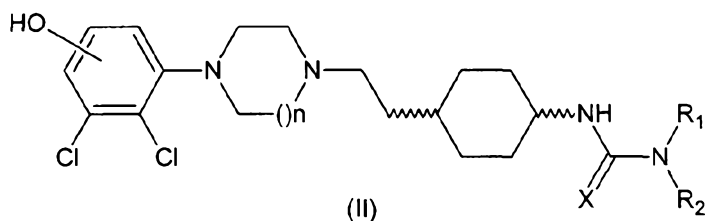
X jelentése és

n értéke

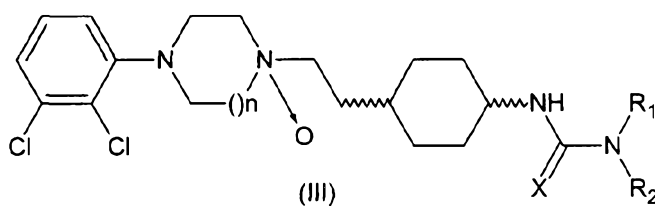
az előzőekben megadottakkal egyező –

és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidrátjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkoznak.

A találmány további megvalósítási módjai olyan (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületekre



és/vagy



- melyek képletében

R_1 és R_2 egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy

metil-csoport (például mind R_1 , mind R_2 jelentése

hidrogénatom, R_1 és R_2 közül az egyik hidrogénatom, a másik metil-csoport, R_1 és R_2 , mindegyike metil-csoport)

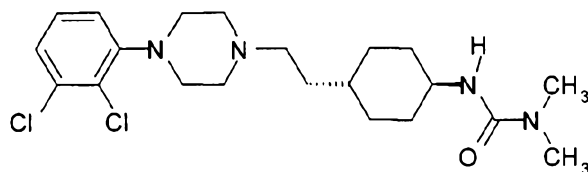
X jelentése és

n értéke

az előzőekben megadottakkal egyező –

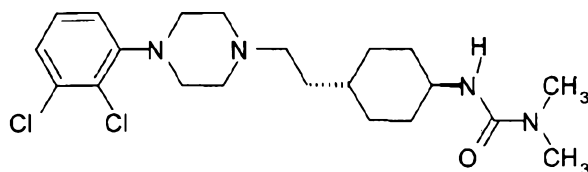
és/vagy geometriai izomerjeikre és/vagy sztereoizomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóikra és/vagy hidrátjaikra és/vagy szolvátjaikra vonatkoznak.

A találmány egy további megvalósítási módja a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



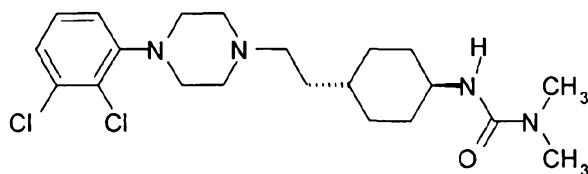
Izolált és/vagy szintetizált metabolitjaira és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sói és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



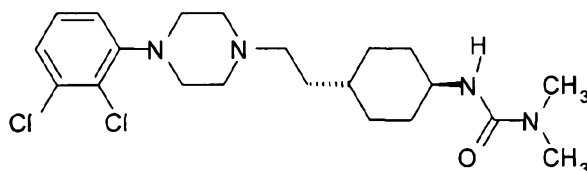
olyan metabolitjaira és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sóira és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak, melyek glükuronidok, ezek oxidációs vegyületek, monohidroxilezett vegyületek vagy egy szulfát konjugátumok lehetnek.

A találmány egy megvalósítási módja a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



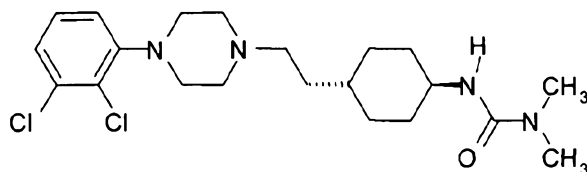
Izolált és/vagy szintetizált metabolitjaira és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sóira és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak, amelyek lényegileg tiszta formában vannak jelen.

A találmány egy további megvalósítási módja a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



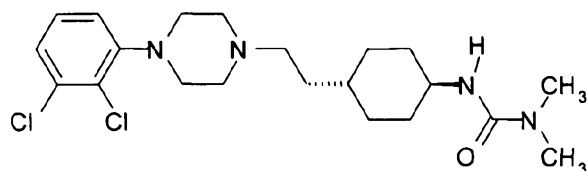
Izolált és/vagy szintetizált metabolitjaira és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sóira és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak, amelyek izolált formában vannak jelen.

A találmány egy további megvalósítási módja a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



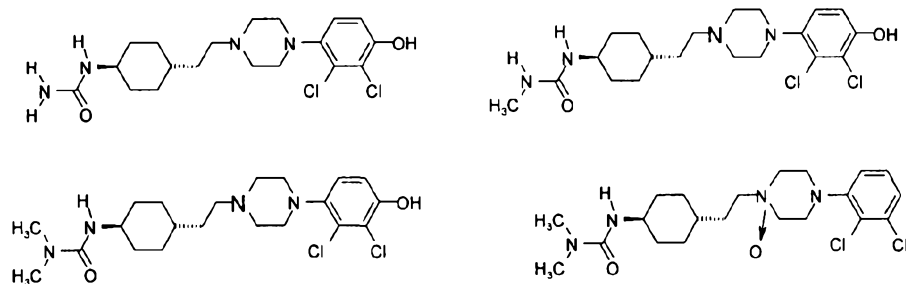
Izolált és/vagy szintetizált metabolitjaira és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sói és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak, amelyek tisztított formában vannak jelen.

A találmány egy további megvalósítási módja értelmében a transz 4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexilamin



Izolált és/vagy szintetizált metabolitjai és/vagy azok geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai szintetizált formában vannak jelen.

A találmány egy további megvalósítási módja az alábbi szerkezeti képletű metabolitokra



és/vagy azok geometriai izomerjeire és/vagy sztereoizomerjeire és/vagy diasztereomerjeire és/vagy sóira és/vagy hidrátjaira és/vagy szolvátjaira és/vagy polimorfjaira vonatkoznak.

Gyógyászati lag elfogadható sók

A gyógyászati lag elfogadható sókat úgy állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületeket, amelyek bázisként funkcionálnak, valamilyen szerves vagy szervetlen savval reagáltatjuk és íly módon sôt képezünk belőlük, például sósavas sókat, kénsavas sókat, foszforsavas sókat, metánszulfonsavas sókat, kámforszulfonsavas sókat, oxálsavas sókat, maleinsavas sókat, borostyánkősavas sókat, citromsavas sókat, hangyasavas sókat, hidrogénbromiddal képezett sókat, benzoosavas sókat, borkősavas sókat, fumársavas sókat,



szalicilsavas sókat, mandulasavas sókat, szénsavas sókat. A gyógyászatilag elfogadható sók közé tartoznak azok a sók is, amelyek esetében a találmány szerinti vegyületek savként funkcionálnak és amelyeket egy megfelelő bázissal reagáltatva állítunk elő, ilyen bázisokkal képezett sók lehetnek például a nátriummal képezett sók, a káliummal képezett sók, a kalciummal képezett sók, a magnéziummal képezett sók, az ammóniummal képezett sók és a kolinnal képezett sók. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány oltalmi körébe eső vegyületek savaddíciós sóit úgy állíthatjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet a megfelelő szerves vagy szervetlen savval az ismert módszerek bármelyikével reagáltatjuk. Ha pedig alkáli fémsókat vagy alkáli földfémsókat kívánunk előállítani, akkor a találmány szerinti vegyületeket reagáltatjuk a megfelelő bázissal bármely, ilyen reakciókra ismert módszer szerint.

Az alábbiakban olyan savaddíciós sókra sorolunk fel példákat, amelyek úgy állíthatók elő, hogy a találmány szerinti vegyületeket valamely szerves vagy szervetlen savval reagáltatunk, ilyen sók az acetátok, adipátok, alginátok, citrátok, aszpartátok, benzoátok, benzolszulfonátok, biszulfátok, butirátok, kámforátok, diglükonátok, ciklopentán-propionátok, dodecilszulfátok, etánszulfonátok, glükóheptanoátok, glicerofoszfátok, hemiszulfátok, heptanoátok, hexanoátok, fumarátok, hidrogénbromidok, hidrogénjodidok, 2-hidroxi-etánszulfonátok, laktátok, maleátok, metánszulfonátok, nikotínátok, 2-naftalén-szulfonátok, oxalátok, palmoátok, pektinátok, perszulfátok, 3-fenil-propionátok, pikrátok, pivalátok, propionátok, szukcinátok, tartarátok, tiocianátok, tozilátok, mezilátok és undekanoátok.

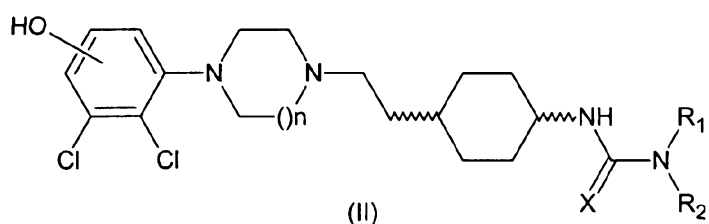
A találmány egy megvalósítási módja szerint a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sója a hidrogénklorid só.

Szakember azt is felismeri, hogy a találmány szerinti hasznos vegyületek különböző polimorf formában létezhetnek. Mint ahogyan az a szakirodalomban ismert a polimorfia egy vegyület azon képessége, hogy több, mint egy elkülönült kristályformában vagy „polimorf” fajtában kristályosodik. A polimorf egy molekula vegyület szilárd kristályos fázisa, amely az adott molekula vegyület szilárd állapotában legalább két különböző elrendezéssel vagy polimorf formával rendelkezik. Egy adott vegyület polimorf formáit ugyanazzal a kémiai képlettel vagy kompozícióval definiáljuk és kémiai szerkezetükben különböznek, mint két

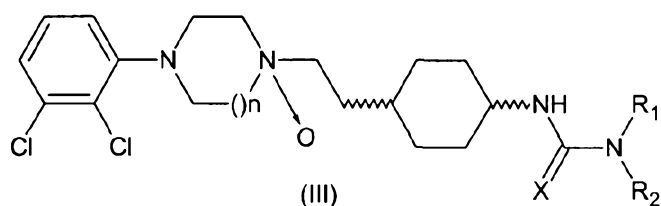
különböző kémiai vegyület kristály szerkezetei. A találmány szerinti vegyületek ilyen polimorfjai szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartozik.

Szakember továbbá azt is felismeri, hogy néhány, a jelen találmány szerinti hasznos vegyület különböző szolvatált formában létezhet. A találmány szerinti vegyületek szolvátjai akkor keletkeznek, amikor az oldószer molekulák beépülnek a molekulavegyület kristályrács szerkezetébe a kristályosítási folyamat alatt. Például a találmány szerinti vegyületek alkalmas szolvátjai lehetnek a hidrátok, mint amilyenek a monohidrátok, dihidrátok, szeszkvihidrátok és a hemihidrátok. A találmány szerinti vegyületek ezen szolvátjai szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Szakember továbbá azt is felismeri, hogy a jelen találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



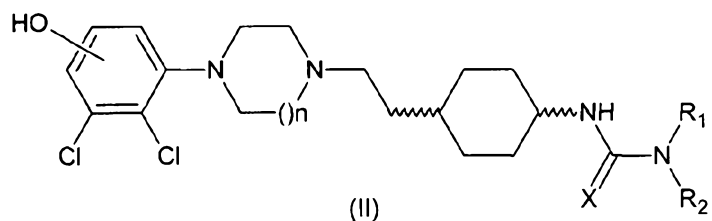
és/vagy



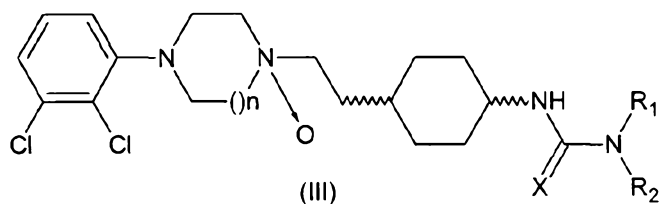
- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

a ciklohexán gyűrű konfigurációjától függően *cisz* és *transz* izomerek formájában létezhetnek. Mind a *cisz*, mind a *transz* izomerek, valamint ezek keveréke ugyancsak a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak. A találmány szerinti vegyületek előnyösen *transz* konfigurációjúak.

Bizonyos találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



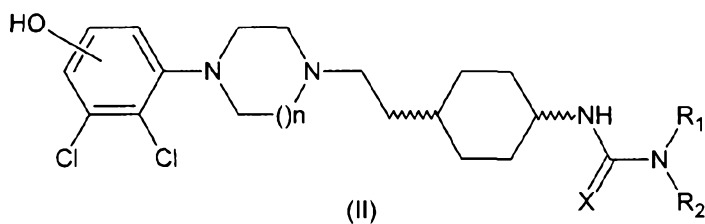
és/vagy



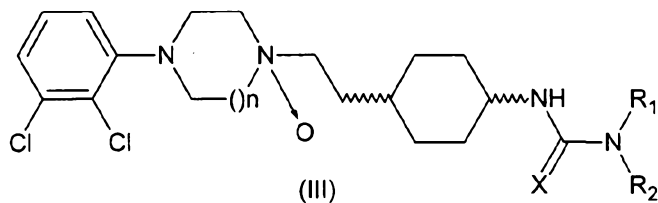
- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

és amelyek R_1 és/vagy R_2 helyén szubsztituensként 2-7 szénatomos alkenil-csoportot tartalmaznak, ugyancsak létezhetnek *cisz* és *transz* izomerek formájában. Ezek hasonlóan szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak, beleértve valamennyi ilyen izomert és azok keverékeit.

Bizonyos találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



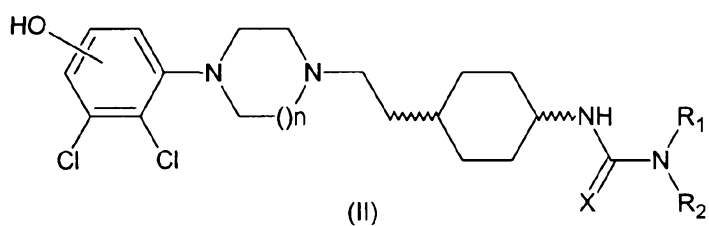
és/vagy



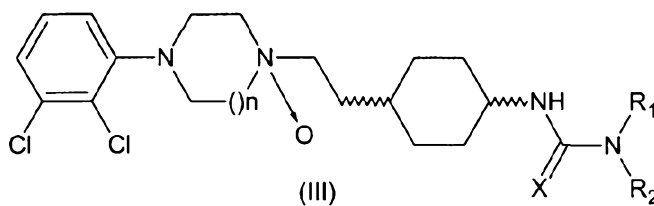
- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

sztereoizomerekként és diasztereomerekként is létezhetnek. Ezek a találmány szerinti vegyületek sztereoizomerjei és diasztereomerjei, valamint ezek keverékei szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

Mivel a találmány a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



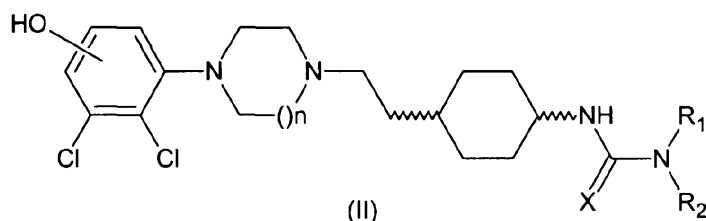
és/vagy



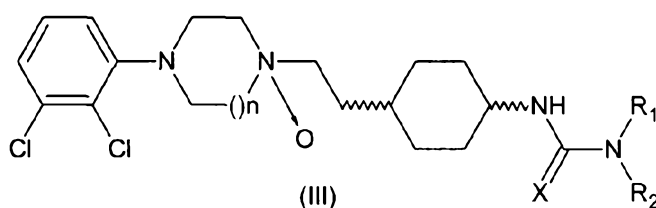
- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

sóira is vonatkozik, amelyeket a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek - mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező – savakkal képeznek, a találmány különösen azokra a sókra vonatkozik, amelyeket gyógyászatilag alkalmas savakkal történő reakcióval állítanak elő; a (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek - mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező – jelentése, ha külön nincs is említve, függetlenül akár a szabad bázist, akár a sót jelenti egyaránt.

Szakember azt is felismeri, hogy a jelen találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



és/vagy

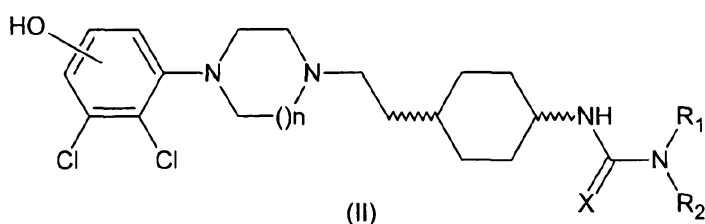


- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

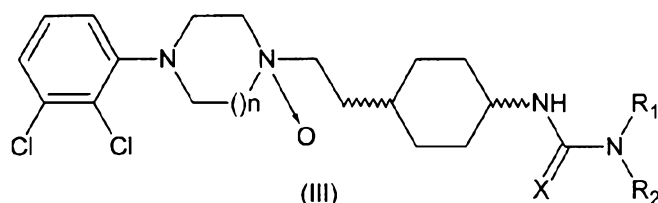
különböző tautomer és geometriai izomer formájában létezhez. A jelen találmány szerinti vegyületek valamennyi tautomer és diasztereomer formája, beleértve a *cisz* izomereket, a *transz* izomereket, a diasztereomer elegyeket, a racemátokat, az enantiomerek nem racém keverékét, a lényegileg tiszta enantiomereket, szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartozik. A lényegileg tiszta enantiomereknek azokat nevezzük, amelyek nem több, mint 5

súly/súly százalékot, előnyösen 2 súly/súly százalékot, legelőnyösebben 1 súly/súly százalékot tartalmaznak a megfelelő ellenkező enantiomerből.

A találmány szerinti vegyületek optikai izomerjeit úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő racém elegyeket valamilyen hagyományos módszerrel rezolváljuk, például úgy, hogy egy optikailag aktív savval vagy bázissal diasztereomer sópárokat képezünk vagy kovalens disztereomereket képezünk. Megfelelő optikailag aktív sav lehet például a borkősav, a diacetil-borkősav, a dibenzoil-borkősav, a ditoluil-borkősav és a kámforszulfonsav. A találmány szerinti vegyületek diasztereomer elegyeit elkülöníthetjük egyes diasztereomerekké a különböző fizikai és/vagy kémiai tulajdonságaik alapján a szakember számára ismert módszerekkel, például kromatográfiával vagy frakcionált kristályosítással. Az eredetileg alkalmazott optikailag aktív bázisokat vagy savakat aztán az elkülönített diasztereomer sókból felszabadíthatjuk. Az optikai izomerek elkülönítésére szolgáló különböző eljárások magukban foglalják a királis kromatográfiát (például királis HPLC /magas nyomású folyadék oszlop/ kromatográfia), hagyományos vagy nem hagyományos módon optimálisan kiválasztva az enantiomerek elválasztásának maximalizálására. Többek között a Diacel cég, például a Chiracel OD és a Chiracel OJ gyárt alkalmas királis HPLC (magas nyomású folyadék oszlop/ kromatográfia) oszlopokat, ezek mindegyike szokásos módon kiválasztható. A találmány szerinti vegyületek optikai izomerjeinek elkülönítésére az enzimatisztisztítás is jól használható. A találmány szerinti optikailag aktív (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületeket



és/vagy



- mely képletekben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke az előzőekben megadottakkal egyező –

úgy is előállíthatjuk, hogy optikailag aktív kiindulási anyagokat alkalmazunk egy királis szintetikus eljárásban olyan reakció feltételek mellett, amelyek nem okoznak racemizációt.

Továbbá, szakember azt is felismeri, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek különböző dúsított izotópos formákban is használhatók, például ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C és/vagy ^{14}C tartalomban dús izotóp formában. A találmány egy különleges megvalósítási módja szerint a találmány szerinti vegyületek deuterált formában vannak. Ilyen deuterált formákat az 5 846 514 és a 6 334 997 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő. Amint az az 5 846 514 és a 6 334 997 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokban ismertetésre került, a deuterizáció javítja az ilyen gyógyszerek hatásosságát és növeli a hatás időtartamát.

Deuteriummal szubsztituált vegyületeket különböző módszereket használva szintetizálhatunk, például: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S.: The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; és Evans, E. Anthony.:

Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32.
CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

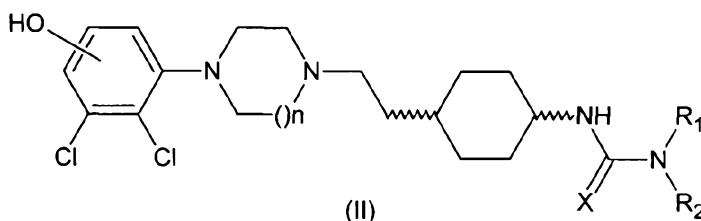
Ahol alkalmas, a jelen találmány tárgyát képezik az oltalmi körbe eső vegyületek jól használható formái, mint amilyenek a bázisok szabad állapotukban, és gyógyászatilag elfogadható sók vagy a találmány szerinti valamennyi vegyület prodrug-ja amennyiben a sók és a prodrug-ok előállíthatók.

Kompozíciók

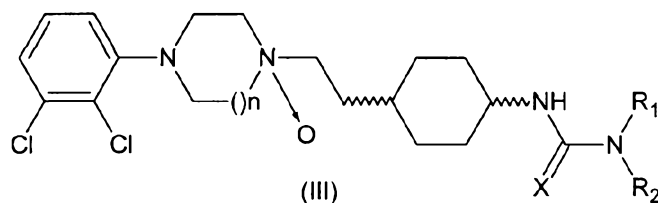
A jelen találmány magában foglalja a jelen találmány szerinti metabolitokat tartalmazó gyógyászati készítményeket is.

Számos mértékadó hivatkozás áll rendelkezésre, amelyek különböző készítmények előállítását írják le, melyek alkalmasak a találmány szerinti vegyületek beadására. Ilyen készítményeket és azok elkészítését tartalmazzák például a következő hivatkozások: Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., valamint Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

A jelen találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

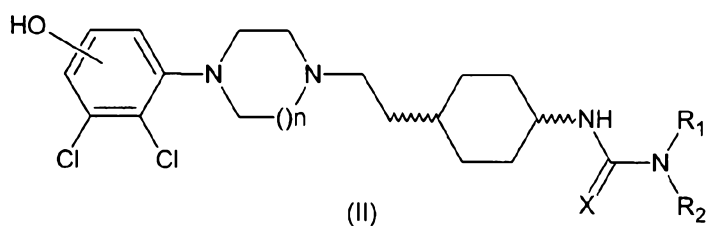
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

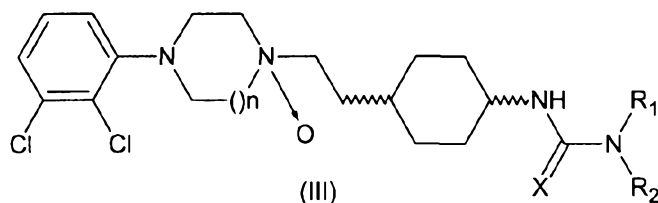
és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik

beadását a beteg szükségleteinek megfelelően végezhetjük, például orálisan (szájon át), nazálisan (az orr nyálkahártyáján át), parenterálisan (gyomor-bélrendszert megkerülő: szubkután /bőr alá/, intravénásan /vénába/, intramuszkulárisan /izomba/, intraszternálisan /szegycsontba/ és infúzió útján), inhalálással /belégzéssel/, rektálisan /végbélen át/, vaginálisan /hüvelyen át/, topikálisan /helyileg/ és okulárisan /szemen keresztül/.

Különbéle szilárd orális (szájon át beadható) dózisformát alkalmazhatunk a találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

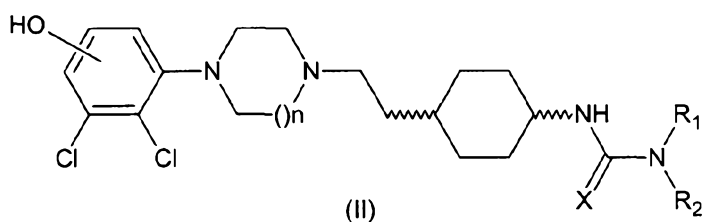
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

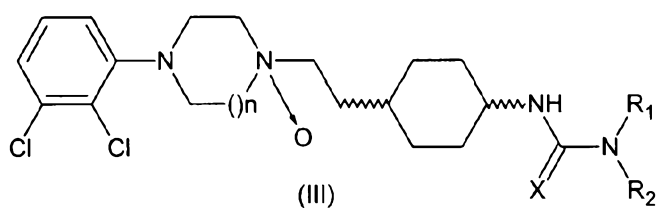
és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik

beadására; ilyen szilárd formák lehetnek a tabletták, gélkapszulák, kapszulák, granulátumok, pasztillák (szögletes tabletták) és ömlesztett porok. A jelen találmány szerinti polimorfokat és szolvátokat beadhatjuk önmagukban vagy különféle gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagokkal, hígítószerrel (mint amilyen a szukróz, mannitol, laktóz, keményítő) és a szakirodalomban ismeretes hordozóanyagokkal, beleértve, de nem korlátozó értelemben, a szuszpendáló szereket, szolubilizáló szereket, pufferáló szereket, kötőanyagokat, porlasztó szereket, tartósító szereket, színező anyagokat, síkosító anyagokat és hasonlókat. A jelen találmány szerinti vegyületek beadásában a késleltetett hatóanyagleadású kapszulák, tabletták és gélek szintén előnyösek.

A találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közébezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

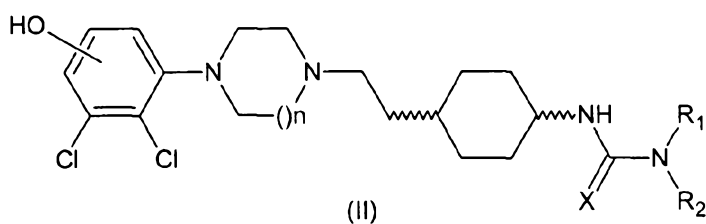
n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik

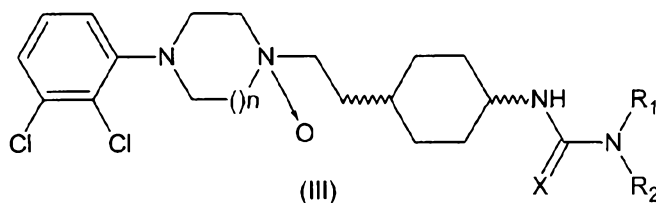
beadására különféle folyékony orális (szájon át beadható) dózisformákat is használhatunk, beleértve a vizes és nem-vizes oldatokat, emulziókat, szuszpenziókat, szirupokat és elixíreket. Ezek a dózisformák valamilyen alkalmas inert, a szakirodalomban ismert hígítószerkeket, mint amilyen a víz és alkalmas, a szakirodalomban ismert hordozóanyagokat, mint amilyenek tartósítószerkeket, nedvesítő szerkeket, édesítő szerkeket, ízesítő anyagok, valamint emulgeáló szerkeket és/vagy szuszpendáló szerkeket is tartalmaznak a

találmány szerinti vegyületek mellett. A találmány szerinti polimorfok és szolvátok injektálhatók, például intravénásan valamilyen izotóniás steril oldatban. A fentiekben említetteken túlmenően egyéb készítmények is alkalmazhatók.

A találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületek



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeikre és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik

rektális (végbélen át történő) beadására kúpok készíthetők oly módon, hogy a találmány szerinti vegyületet valamilyen alkalmas hordozóanyaggal, mint amilyen a kakaóvaj, szalicilátok és polietilén-glikolok összekeverjük. A találmány szerinti vegyületek vaginális (hüvelyen át történő) beadására szolgáló gyógyászati készítményeket pesszárium, tampon,

krém, gél, hab vagy spray alakjában alkalmazhatjuk, amelyek még a hatóanyagon kívül, a szakirodalomban ismert alkalmas vivőanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek helyi (topikális) használatára alkalmazott gyógyászati készítmények az alábbiak lehetnek: krémek, gyógykenőcsök, híg kenőcsök (kenetek), öblítőszer, emulziók, szuszpenziók, gélek, oldatok, pépek, porok, spray-k és cseppek, amelyek alkalmasak a bőrön, szemén, fülön és az orron át történő beadásra. A találmány szerinti vegyületek helyi (topikális) használatára alkalmazott gyógyászati készítmények közé tartozik a transzdermális alkalmazás is, például transzdermális tapaszok útján.

A találmány szerinti vegyületek tartalmazó aeroszolos formájú gyógyászati készítmények beadását inhaláció (belélegzés) útján alkalmazhatjuk. Például, ha a találmány szerinti vegyületeket légúti rendellenességek kezelésére kívánjuk alkalmazni, akkor a találmány szerinti vegyületeket inhalációs úton, por formájában (például mikronizált alakban) vagy porlasztott oldatok vagy porlasztott szuszpenziók formájában adhatjuk be. Az aeroszolos készítményt nyomás alatt lévő porlasztóba helyezhetjük.

A jelen találmány oltalmi köre kiterjed a találmány szerinti vegyületek alkalmazására olyan gyógyászati készítmények gyártásában, amelyek olyan állapotok kezelésére szolgálnak, amelyek egy dopamin receptor modulálását kívánják, különösen dopamin D_3/D_2 receptorokét.

A jelen találmány oltalmi köre kiterjed olyan állapotok kezelési módszereire, amelyek egy dopamin receptor, különösen egy dopamin D_3/D_2 receptor modulációját kívánják. A jelen találmány egy további megvalósítási módja értelmében a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak olyan állapotok kezelésére szolgáló módszerek, amelyek D_3/D_2 receptor modulációját kívánják oly módon, hogy ezt a a jelen találmány oltalmi körébe tartozó egy vagy több vegyülettel végzik.

A dopaminerg neurotransmitter rendszer rendellenes működése számos neuropszichiátriai betegség, mint például a szkizofrénia, a Parkinson-kór és a drogfüggőség, kórtanában áll fenn. A dopamin a hatását legalább ötféle, jól megkülönböztethető dopamin receptoron fejt ki, melyek a D_1 -(D_1 , D_5) vagy a D_2 -(D_2 , D_3 , D_4) receptor családkhoz tartoznak. Kimutatták, hogy a D_3 receptorok jellegzetes eloszlást mutatnak az agyi dopaminerg

rendszerekben. Nevezetesen, a D₃ receptorok nagy sűrűségben találhatók bizonyos limbikus struktúrákban, mint amilyen a *nucleus accumbens* és a *Calleja-szigetek*. Éppen ezért a D₃ receptorok szelektív befolyásolása ígéretes megoldás lehet a dopaminerg funkciók még szelektívebb befolyásolására, következésképpen sikeres terápiás beavatkozásra számos rendellenesség, mint amilyen a szkizofrénia, érzelmi és gondolkodási zavarok, (Sokoloff, P. et al.: *Nature*, **1990**, 347, 146; Schwartz, J.C. et al.: *Clin. Neuropharmacol.* **1993**, 16, 295; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* **1997**, 49, 231), drogfüggőség (Pilla, C. et al.: *Nature* **1999**, 400, 371) és Parkinson-kór (Levant, B. et al.: *CNS Drugs* **1999**, 12, 391) vagy fájdalom (Levant, B. et al.: *Neurosci. Lett.* **2001**, 303, 9) esetén.

A dopamin D₂ receptorok kiterjedt eloszlást mutatnak az agyban és ismeretes, hogy számos fiziológiai funkció és patológiai állapot kialakulásában játszanak szerepet. Például a dopamin D₂ antagonistákat széles körben használják antipszichotikumként. Azonban az is ismert, hogy a D₂ receptorokkal szembeni erős antagonizmus nem-kívánt mellékhatásokhoz vezet, mint amilyenek az extrapiramidálistmozgási tünetek, a pszichomotoros lassulás vagy a kognitívzavarok. Ezek a mellékhatások komoly mértékben korlátozzák a dopamin D₂ antagonisták terápiás felhasználását (Wong A.H.C. et al.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2003**, 27, 269.).

A dopamin D₂ receptorok kiterjedt eloszlást mutatnak az agyban és ismeretes, hogy számos fiziológiai funkcióban és patológiás állapot kialakulásában játszanak szerepet. Például a dopamin D₂ antagonistákat széles körben használják antipszichotikumként. Azonban az is ismert, hogy a D₂ receptorok erőteljes antagonizálása nem-kívánt mellékhatásokhoz vezet, mint amilyenek az extrapiramidális mozgási tünetek, a pszichomotoros lassulás, a kognitív zavarok, vagy a hormonális változások. Ezek a mellékhatások komoly mértékben korlátozzák a dopamin D₂ antagonisták terápiás felhasználását (Wong A.H.C. et al.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2003**, 27, 269.).

A jelen találmány tárgya továbbá olyan állapotok kezelésére szolgáló eljárás, amelyekben a dopamin D₃ és/vagy D₂ receptorok befolyásolása szükséges, így a pszichózisok (például szkizofrénia, szkizo-affektív betegségek), a szkizofréniát kísérő kognitív károsodás, az enyhétől a mérsékeltig terjedő kognitív deficitek, demencia, demenciával társuló pszichotikus állapotok, pszichotikus depresszió, mánia, paranoiás és téveszmékkel járó

betegségek, valamint mozgászavarral járó betegségek, mint amilyen a Parkinson-kór, a neuroleptikumok által kiváltott parkinsonizmus, a tardív diszkinézia, evési rendellenességek (például bulimia nervosa), figyelemhiányos rendellenességek, gyermekkori hiperaktivitás betegség, depresszió, szorongás, szexuális működészavarok, alvászavar, hányás, agresszió, autizmus és drogfüggőség, amelyek kezelése úgy történik, hogy az (I) általános képletű vegyületek - – mely képletben R_1 , R_2 , X és n jelentése az előzőekben megadottakkal egyező – , és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diaszteromerjei és/vagy sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai hatásos mennyiségét a rászoruló egyénnek beadjuk.

A jelen találmány szerinti D_3 preferenciával rendelkező D_3/D_2 ligandumok előnyösen alkalmazhatók szkizofrénia, szkizo-affektív betegségek, a szkizofréniát kísérő kognitív károsodás, az enyhétől a mérsékeltig terjedő kognitív deficit, demencia, demenciával társuló pszichotikus állapotok, pszichotikus depresszió, mánia, paranoiás és téveszmékkel járó betegségek, valamint mozgászavarral járó betegségek, mint amilyen a Parkinson-kór, a neuroleptikumok által kiváltott parkinsonizmus, depresszió, szorongás, drogfüggőség (például kokain hozzászokás) kezelésében.

A találmány szerinti, fentiekben ismertetett kettős receptor hatás különleges kombinációja lehetővé teszi, hogy mind a dopamin D_3 antagonizmus (például a kognitív működés fokozása, az extrapiramidális mozgási tünetek gátlása, a drogfüggőséget gátló hatás), mind a dopamin D_2 antagonizmus (például az antipszichotikus hatás) előnyös hatásai egyidejűleg jussanak érvényre. Továbbá ugyanez a kombináció meglepő módon azt eredményezi, hogy a dopamin D_2 antagonizmus előnytelen hatásai (például extrapiramidális tünetek, pszichomotoros lassulás, kognitív zavarok) nem jelentkeznek.

A „lényegileg tiszta” kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület tisztasága nagyobb, mint 90 súly %, például nagyobb, mint 91 súly %, nagyobb, mint 92 súly %, nagyobb, mint 93 súly %, nagyobb, mint 94 súly %, nagyobb, mint 95 súly %, nagyobb, mint 96 súly %, nagyobb, mint 97 súly %, nagyobb, mint 97,5 súly %, nagyobb, mint 98 súly %, nagyobb, mint 99 súly %, nagyobb, mint 99,5 súly %. Szakember számára a szakirodalomból könnyen hozzáférhetők különböző módszerek, amelyekkel az egyes vegyületek tisztasága megállapítható.

A „kezelés” kifejezés azt jelenti, hogy az egyén betegségében legalább egy tünetet enyhít, csillapít, késleltet, csökkent, javít vagy megakadályoz. A „kezelés” kifejezés azt is jelentheti, hogy a kezelendő egyén állapotában megfékezi, késlelteti a roham kezdetét (például az a periódus, amely a betegség klinikai megnyilvánulását megelőzi) és/vagy csökkenti a betegség kifejlődésének kockázatát vagy romlását.

A „hatásos mennyiség” kifejezés a jelen találmány szerinti vegyületek azon mennyiségét jelenti, amely, ha beadunk a betegnek (például egy emlősnek) a betegsége kezelésére, az elegendően hatásos az ilyen betegség kezelésére vagy a jelen találmány szerinti vegyületek olyan mennyisége, amely elegendő a dopamin receptorok (különösen a dopamin D₂ és/vagy D₃ receptor) modulálására, miáltal megvalósítja a találmány tárgyát. A „hatásos mennyiség” különböző lesz a találmány szerinti vegyülettől, a betegségtől, a betegség súlyosságától és a kezelendő beteg korától, súlyától stb. függően.

Egy ember vagy egy beteg, akinek a jelen találmány szerinti gyógyhatású vegyületet beadjuk egy a betegségére vagy a rendellenességére hatásos gyógyászati formában előnyösen ember, de lehet bármely állat, beleértve a laboratóriumi állatot a klinikai kísérlettel vagy a szűrővizsgálattal vagy a hatásvizsgálatra vonatkozó kísérletekkel kapcsolatban. Így szakember számára könnyen belátható, hogy a jelen találmány szerinti módszerek, vegyületek és készítmények különösen alkalmazhatók arra, hogy beadjuk azokat bármely állatnak, különösen emlősnek, beleértve, de nem korlátozó értelemben, az embereket, háziállatokat, mint amilyenek a macskaféléket és a kutya-féléket, falusi állatokat, mint amilyenek az alább minden korlátozás nélkül felsoroltak: szarvasmarhafélék, lovak, kecskefélék, birka-félék (juh-félék) és a sertés-félék, a vadon élő állatok (akár a vadonban, akár állatkertben élnek), a kísérleti állatok, mint amilyenek a az egerek, patkányok, nyulak, kecskék, bárányok, malacok, kutyák, macskák stb., madárfajták, mint amilyenek a csirkék, pulykák, énekesmadarak stb. állatorvos tudományi szempontú felhasználásra.

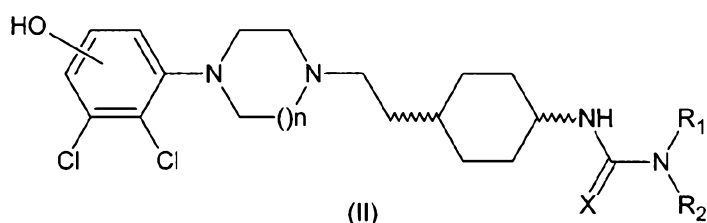
A találmány néhány megvalósítási módja értelmében a jelen találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk egyetlen gyógymód keretében. A találmány egy másik megvalósítási módja értelmében a jelen találmány szerinti vegyületeket egyéb gyógyszerekkel és gyógymódokkal kombinálva használhatjuk olyan betegségek vagy állapotok

kezelésében/megelőzésében/megszüntetésében vagy javításában, amelyekre a jelen találmány szerinti vegyületek felhasználhatók.

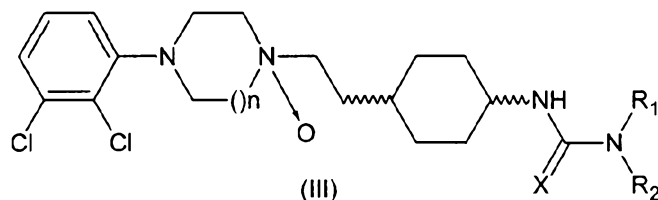
Az ilyen egyéb gyógyszerkészítményeket olyan módon és olyan mennyiségben adhatjuk be, mint amilyeneket általánosságban azok gyógyászati céljából használatosak, egyidejűleg vagy egymást követően a jelen találmány szerinti vegyülettel. Abban az esetben, ha a jelen találmány szerinti vegyületet egyidejűleg adjuk be egy vagy több egyéb gyógyszerrel, akkor úgy járhatunk el, hogy a gyógyászatilag alkalmazott dózis egység forma az ilyen egyéb gyógyszereket együttesen tartalmazza a jelen találmány szerinti vegyülettel. A fentieknek megfelelően a jelen találmány szerinti gyógyászati készítmény olyan gyógyászati készítményeket is magában foglal, amelyek a találmány szerinti vegyületeken kívül egy vagy több egyéb gyógyászatilag hatásos alkotórészt is tartalmaz.

A jelen találmány szerinti vegyületeket (egy felnőtt betegnek) napi dózisadagként orális (szájon át történő) beadás esetén rendszerint 1 - 500 mg, előnyösen 10 - 400 mg, például 10 - 250 mg mennyiségben adhatjuk be, vagy intravénás, szubkután (bőralatti) vagy intramuszkuláris (izomba történő) beadás esetén 0,1 - 100 mg, előnyösen 0,1 - 50 mg, például 0,1 - 25 mg találmány szerinti vegyületet adhatunk be. A jelen találmány szerinti vegyületeket naponta 1 - 4 alkalommal adhatjuk be. A jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak arra, hogy egy perióduson belül folyamatosan kerüljenek beadásra, így például egy héten keresztül, vagy tovább.

Azok az egyének, akiknek szükségük van például skizofréniájuk vagy akut mániájuk kezelésére ugyanúgy, mint a fent említett egyéb állapotuk kezelésére, oly módon kezelhetők, hogy a találmány szerinti (II) és/vagy (III) általános képletű vegyületeknek



és/vagy



- mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeiknek és/vagy sztereoizomerjeiknek és/vagy diasztereomerjeiknek és/vagy sóiknak és/vagy hidrátjaiknak és/vagy szolvátjaiknak

egy gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be olyan gyógyászati készítmények és dózisformák alakjában, amelyeket a találmány leíró részében és a példákban ismertetünk anélkül, hogy a találmány oltalmi körét azokra korlátoznánk.

A HPLC (nagy nyomású folyadék oszlop) és MS (tömegspektroszkópiás) vizsgálatok eredményei alapján a találmány szerinti szintetikus úton előállított vegyületek azonosnak bizonyultak azokkal, amelyeket a biológiai mintákban találtunk.

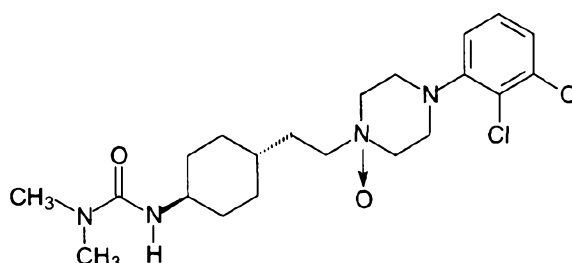
A találmányt közelebbről az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük anélkül, hogy találmányunk oltalmi körét bármilyen módon azokra korlátoznánk, mint ahogyan a jelen találmány számos variációt és ekvivalenst is felölel, amelyek szakember számára a jelen találmányi leírás elolvasásakor nyilvánvalóvá válik.

KIVITELI PÉLDÁK

A jelen találmány szerinti metabolitokat az alább következő kiviteli példákban foglaltak szerint állítottuk elő.

1. példa

Transz 1-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-1-oxo-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetil-karbamid (D vegyület)



0,8 g (1,6 mmol) *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetil-karbamidot 60 ml diklórmétánban oldunk. Az oldathoz 0,54 g (2,4 mmol) 3-klór-perbenzoesav 10 ml diklórmétánnal készített oldatát csepegtetjük és a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lefolyását TLC-vel (vékonyréteg kromatográfiás úton) követjük. Az oldatot kétszer telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, a szerves réteget szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

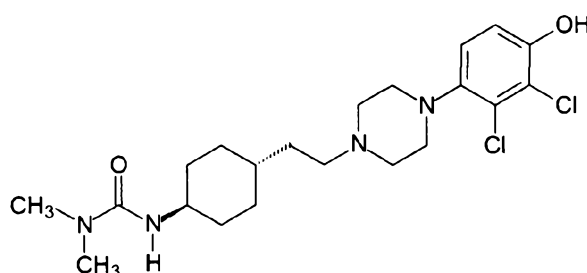
Kromatográfiás tisztítással 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 63,3%.

Olvadáspont: 175-8 °C.

2. példa

Transz 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetil-karbamid (C vegyület)



0,92 g (2 mmol) *transz* 4-{2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin-dihidrogénkloridot 60 ml diklórmétánban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 1,26 ml (9 mmol) trietilamint, majd ezt követően 0,21 ml (2,3 mmol) N,N-dimetilkarbamoiilkloridot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot 2 x 10 ml vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban elpárologtatjuk.

Kromatográfiás tisztítással 0,66 g *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetil-karbamidot kapunk.

Olvadáspont: 196-8 °C.

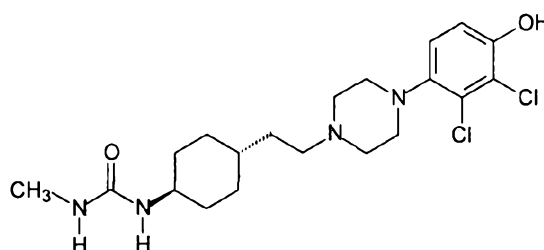
Ezt a *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3,3-dimetil-karbamidot 60 ml diklórmétánban oldjuk, majd az oldathoz 6,4 ml (6,4 mmol) bórtribromid oldatot (1 mol, diklórmétánban) csepegtetünk 5°C hőmérsékleten és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lefolyását TLC-vel (vékonyréteg kromatográfiás úton) követjük. Az elegyhez 4 ml metanolt, majd ezt követően 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk. A szerves réteget elkülönítjük, szárítjuk és vákuumban elpárologtatjuk.

Kromatográfiás tisztítással 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 278-80 °C

3. példa

Transz 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3-metil-karbamid (B vegyület)



1,38 g (3 mmol) transz 4-{2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin-dihidrogénkloridot diklórmetánban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 1,72 ml (12,4 mmol) trietilamint adunk, és az elegyhez 0,34 g (01,14 mmol), diklórmetánban oldott trifoszgént csepegtetünk. Egy órán át tartó szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyhez metilamint, 33 %-os etanolos oldatban, adunk és a keverést tovább folytatjuk 20 órán át. Az elegyet bepároljuk. A párlási maradékhoz 20 ml vizet adunk, a kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk.

A terméket metanolból átkristályosítjuk, így módon 0,86 g *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3 metil-karbamidot kapunk.

Kitermelés: 65 %.

Olvadáspont: 250 °C fölött.

Ezt a *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-3-metil-karbamidot 60 ml diklórmetánban oldjuk, majd az oldathoz 10 ml (10 mmol) bórttribromid (1m) diklórmetánnal készített oldatát csepegtetjük 5°C hőmérsékleten és az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakció lefolyását TLC-vel (vékonyréteg kromatográfiás úton) követjük. A reakcióelegyhez 4 ml metanot adunk és az elegyet

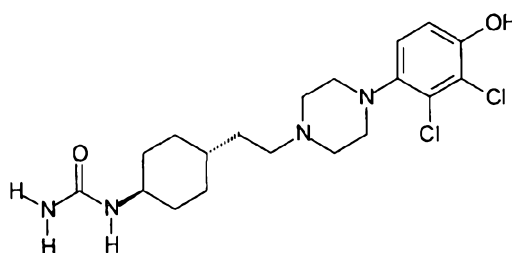
bepároljuk. A párlási maradékhoz 35 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk. A kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

A szárított anyagot metanolból átkristályosítjuk, így 0,34 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 237-41 °C.

4. példa

Transz 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-karbamid
(A vegyület)



1,38 g (3 mmol) transz 4-{2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin-dihidrogénkloridot diklórmétánban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 1,72 ml (12,4 mmol) trietilamint adunk, és az elegyhez 0,34 g (01,14 mmol), diklórmétánban oldott trifoszgént csepegtetünk. Egy órán át tartó szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyhez 20 %-os metanolos ammonia oldatot adunk és a keverést tovább folytatjuk 20 órán át. Az elegyet bepároljuk. A párlási maradékhoz 20 ml vizet adunk, a kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk.

Ezt a *transz* 1-{4-[2-[4-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-karbamidot 60 ml diklórmétánban oldjuk, majd az oldathoz 10 ml (10 mmol) bórttribromid (1m) diklórmétánnal készített oldatát csepegtetjük 5°C hőmérsékleten és az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakció lefolyását TLC-vel (vékonyréteg kromatográfiás úton) követjük. A reakcióelegyhez 4 ml metanot adunk és az elegyet

bepároljuk. A párlási maradékhoz 35 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk. A kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

A szárított anyagot metanolból átkristályosítjuk, így 0,37 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 195-198 °C.

Biológiai vizsgálati módszerek

Receptor kötődési vizsgálatok

1. D₃ receptor kötődés

A receptor kötődési vizsgálatot Sf9 sejtben expresszált rekombináns patkány D₃ receptorokon végeztük, a felhasználói utasítás szerint (Packard BioScience, BioSignal Packard Inc. Cat. No. 6110139, Technical Data Sheet). Ligandként [³H]-spiperont (0,85 nM) és a nem-specifikus kötődés meghatározására haloperidolt (10 µM) használtunk.

2. D₂ receptor kötődés

A D₂ receptor kötődési vizsgálatot a Creese és társai által ismertetett módon (European Journal of Pharmacology 60:55-66, 1979) patkány agy striatum preparátumon végeztük, ligandként [³H]-spiperont (0,6 nM) használtunk. A nem-specifikus kötődést 1 µM (+)-butaklamol jelenlétében határoztuk meg.

3. Alfa-1 receptor kötődés

Az alfa-1 receptor kötődés tanulmányozását a Greengras és Bremmer által leírt módszer (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) szerint végeztük patkány agy kortikális membrán preparátumon; ligandként [³H]-prazosint (0,5 nM) használtunk. A nem-specifikus kötődést 10 µM fentolamin jelenlétében határoztuk meg.

Az alábbi táblázat tartalmazza a találmány szerinti metablitok közül kiválasztott vegyületek kötődési adatait D₃, D₂ és alfa-1 receptorokon.

1. Táblázat

Vegyület	rD3 Ki (nM)	rD2 Ki (nM)	alpha Ki (nM)
A vegyület	0.26	8.4	>> 1000
B vegyület	0.24	2.49	>> 1000
C vegyület	0.37	80.5	>> 1000
D vegyület	>>10	>>100	>>1000

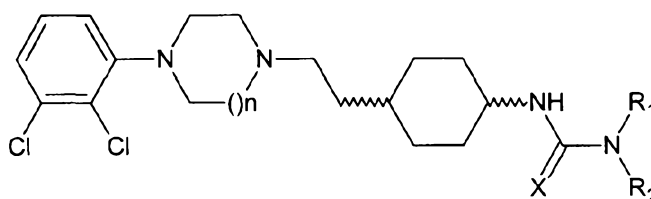
A jelen találmány oltalmi köre nincs korlátozva a benne ismertett speciális megoldásokra. Valóban, a találmány számos modifikációja azon túlmenően, ami a találmány leírásában szerepel, szakember számára nyilvánvaló az előzőekben említett leírásból és az azt kísérő ábrákból. Ezek a modifikációk beleértendők a csatolt igénypontok oltalmi körébe. Továbbá figyelembe kell venni, hogy a találmányi leírásban valamennyi érték hozzávetőleges és ezek a leírásban foglaltak jobb alátámasztottságát szolgálják.

A fent említett és alább említett valamennyi szabadalmi bejelentés, szabadalmi leírás és publikáció egész tartalma hivatkozások által egészében benne foglaltatik a leírásban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

**KÖZZÉTÉTELI
FÜLDÁNY**

1. (I) általános képletű vegyületek



(I)

- mely képletében

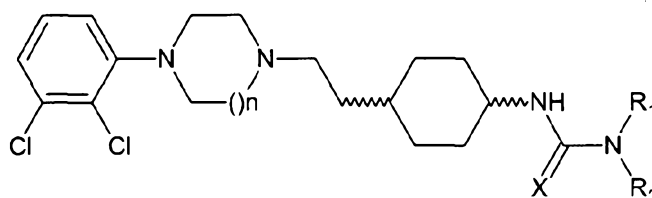
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

izolált és/vagy szintetizált metabolitjaik és/vagy annak geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület



(I)

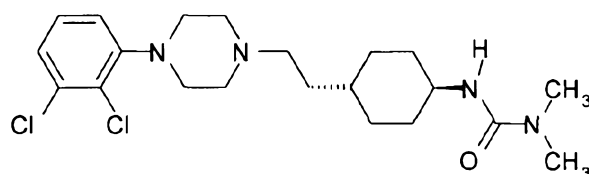
- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése azonos, éspedig metil-csoport,

X jelentése oxigénatom

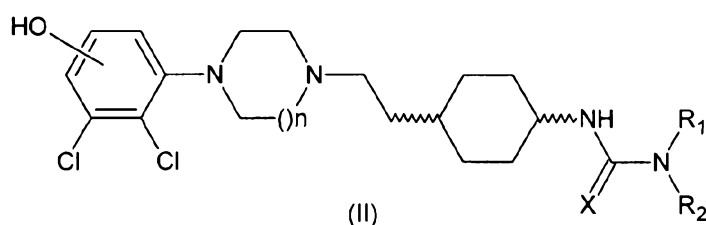
n értéke 1 – ,

azaz az alábbi képletű vegyület



izolált és/vagy szintetizált metabolitjai és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai.

3. (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

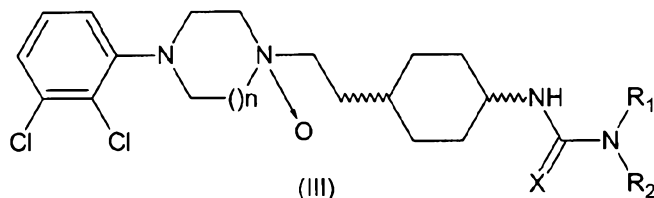
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

4. (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



mely képletekben

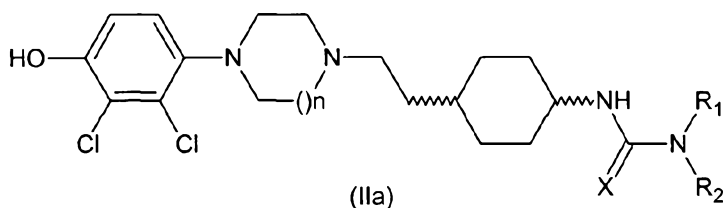
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

5. A 3. igénypont szerinti (II) általános képleten belüli (IIa) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek

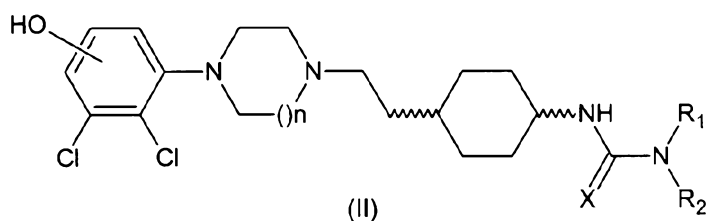


- mely képletben R_1 , R_2 és X jelentése, valamint n értéke a 3. igénypontban a (II) általános képletnél megadottakkal egyező –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

6. A 3. igénypont szerinti (II) általános képletű izolált és/vagy

szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, aril-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1-3 kettőskötést tartalmazó

alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport,

adott esetben szubsztituált monociklusos,

biciklusos vagy triciklusos cikloalkil-csoport,

aril-csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

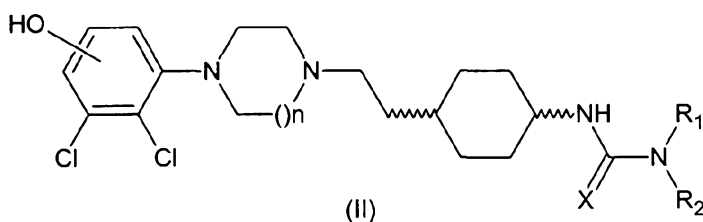
heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített vagy telítetlen lehet és adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat tartalmazhat, mint amilyenek az oxigénatom, nitrogénatom és a kénatom;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n értéke 1 vagy 2.

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

7. A 3. igénypont szerinti (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, fenil-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1 kettőskötést tartalmazó

alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal, ciklohexil-csoporttal, adamantil-csoporttal, benzoil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-csoport, vagy

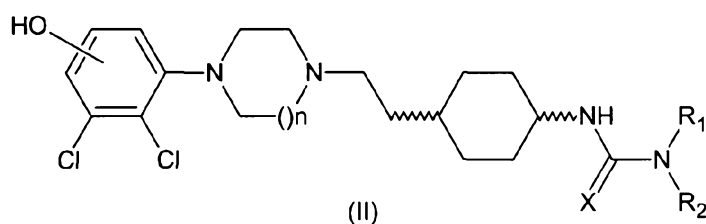
R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített lehet és adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal szubsztituált monociklusos

gyűrű lehet, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom vagy a nitrogénatom tartalmazhat,
X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és
n értéke 1 vagy 2 -

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

8. A 3. igénypont szerinti (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó
szénláncú, adott esetben (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal
vagy fenil-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,
allil-csoport,
adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos
alkoxi-csoporttal, ciano-csoporttal 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal,
vagy ciklohexil-csoporttal, szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-
csoport, vagy

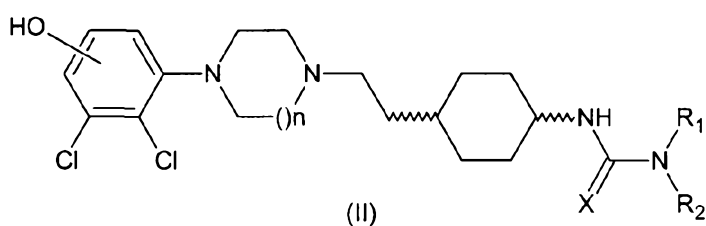
R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal
szubsztituált pirrolidin, piperazin, piperidin vagy morfolin gyűrűt alkot,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és
n értéke 1.

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

9. A 3. igénypont szerinti (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek

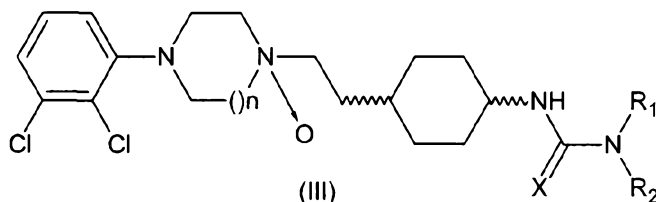


- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport,
 X jelentése oxigénatom, és
 n értéke 1 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

10. A 4. igénypont szerinti (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, aril-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1-3 kettőskötést tartalmazó alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport,

adott esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos

vagy triciklusos cikloalkil-csoport,

aroil-csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

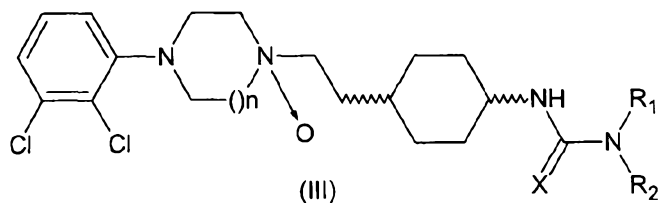
heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített vagy telítetlen lehet és adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat tartalmazhat, mint amilyenek az oxigénatom, nitrogénatom és a kénatom;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

11. A 4. igénypont szerinti (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben egy vagy több (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, fenil-csoporttal vagy (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

2-7 szénatomos, 1 kettőskötést tartalmazó

alkenil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, (1-6 szénatomos alkil)-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-csoporttal, ciklohexil-csoporttal, adamantil-csoporttal, benzoil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

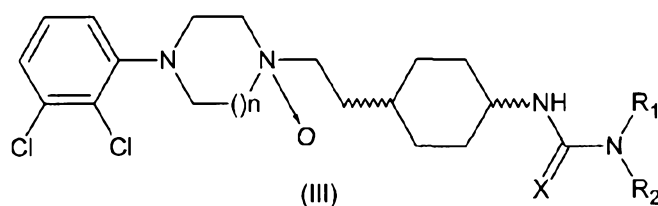
heterociklusos gyűrűt alkot, amely telített lehet és adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal szubsztituált monociklusos gyűrű lehet, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom vagy a nitrogénatom tartalmazhat,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

12. A 4. igénypont szerinti (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú, adott esetben (1-6 szénatomos alkil)-oxikarbonil-csoporttal
vagy fenil-csoporttal szubsztituált alkil-csoport,

allil-csoport,

adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos

alkoxi-csoporttal, ciano-csoporttal 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal,
vagy ciklohexil-csoporttal, szubsztituált fenil-csoport vagy naftil-
csoport, vagy

R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt

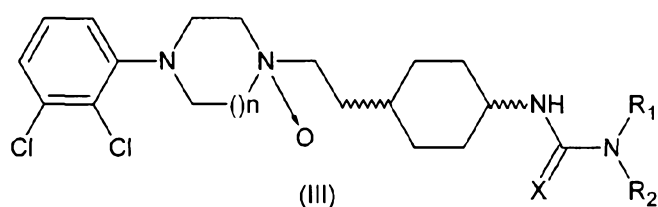
adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal vagy hidroxil-csoporttal
szubsztituált pirrolidin, piperazin, piperidin vagy morfolin gyűrűt alkot,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n értéke 1 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

13. A 4. igénypont szerinti (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek

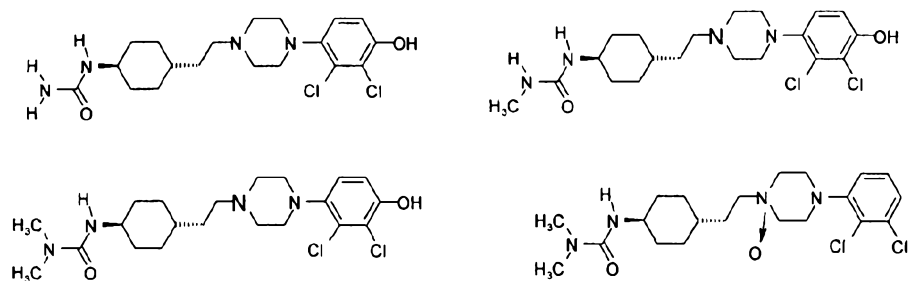


- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport,
 X jelentése oxigénatom, és
 n értéke 1.

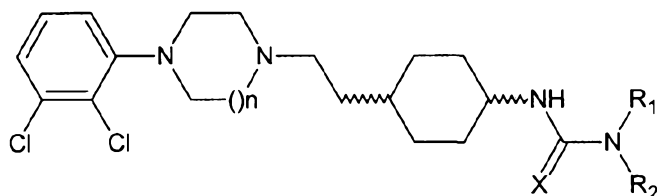
és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

14. A 3-4. igénypontok bármelyike szerinti alábbi képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek bármelyike



és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik.

15. Gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyület



(I)

- mely képletben

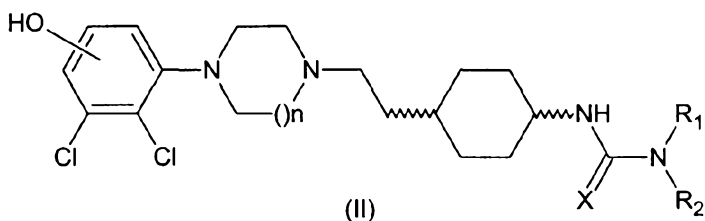
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

izolált és/vagy szintetizált metabolitjait és/vagy azok geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóit és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

16. Gyógyászati készítmény, amely valamely (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületet



(II)

- mely képletben

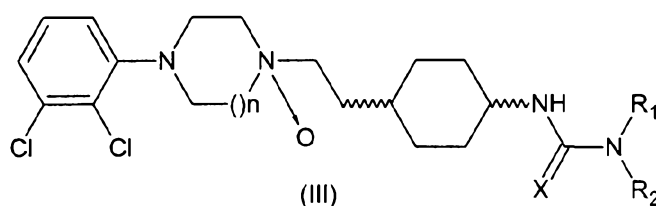
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy azok geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóik és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

17. Gyógyászati készítmény, amely valamely (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületet



- mely képletben

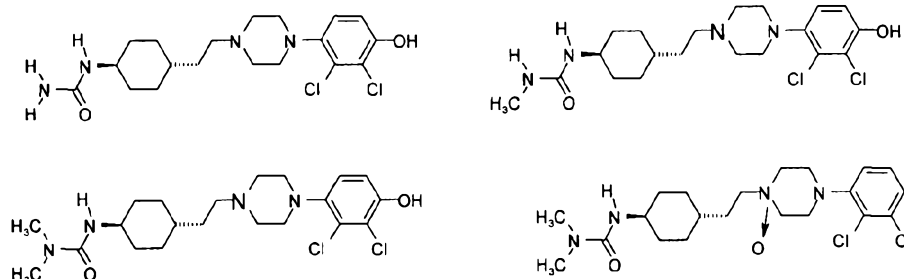
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóik és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

18. Gyógyászati készítmény, amely a 14. igénypont szerinti alábbi képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek

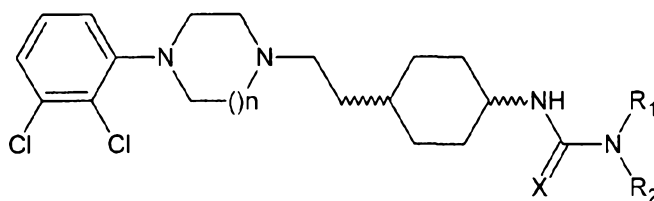


bármelyikét

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik és egy vagy több gyógyászati lag elfogadható vívőanyagot tartalmaz.

19. Eljárás dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő

állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére azzal jellemezve, hogy a kezelendő egyednek az 1-2 igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek



(I)

- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

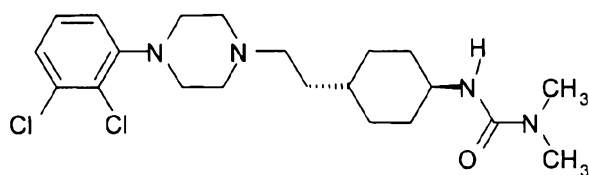
n értéke 1 vagy 2

-

metabolitjaik és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik;

vagy

az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó alábbi képletű vegyület

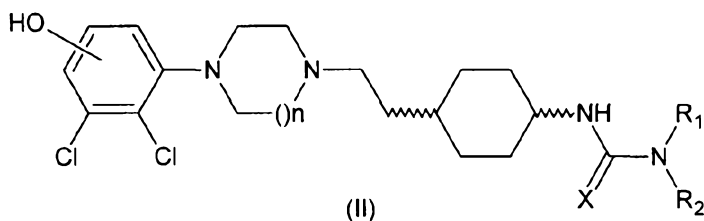


metabolitjai és/vagy sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

20. Eljárás dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő

állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére azzal jellemezve, hogy a kezelendő egyednek a 3-14. igénypontok bármelyike szerinti (II) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

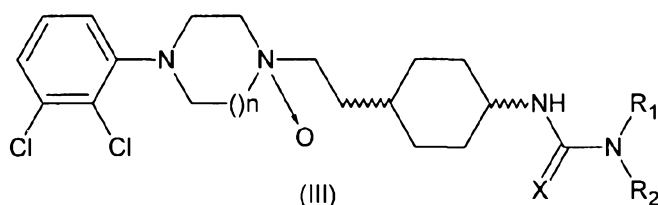
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik

és/vagy

a (III) általános képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



mely képletekben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

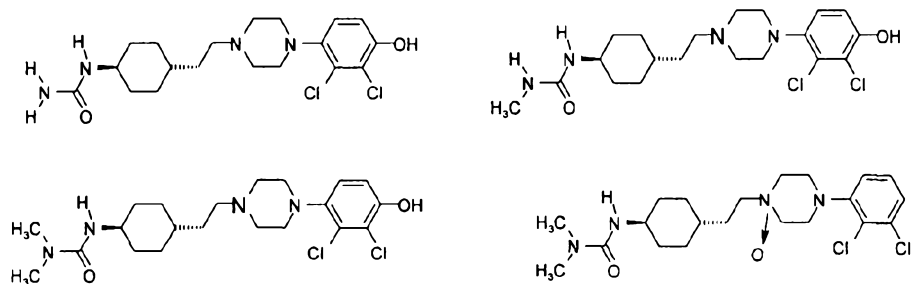
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeik és/vagy sztereoizomerjeik és/vagy diasztereomerjeik és/vagy sóik és/vagy hidrátjaik és/vagy szolvátjaik és/vagy polimorfjaik

és/vagy

az alábbi képletű izolált és/vagy szintetizált vegyületek



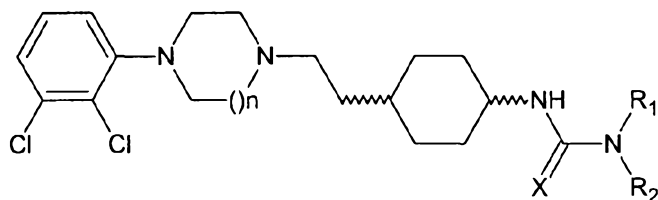
bármelyike

és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sóik és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

21. A 19-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére azzal jellemezve, hogy a dopamin receptor D₃ és/vagy D₂ receptor.

22. Eljárás dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére azzal jellemezve, hogy a kezelendő egyednek az 15-18. igénypontok bármelyike szerinti valamely (I) általános képletű vegyület



(I)

- mely képletben

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R₁ és R₂ a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

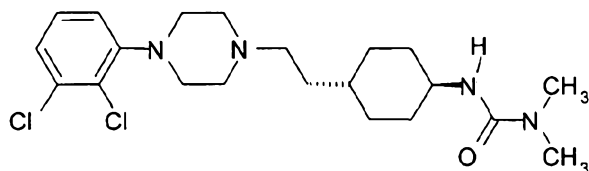
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 -

izolált és/vagy szintetizált metabolitjait és/vagy geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóit és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait

és/vagy

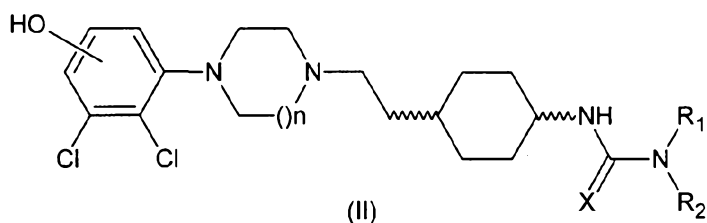
az (I) általános képletű vegyületek körébe eső alábbi képletű vegyület



izolált vagy szintetizált metabolitjait és/vagy geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóit és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait

és/vagy

valamely (II) általános képletű izolált vagy szintetizált vegyületet



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

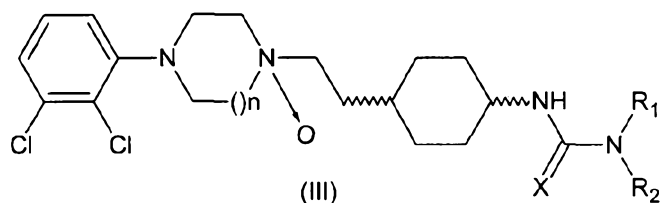
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóit és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait

és/vagy

valamely (III) általános képletű izolált vagy szintetizált vegyületet



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

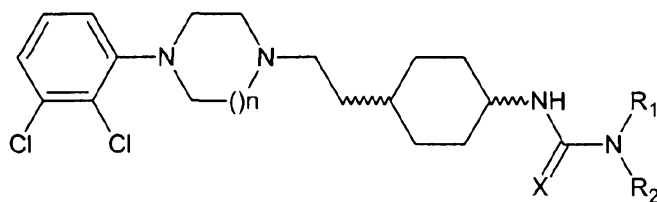
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjeit és/vagy sztereoizomerjeit és/vagy diasztereomerjeit és/vagy sóit és/vagy hidrátjait és/vagy szolvátjait és/vagy polimorfjait tartalmazó gyógyászati készítmény gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére azzal jellemezve, hogy a dopamin receptor D_3 és/vagy D_2 receptor.

24. Az 1-2. igénypontok bármelyike szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek



(I)

- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

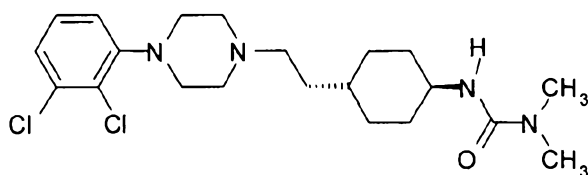
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

izolált vagy szintetizált metabolitjai és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sóik és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

és/vagy

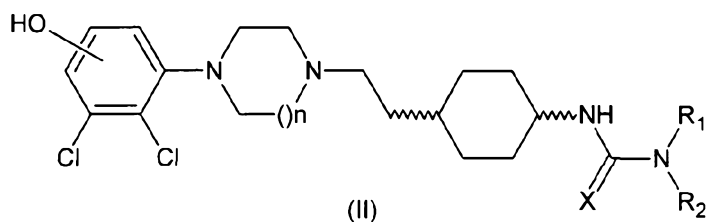
az (I) általános képletű vegyületek körébe eső alábbi képletű vegyület



izolált és/vagy szintetizált metabolitjai és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sóik és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítási eljárásában, amely dopamin receptor(ok) befolyásolását igénylő állapot kezelésére és/vagy kialakulásának megelőzésére szolgál.

25. Az 3-14. igénypontok bármelyike szerinti alábbi (II) általános képletű izolált vagy szintetizált vegyület



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

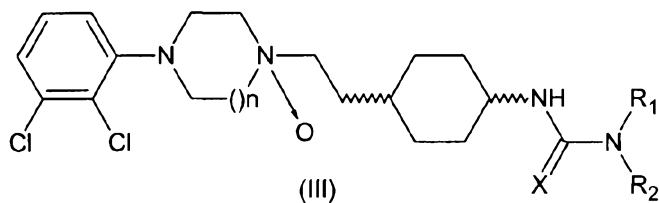
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sóik és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

és/vagy

az alábbi (III) általános képletű vegyület



- mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-csoport, alkenil-csoport, aril-csoport, cikloalkil-csoport, aroil-csoport, vagy R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkothat;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

n értéke 1 vagy 2 –

és/vagy geometriai izomerjei és/vagy sztereoizomerjei és/vagy diasztereomerjei és/vagy sóik és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai és/vagy polimorfjai

és/vagy

2008.09.15. FL2