76.835/BE

P03 3316

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Aril- és amino-aril-szubsztituált szerotoninreceptor agonista és antagonista ligandumok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát szerotonin agonista vagy antagonista tulajdonságú

$$S^{ag}—T^{ag} \quad (I)$$

általános képletű új vegyületek — a képletben

S^{ag} $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport vagy adott esetben szubsztituált fenil-, piridil- vagy naftilcsoport, ahol R^{12} adott esetben szubsztituált arilcsoport, és R^{13} jelentése alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport; vagy R^{12} és R^{13} együttesen egy mono- vagy biciklusos, adott esetben szubsztituált heterociklus; és

T^{ag} egy ismert szerotoninreceptor-ligandum templát —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint központi idegrendszeri rendellenességek, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási és szexuális zavarok, migrén és más, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek, például a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkciója kezelésére való alkalmazásuk képezik.

76.835/BE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

P03 3316

Aril- és amino-aril-szubsztituált szerotoninreceptor agonista és antagonista ligandumok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát bizonyos

Sag—Tag (I)

általános képletű új vegyületek — a képletben S^{ag} és T^{ag} a később itt megadottakat jelentik — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint a vegyületek és gyógyszerkészítmények bizonyos betegségek kezelésére való alkalmazása képezik. A találmány szerinti vegyületek szerotonin agonisták és antagonisták, ennélfogva központi idegrendszeri rendellenességek, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási és szexuális zavarok, migrén és más, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek, például a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkciójának leküzdésében és megelőzésében hasznosíthatók.

Az $5\text{-}HT_2$ receptormoduláció és a különböző betegségek és terápiák vonatkozásában lényeges összefüggés mutatható ki. Jelenleg az $5\text{-}HT_2$-receptoroknak három altípusát ismerjük, ezek elnevezése $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2B}$ és $5\text{-}HT_{2C}$. Az 1990-es évek kezdetét megelőzően az $5\text{-}HT_{2C}$-receptorokat $5\text{-}HT_{1C}$-receptoroknak, az $5\text{-}HT_{2A}$-receptorokat pedig $5\text{-}HT_2$-receptoroknak nevezték.

Az $5\text{-}HT_2$-receptorokkal szemben megnyilvánuló agonizmust vagy antagonizmust, akár szelektív, akár nem szelektív módon jut érvényre, egy sor különböző központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség kezelésével hozták kapcsolatba. Az $5\text{-}HT_2$-receptorok irá-

nyába affinitással bíró ligandumoknak számos fiziológiás és magatartási hatását lehetett kimutatni [Trends in Pharmacological Sciences **11**, 181 (1990)]. A közelmúltban derítették fel és igazolták a szerotonerg aktivitás szerepét az antidepresszánsok hatásmechanizmusában. Azokat a vegyületeket, amelyek növelik az általános szerotonin alaptónust a központi idegrendszerben, rendszerint sikeresen fejlesztették antidepresszáns gyógyszerekké. A szerotonin újrafelvételét (reuptake) szelektíven gátló inhibitorok (SSRI) úgy működnek, hogy növelik az idegi szinapszisokban jelen levő szerotonin mennyiségét. Ezeknél a jelentős áttörésnek tekinthető kezeléseknél azonban mellékhatásokkal is számolnunk kell, és különösen problematikus a hatás késedelmes jelentkezése. [Leonard: J. Clin. Psychiatry **54**(suppl), 3 (1993)]. A hatásmechanizmusból adódóan a szelektív szerotonin reuptake gátlók a szerotoninreceptorok több altípusának az aktivitását is befolyásolják, és nagyon valószínű, hogy a szerotonin receptorcsaládnak ez a nemspecifikus modulációja jelentős szerephez jut a mellékhatásprofil kialakulásában. Mindezeken túlmenően, ezek a vegyületek gyakran nagy affinitást mutatnak számos szerotoninreceptorral szemben, de hasonlóképpen viselkednek több más monoamin neurotranszmitter és káros hatást okozó receptor esetében is. Ha sikerülne az ilyen receptor kereszt-reaktivitások egyikét-másikát kiküszöbölni, lehetővé válna jobb mellékhatásprofilu hatóanyag-ligandumok vizsgálata, és növekedne ezek kifejlesztésének esélye is.

Elegendő bizonyíték áll rendelkezésre annak alátámasztására, hogy az 5-HT_2-receptorok szelektív ligandumai szerephez juthatnak

számos betegség kezelésében. Az 5-HT_2-receptorok modulációja összekapcsolódott a szkizofrénia és a pszichózisok kezelésével [L. Ugedo et al.: Psychopharmacology **98**, 45 (1989)]. A kedélyállapot, a viselkedés és a hallucinogenezis befolyásolható a limbikus rendszerben és az agykéregben található 5-HT_2-receptorok által. Az 5-HT_2-receptorok modulációja a hipotalamuszban hatással lehet az étvágyra, a hőszabályozásra, az alvásra, a szexuális viselkedésre, a motoros aktivitásra és a neuroendokrin működésre [P. Hartig et al.: Annals New York Academmy of Science **149**, 159]. Ugyancsak léteznek bizonyítékok arra nézve, hogy az 5-HT_2--receptorok közvetítik a hipoaktivitást, patkányokban táplálékfelvételt eredményeznek, és összefüggésbe hozhatók a péniszerekcióval [Psychopharmacology **101**, 57 (1990)].

Az 5-HT_{2B}-receptorokhoz szelektíven kötődő vegyületek olyan kóros állapotok kezelésére használhatók, mint például tachigasztria, irritábilis bélbetegséggel asszociált hipermotilitás, székrekedés, diszpepszia és más periferikusan közvetített állapotok.

Az $5HT_{2A}$ antagonisták hatásosnak bizonyultak szkizofrénia, szorongás, depresszió és migrén kezelésében [W. Koek: Neuroscience and Behavioral Reviews **16**, 95 (1996)]. Amellett, hogy antipszichotikus hatásuk kedvező, a klasszikus neuroleptikumok gyakran okoznak akut extrapiramidális mellékhatásokat és neuroendokrin rendellenességeket. Ezeknek a vegyületeknek általában jelentős az affinitása a dopamin D2-receptorhoz (és más zavaró receptor-affinitással is számolnunk kell), ami gyakran extrapiramidális tünetekkel és tardív diszkinéziával jár együtt, következésképpen hatásosságuk ellenére a szkizofrénia és hasonló be-

tegségek kezelésénél nem számítanak első vonalbeli hatóanyagoknak. A központi idegrendszer betegségeinek kezelésében az jelentene előrelépést, ha olyan vegyületeket sikerülne találni, amelyeknek előnyösebb a szelektivitási profiljuk.

A következő szabadalmi iratok és publikációk ismertetnek szerotonin agonistaként és antagonistaként alkamazható vegyületeket: 1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510; 5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871; 9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440 és 11) CA 2,097,465.

A fent hivatkozott szabadalmi iratok és publikációk egyike sem tartalmaz azonban olyan adatot, akár csak javaslat formájában is, amelyből a találmány szerinti vegyületekre ismerhetnénk.

Továbbra is igény van arra, hogy olyan új vegyületeket találjunk, amelyek szerotonin agonista vagy antagonista hatásuknál fogva a központi idegrendszer betegségeinek leküzdésére vagy megelőzésére használhatók. Ilyenekről számolunk be találmányunk ismertetése során, vagyis ebben a leírásban olyan új, kis molekulatömegű vegyületekkel foglalkozunk, amelyek szerotonin agonistaként és antagonistaként hasznosíthatók, és in vitro körülmények között különösen hatásosnak bizonyultak.

A találmány egyik célja tehát, hogy rendelkezzünk olyan új vegyületekkel — beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat és prodrug-származékokat is, — amelyek 5-HT_2-receptor, pontosabban meghatározva 5-HT_{2A}- vagy 5-HT_{2C}-receptor agonistaként vagy antagonistaként hasznosíthatók.

A találmány másik célja, hogy rendelkezzünk olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva a találmány szerinti vegyület közül legalább egy-

nek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy prodrug-származékának terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák.

A találmány még további célja, hogy rendelkezzünk a központi idegrendszer bizonyos rendellenességei, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási és szexuális zavarok, migrén és más, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek, például a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkciójának kezelésére szolgáló eljárással, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő egyednek a találmány szerinti vegyületek közül legalább egynek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy prodrug-származékának terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be. Közelebbről meghatározva, azaz szűkítve a kört, itt a kóros elhízás, a szorongás, a depresszió vagy a szkizofrénia kezelésére használható eljárásról van szó.

Ezek, és még további célok — amelyek nyilvánvalóvá válnak az itt következő részletes leírásból — elérését a találmány szerzőinek az a felismerése tette lehetővé, hogy az

$$S^{ag}—T^{ag} \qquad (I)$$

általános képletű vegyületek — az S^{ag} és T^{ag} szimbólumok jelentését a következőkben adjuk meg — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy prodrug-származékaik az 5-HT_2-receptorok hatásos agonistái vagy antagonistái.

Első megvalósításában tehát a találmány tárgyát képezik az

$$S^{ag}—T^{ag} \qquad (I)$$

általános képletű vegyületek — amely képletben

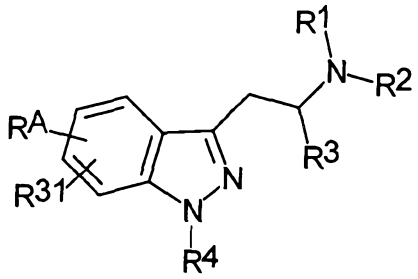
S^{ag} jelentése $-R^A$ vagy $-R^B$ általános képletű csoport, ahol

R^A jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport; és

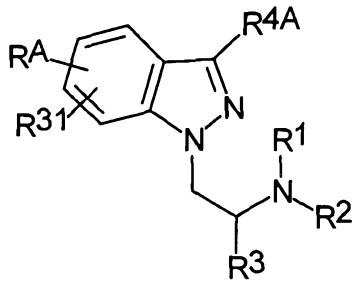
R^B jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport vagy 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport, amely arilcsoport fenil-, piridil- vagy naftilcsoport lehet; és

T^{ag} jelentése egy heterociklusos szerotoninreceptor-ligandum templát, amely az

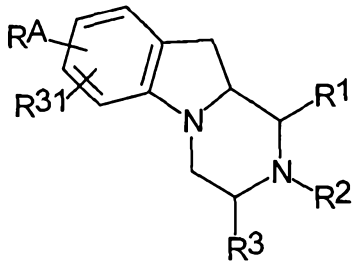
1)



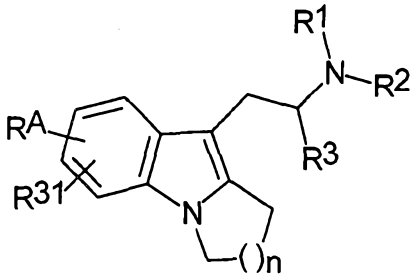
2)



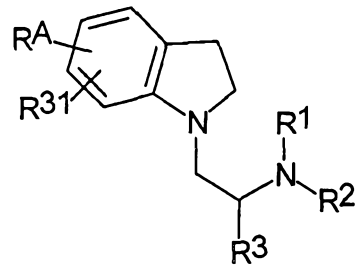
3)



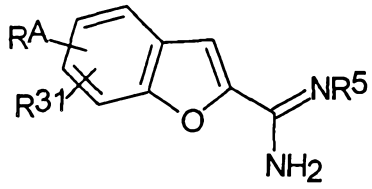
4)



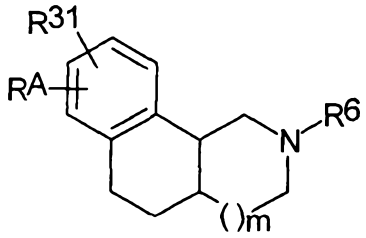
5)


RA
R31
N
R1
N
R2
R3

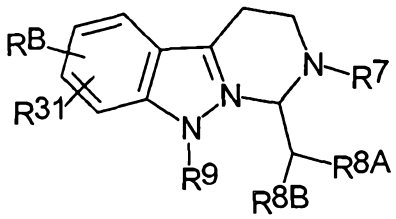
6)


RA
R31
O
NR5
NH2

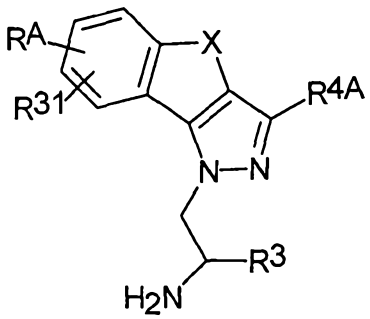
7)


R31
RA
N
R6
()m

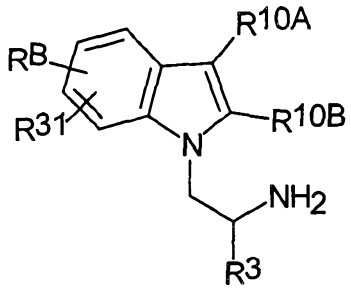
8)


RB
R31
N
N
N
R7
R9
R8A
R8B

9)

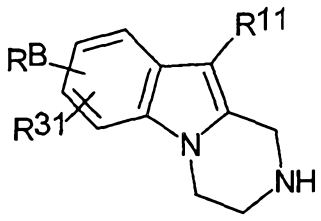

RA
R31
X
R4A
N
N
R3
H2N

10)



és

11)



általános képletű vegyületek közül választható, és az általános képletekben

X jelentése viniléncsoport vagy $-CR^1R^2-$ vagy $-CR^1R^2-CR^1R^2-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{4A} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy $-R^{6A}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport;

R^{6A} jelentése fenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{7} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{8A} jelentése 5–10-tagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó, 0-2 $-R^{41}$ általános képletű csoporttal szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszerből származtatható csoport, amely a következőkből választható: benzimidazolil-, benzimidazolinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, benzizoxazolinil-, benzoxazolil-, benzoxazolinil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, indolil-, indolinil-, izoindolinil-, indazolil-, izatinil-, izoxazolopiridinil-, izotiazolopiridinil-, tiazolopiridinil-, oxazolopiridinil-, oxindolil-, oxazolidinil-, imidazolopiridinil- és pirazolopiridinilcsoport;

R^{8B} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{9} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{10A} és R^{10B} jelentése bármely előfordulásnál egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^{12} jelentése 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú, adott esetben -O- képletű vagy $-N(R^{14})-$ általános képletű csoporttal szubsztituált gyűrűt képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-3 $-R^{16}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen vagy részlegesen telített biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert képez;

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-3 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1--4 szénatomos alkil-karbonil, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport;

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, fenil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil-oxi- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport, 1--6 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)--oxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport vagy 2-4 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-csoporttal szubsztituált alkenilcsoport;

R^{41} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxicsoport;

R^{45} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{46} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R^{47} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hid-

rogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, N-(1-4 szénatomos alkil)--karbamoil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil- vagy formilcsoport —

és szteroizomereik vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

Egy másik megvalósításban a találmány tárgyát azok az (I) általános képletű új vegyületek képezik, amelyek képletében

R^A jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

R^B jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált naftilcsoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport,

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

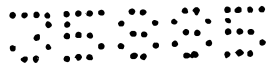
-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;



-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;



-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil--oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil--oxi)-fenil-csoport; vagy

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil--oxi)-fenil-csoport;

R^{12} jelentése

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 -R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált naftil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil--oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil--oxi)-fenil-csoport; vagy

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil--oxi)-fenil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú gyűrűt, nevezetesen pirrolil-, pirrolidinil-, imidazolil-,

piperidinil-, piperazinil-, metil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-1 $-R^{16}$ általános képletű csoporttal szubsztituált biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert, nevezetesen indolil-, indolinil-, indazolil-, benzimidazolil-, benzimidazolinil- vagy benzotriazolilcsoportot képez;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, ciano-, nitro-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- trifluor-metil-vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, metil-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoport; és

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metil-, metoxi-, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy nitrocsoport.

Egyik előnyös megvalósítását tekintve, a találmány tárgyát azok az (I) általános képletű új vegyületek képezik, amelyek képletében

R^A jelentése fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)-

-amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-, (4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)--amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4--difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]--amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór-

-fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-metil-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi-

-fenil)-amino-, (2-metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-klór--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-klór-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metil--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi--fenil)-amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport;

R^B jelentése 2-klór-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2-bróm-fenil-, 2-

-ciano-fenil-, 2-tolil-, 2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-metoxi--fenil-, 2-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-klór-fenil-, 3-fluor--fenil-, 3-bróm-fenil-, 3-ciano-fenil-, 3-tolil-, 3-etil--fenil-, 3-propil-fenil-, 3-izopropil-fenil-, 3-butil-fenil-, 3-(trifluor-metil)-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-izopropoxi--fenil-, 3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-(metil-tio)-fenil-, 4--klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-bróm-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-tolil-, 4-etil-fenil-, 4-propil-fenil-, 4-izopropil-fenil-, 4-butil-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-izopropoxi-fenil-, 4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 4-(metil--tio)-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 2,3-difluor-fenil-, 2,3--dimetil-fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,3-dimetoxi--fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4-diklór-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil-, 2,4-dimetoxi-fenil-, 2,4-bisz(trifluor-metoxi)--fenil-, 2,5-diklór-fenil-, 2,5-difluor-fenil-, 2,5-dimetil--fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 2,6--difluor-fenil-, 2,6-dimetil-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metil)--fenil-, 2,6-dimetox-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metoxi)--fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3,4-dimetil--fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,6-triklór-fenil-, 2,4,6--trifluor-fenil-, 2,4,6-trimetil-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor--metil)-fenil-, 2,4,6-trimetoxi-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor--metoxi)-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-fluor--3-klór-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-4-

-metoxi-fenil-, 4-izopropil-2-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2--(trifluor-metil)-fenil-, 5-fluor-2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,5-trimetil-fenil-, 4-klór-2-metil-fenil-, 4-acetil-fenil-, 3-(acetil-amino)-fenil-, 2-naftil-, 5-fluor-2-metil-fenil-, 2-fluor-5-metil-fenil-, 5-fluor-2-metoxi-fenil-, 3-klór-2--metil-fenil-, 3-nitro-fenil-, 2-nitro-fenil-, 2-klór-3-metil--fenil-, 4-etoxi-2-metil-fenil-, 4-fluor-2-metil-fenil-, 6--fluor-2-klór-fenil-, 4-(difluor-metoxi)-2-klór-fenil-, 6--fluor-2,4-dimetoxi-fenil-, 6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-(metil-tio)-fenil-, 2,6-diklór-4-metoxi-fenil-, 2,3,4--trifluor-fenil-, 2,6-difluor-4-klór-fenil-, 2,3,4,6-tetrafluor--fenil-, 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-, 4-etoxi-2-(trifluor--metil)-fenil-, 4-izopropoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4--klór-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-fluor-2-(trifluor-metil)--fenil-, 4-etoxi-2-klór-fenil-, 4-izopropoxi-2-klór-fenil-, 2-etil-4-metoxi-fenil-, 2-formil-4-metoxi-fenil-, 2-(1-hidroxi--etil)-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-(1-hidroxi-etil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-klór-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-metil--fenil-, 4-metoxi-2-(1-metoxi-etil)-fenil-, 2-acetil-4-metoxi--fenil-, 2-acetil-4-fluor-fenil-, 2-acetil-4-klór-fenil-, 2--acetil-4-metil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(metoxi-metil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-propil)-4--metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-propionil-fenil-, 2-(2-acetoxi--etil)-4-metoxi-fenil-, (Z)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi--fenil-, (E)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (Z)--2-(3-acetoxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (E)-2-(3-acetoxi-

-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(2-metoxi-etil)--fenil-, 2-fluor-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-klór-fenil-, ciklohexil-, ciklopentil-, ciklohexil-metil-, benzil-, 2--fluor-benzil-, 3-fluor-benzil-, 4-fluor-benzil-, 3-metoxi--benzil-, 3-hidroxi-benzil-, 2-metoxi-benzil-, 2-hidroxi--benzil-, 3-metoxi-2-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-ciano-2--metil-fenil-, 3-ciano-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metil-tio)--fenil-, 4-ciano-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-formil-fenil-, 3-formil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-fenil-, 3-(hidroxi-metil)--fenil-, 3-(metoxi-metil)-fenil-, 3-[(dimetil-amino)-metil]--fenil-, 3-ciano-4-fluor-fenil-, 4-karbamoil-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-fluor-3-karbamoil-fenil-, 2-[(dimetil-amino)-metil]-4-metoxi-fenil-, 4-acetil-3-metil--fenil-, fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)--amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-, (4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)-

-amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4--difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]--amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór--fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-,

(2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-metil-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-klór--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-klór-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metil--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor-

-metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi--fenil)-amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport; és

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, valamint trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil-, acetil-, metoxi-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport.

Második megvalósításában a találmány tárgyát képezik a gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaznak.

Harmadik megvalósításában a találmány tárgya eljárás a központi idegrendszer rendellenességei kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő egyednek egy (I) általános képletű vegyület — amely vegyület vagy 5-HT_{2a} antagonista vagy 5-HT_{2c} agonista — vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan

hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány egyik előnyös megvalósításában a vegyület egy $5\text{-}HT_{2a}$ antagonista.

A találmány egy másik előnyös megvalósításában a vegyület egy $5\text{-}HT_{2c}$ agonista.

Egy még előnyösebb megvalósítását tekintve, a találmány tárgya eljárás a központi idegrendszer bizonyos rendellenességei, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási zavarok, szexuális zavarok, migrén, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek, így a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkciójának kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő egyednek egy (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további előnyös megvalósításban kóros elhízás a központi idegrendszeri rendellenesség.

Egy még további előnyös megvalósításban szkizofrénia a központi idegrendszeri rendellenesség.

Egy még további előnyös megvalósításban depresszió a központi idegrendszeri rendellenesség.

Egy még további előnyös megvalósításban szorongás a központi idegrendszeri rendellenesség.

Negyedik megvalósításában a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű új vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik a gyógyászatban való alkalmazásra.

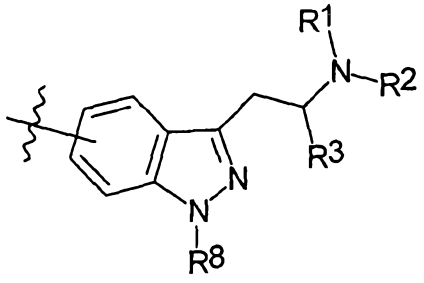
Ötödik megvalósításában a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik

alkalmazása központi idegrendszeri rendellenességek, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási zavarok, szexuális zavarok, migrén, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

Általában a találmány szerinti vegyületek egy S^{ag} általános képletű szerotoninreceptor-specifikus szubsztituensből és egy T^{ag} általános képletű heterociklusos szerotoninreceptor-ligandum templátból állnak. A szerotoninreceptor-specifikus szubsztituens tartalmaz egy aromás csoportot, amely vagy közvetlenül, vagy egy aminocsoporton keresztül kapcsolódik a T^{ag} általános képletű molekularészhez. A feltalálók felismerték, hogy a szóban forgó szerotoninreceptor-specifikus szubsztituens jelenléte a molekulában a szerotoninreceptort illetően nem várt szenzitivitást és szelektivitást kölcsönöz a vegyületnek.

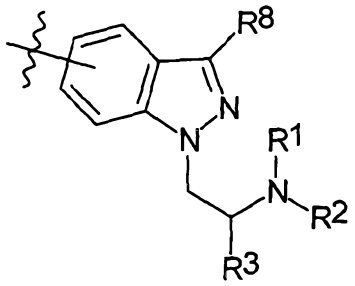
Az itt következő részben a különböző T^{ag} általános képletű szerotoninreceptor-ligandum templátokkal — ezek jelölése itt T-1, T-2 stb. és az utolsó T-11 — kapcsolatos ismereteket foglaljuk össze.

A T-1 templát szerkezetét az



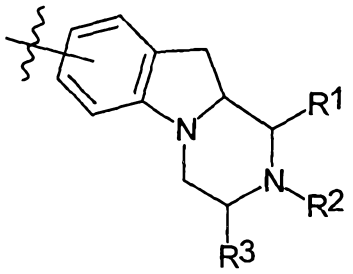
általános képlettel ábrázolhatjuk, és a WO 00/12482 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-2 templát szerkezetét az



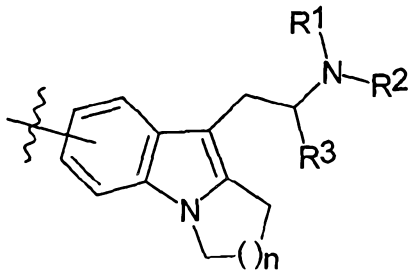
általános képlettel ábrázolhatjuk, és a WO 00/12481 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-3 templát szerkezetét az



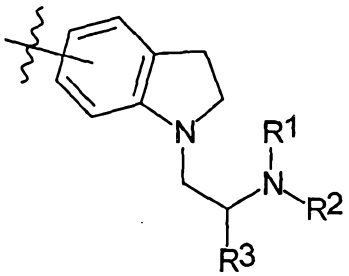
általános képlet mutatja, és a WO 00/44753 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-4 templát szerkezetét az



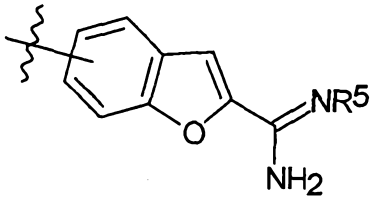
általános képlet mutatja, és a WO 00/12510 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-5 templát szerkezetét az



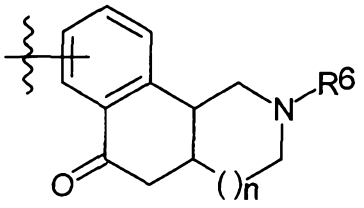
általános képlet mutatja, és a WO 00/12475 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-6 templát szerkezetét az



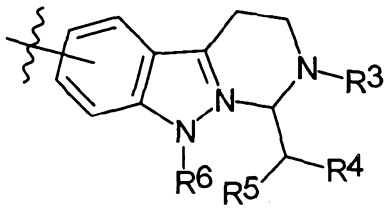
általános képlet mutatja, és a WO 97/42183 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-7 templát szerkezetét az



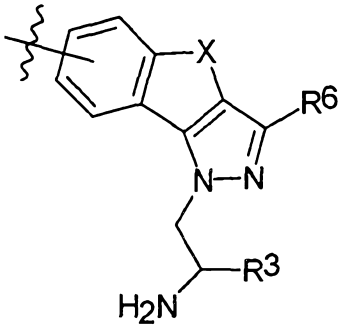
általános képlettel ábrázolhatjuk, és a WO 98/30546 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-8 templát szerkezetét az



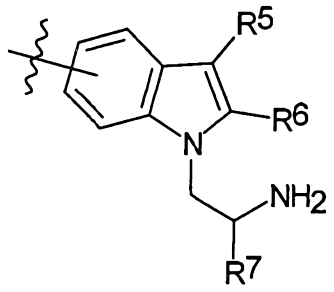
általános képlettel ábrázolhatjuk, és a WO 97/00871 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-9 templát szerkezetét az



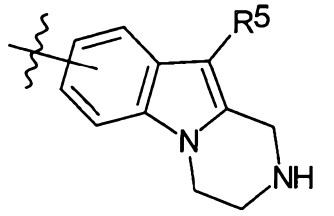
általános képlettel ábrázolhatjuk, és a Hoffman-LaRoche AG szabadalmi bejelentéséből (CA 2,153,937) ismert.

A T-10 templát szerkezetét az



általános képlettel ábrázolhatjuk, és az EP 0655440 számú szabadalmi iratból ismert.

A T-11 templát szerkezetét az



általános képlet mutatja, és a Hoffman-LaRoche AG szabadalmi bejelentéséből (CA 2,097,465) ismert.

A találmányunkban hasznosítható, fent bemutatott heterociklusos szerotoninreceptor-ligandum templátok közzétett szabadalmi iratokból ismertek — ezek a következők: 1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510; 5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871; 9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440; és 11) CA 2,097,465 —, és az előállításukra közölt eljárások csupán hivatkozásként képezik részét a leírásnak. Következésképpen a szóban forgó templátok előállításával kapcsolatban teljes mértékben a felsorolt szabadalmi iratokra hivatkozunk.

A találmány szerinti vegyületek molekulái aszimmetriacentrumokat is tartalmazhatnak, ennélfogva azok a találmány szerinti

vegyületek, amelyekben egy aszimmetrikusan szubsztituált atom található, előállíthatók optikailag aktív formában vagy racém formában. A kémiában jártas szakemberek előtt jól ismertek a vegyületek optikailag aktív formáinak előállítására szolgáló eljárások, így köztudott, hogy ilyen vegyületek például a racém módosulat reszolválásával, vagy optikailag aktív kiindulási vegyületekből szintézissel állíthatók elő. A találmány szerinti vegyületek, amelyek molekulájában egy vagy több olefin kötés, valamint C=N vagy más hasonló kettős kötés fordul elő, létezhetnek geometriai izomerek formájában is, és magától értetődően az összes ilyen stabil izomer forma a találmány részét képezi. A találmány szerinti vegyületek cisz- és transz-izomerei szintén előállíthatók izomerek keverékeként vagy tiszta izomerek formájában. A találmány szerinti vegyületek elnevezés alatt tehát minden esetben az adott szerkezetből adódó összes királis, diasztereomer vagy racém módosulatot, valamint a geometriai izomerek összességét értjük, hacsak nem hivatkozunk valamely speciális szterokémiailag meghatározott formára vagy más izomer formára.

A "szubsztituált" kifejezés értelmezésünk szerint itt azt jelenti, hogy egy megadott atomhoz vagy csoporthoz tartozó egy vagy több hidrogénatomot az illető atom vagy csoport normális vegyértékeinek figyelembevételével bizonyos kiválasztott csoportokra cserélünk fel, és az így létrejött alakzat stabil vegyületet eredményez. Olyan esetben, amikor oxocsoport a szubsztituens, az természetesen két hidrogénatom helyét foglalja el.

Olyan esetben, amikor valamelyik szimbólum, például R^{16}, R^{33} stb. egynél többször fordul elő egy molekulában vagy molekularész-

ben, annak jelentése bármely előfordulásnál az összes többitől függetlenül választható a meghatározás során felsoroltak közül. Így például, ha egy csoportról azt mondjuk, hogy 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, akkor az a csoport akár öt szubsztituenst is hordozhat, és ezek a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók az R^{33} jelentéseként megadottak közül. Mindazonáltal a molekulában jelen levő csoportoknak és/vagy a szimbólumok jelentésének megfelelő szubsztituenseknek csak olyan kombinációja megengedett, amely stabil vegyületet eredményez.

Ha valamely képletben egy szubsztituens úgy kapcsolódik egy gyűrűhöz, hogy a vegyértékvonal metszi a gyűrű két atomját összekötő vegyértékvonalat, akkor ezt a szubsztituenst bármely gyűrűtag atom hordozhatja. Olyan esetben, amikor egy szubsztituenst úgy nevezünk meg, hogy nem adjuk meg annak az atomnak a helyzetét, amellyel a molekula többi részéhez kapcsolódik, az illető szubsztituens bármely atomja megfelelő kapcsolódási pont lehet. Itt is megjegyezzük azonban, hogy a molekulában jelen levő csoportoknak és/vagy a szimbólumok jelentésének megfelelő szubsztituenseknek csak olyan kombinációja megengedett, amely stabil vegyületet eredményez.

Itt a leírásban az alkilcsoport és alkiléncsoport megnevezések egyenes vagy elágazó láncú, telített, alifás szénhidrogénekből származtatható csoportokra vonatkoznak. A szénatomok lehetséges számát mindig külön megadjuk, például az 1-6 szénatomos alkilcsoport olyan alkilcsoportot jelent, amely 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomból áll. Az alkilcsoportok közül példaként, a korlátozás szándéka nélkül, megadhatjuk többek között a metil-,

etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, 2-metil-butil-, 2-metil-pentil-, 2-etil-butil-, 3-metil-pentil- és 4-metil-pentil-csoportot.

Az alkenilcsoport és alkeniléncsoport kifejezések olyan egyenes vagy elágazó láncú, a megadott számú szénatomot tartalmazó szénhidrogénekből származtatható csoportokat jelentenek, amelyekben a lánc bármely részén, stabil helyzetben egy vagy több telítetlen szén-szén kötés található. Ilyen csoportok például a következők: vinil-, 1-propenil-, allil-, 2-butenil-, 3--butenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 4-pentenil-, 2-hexenil-, 3--hexenil-, 4-hexenil-, 5-hexenil-, 2-metil-allil- vagy 4-metil--3-pentenil-csoport és hasonlók.

Az alkinilcsoport és alkiniléncsoport kifejezések értelmezésünk szerint olyan egyenes vagy elágazó láncú, a megadott számú szénatomot tartalmazó szénhidrogénekből származtatható csoportokat jelentenek, amelyekben a lánc bármely részén, stabil helyzetben egy vagy több szén-szén hármas kötés található. Ilyen csoportok többek között az etinil-, propinil-, butinil-, pentenil- vagy hexenilcsoportok és hasonlók.

Cikloalkilcsoport alatt itt a leírásban a megadott számú szénatomot tartalmazó, telített, gyűrűs szénhidrogénekből származtatható csoportot értünk. Például a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport lehet.

Az alkoxicsoport vagy alkil-oxi-csoport kifejezések olyan, az előzőekben definiált, meghatározott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkoznak, amelyek oxigénatomon keresz-

tül kapcsolódnak a molekula többi részéhez. Anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, az alkoxicsoportokra példaként a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi- és 1-metil-butoxi-csoportot nevezhetjük meg. Hasonló a helyzet az alkil-tio-csoportokkal, ezek olyan, az előzőekben definiált alkilcsoportok, amelyek kénatomon keresztül kapcsolódnak a molekula többi részéhez.

A "halo" szócska vagy halogénatom megnevezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot egyaránt jelenthet. A kicsiny, negatív töltésű részecskék, például a klorid-, bromid-, hidroxid-, acetát- és szulfátion megjelölésére az ellenion kifejezést használjuk.

A halogén-alkil-csoport elnevezést olyan, a megadott számú szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alifás szénhidrogéncsoportokra vonatkozóan használjuk, amelyek egy vagy több halogénatommal szubsztituáltak. Ilyen csoport például egy $-C_vF_w$ általános képletű csoport, amelyben v értéke 1-3, és w legkisebb értéke 1, a legnagyobb 2v+1. A korlátozás szándéka nélkül, példaként, név szerint megadhatjuk többek között a trifluor-metil-, triklór-metil-, pentafluor-etil-, pentaklór--etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, heptafluor-propil- és heptaklór--propil-csoportot.

A karbociklusos csoport értelmezésünk szerint egy 3–7-tagú mono- vagy biciklusos, illetve 7–13-tagú bi- vagy triciklusos szénhidrogéncsoport, amely lehet telített, részlegesen telítetlen vagy aromás. Anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, ilyen csoportokra példaként megnevezhetjük a következőket: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, adamantil-

és ciklooktilcsoport; a biciklo[3.3.0]oktánból, biciklo[4.3.0]-nonánból, biciklo[4.4.0]dekánból (dekalin) és biciklo[2.2.2]oktánból származtatható csoportok; valamint fluorenil-, fenil-, naftil-, indanil-, adamantil- vagy tetrahidronaftalinil-, más néven tetralinilcsoport.

A heterociklus, heterociklusos gyűrű vagy heterociklusos gyűrűrendszer kifejezések, ahogy ezeket itt a leírásban használjuk, stabil, 5—7-tagú mono- vagy biciklusos, illetve 7—14-tagú bi- vagy triciklusos, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választható 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmazó, telített, részlegesen telítetlen vagy telítetlen (aro-más) vegyületeket jelentenek, de ide számítjuk azokat a bicik-lusos vegyületeket is, amelyekben bármely, a fenti meghatározás szerinti heterociklus benzolgyűrűvel kondenzált. Ezekben a vegyületekben a nitrogén- és kénatomok adott esetben oxidált formában lehetnek is. A heterociklusos gyűrű bármely heteroatomjá-val vagy szénatomjával kapcsolódhat a molekula többi részéhez, ha ilyen módon stabil szerkezet jön létre. Ezek a heterociklusos gyűrűk azonfelül a szén- és nitrogénatomokon szubsztituenseket is hordozhatnak, ha az ilyen módon létrejött vegyület stabil. Olyan esetben, amikor ezt külön jelezzük, a heterociklusos vegyület gyűűrűtag nitrogénatomjai adott esetben kvaternerezett formában lehetnek jelen a molekulában. Előnyös, ha olyan esetben, amikor a gyűrűben összesítve egynél több kén- és/vagy oxigénatom van jelen, akkor ezek a heteroatomok az egymással szomszédos helyzettől eltérően helyezkednek el. Előnyös továbbá, ha a heterociklus összesen legfeljebb egy kén- vagy oxigénatomot tartalmaz.

A következő felsorolásban, a korlátozás szándéka nélkül, példaként néhány heterociklusos csoportot nevezünk meg: 1H--indazolil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil-, 2H--pirrolil-, 3H-indolil-, 4-oxo-piperidinil-, 4aH-karbazolil-, 4H-kinolizinil-, 6H-1,2,5-tiadiazinil-, akridinil-, azocinil-, benzimidazolil-, benzofuranil-, benzotiofuranil-, benzotiofenil-, benzoxazolil-, benzoxazolinil-, benzotiazolil-, benzotriazolil-, benzotetrazolil-, benzizoxazolil-, benzizotiazolil-, benzimidazalonil-, karbazolil-, 4aH-karbazolil-, β-karbolinil-, kromanil-, kromenil-, cinnolinil-, dekahidrokinolinil-, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil-, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranil-, furanil-, furazanil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, imidazolil-, imidazopiridinil-, 1H-indazolil-, indolenil-, indolinil-, indolizinil-, indolil-, izatinil-, izobenzofuranil-, izokromanil-, izoindazolil-, izoindolinil-, izoindolil-, izokinolil-, izotiazolil-, izotiazolopiridinil-, izoxazolil-, izoxazolopiridinil-, morfolinil-, naftiridinil-, oktahidroizokinolinil-, oxadiazolil-, 1,2,3--oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4--oxadiazolil-, oxazolidinil-, oxazolil-, oxazolopiridinil-, oxazolidinopirimidinil-, oxindolil-, fenantridinil-, fennantrolinil-, fenarzazinil-, fenazinil-, fenotiazinil-, fenoxatiinil-, fenoxazinil-, ftalazinil-, piperazinil-, piperidinil-, pteridinil-, oxo-piperidinil-, 4-oxo-piperidinil-, pteridinil-, purinil-, piranil-, pirazinil-, pirazolidinil-, pirazolinil-, pirazolopiridinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridooxazolil-, piridoimidazolil-, piridotizolil-, piridinil-, piridil-, pirimidinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, kinazolinil-,

kinolil-, 4H-kinolizinil-, kinoxalinil-, kinuklidinil-, karbolinil-, tetrahidrofuranil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrahidrokinolinil-, 6H-1,2,5-tiadiazinil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4--tiadiazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil-, tiantrenil-, tiazolil-, tiazolopiridinil-, tienil-, tienotiazolil-, tienooxazolil-, tienoimidazolil-, tiofenil-, triazinil-, 1,2,3--triazolil-, 1,2,4-triazolil-, 1,2,5-triazolil-, 1,3,4-triazolil- és xantenilcsoport. Előnyös heterociklusos csoportok, bár nem kívánjuk ezekre korlátozni, a következők: piridil-, furanil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, pirazinil-, piperazinil-, imidazolil-, indolil-, benzimidazolil-, 1H-indazolil-, oxazolidinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, benzoxazolil-, oxindolil-, benzoxazolinil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, izatinil-, izoxazolopiridinil-, izotiazolopiridinil-, tiazolopiridinil-, oxazolopiridinil-, imidazolopiridinil- és pirazolopiridinilcsoport. Előnyös 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok többek között, bár nem kizárólag, a piridil-, furil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, pirazinil-, piperazinil-, imidazolil- és oxazolidinilcsoportok. Ide kell még számítani azonfelül azokat a csoportokat is, amelyek kondenzált gyűrűs vagy spirovegyületekből származtathatók, és például a felsorolt heterociklusokat tartalmazzák.

A "biciklusos heterociklusos gyűrűrendszer" kifejezés, ahogy azt itt használjuk, stabil, 9- vagy 10-tagú, az $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoportból szárnztatható, részlegesen telítetlen vagy telítetlen (aromás) biciklusos heterociklusos vegyületet jelent, ahol a gyűrű szénatomokból és egy nitrogénatomból, valamint a

nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választható egy vagy két további heteroatomból áll. Olyan esetben, amikor a további egy vagy két heteroatom nitrogén- vagy kénatom, azok adott esetben oxidált formában lehetnek jelen a gyűrűben. A heterociklusos gyűrű az $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport nitrogénatomjával kapcsolódik a molekula többi részéhez, ilyen módon stabil szerkezet jön létre. Ezek a heterociklusos gyűrűk azonfelül a szén- és nitrogénatomokon szubsztituenseket is hordozhatnak, ha az ilyen módon létrejött vegyület stabil. Olyan esetben, amikor ezt külön jelezzük, a heterociklusos vegyület gyűrűtag nitrogénatomja lehet adott esetben kvaternerezett is. Előnyös, ha olyan esetben, amikor a gyűrűben összesítve egynél több kén- és/vagy oxigénatom van jelen, akkor ezek a heteroatomok az egymással szomszédos helyzettől eltérően helyezkednek el. Előnyös továbbá, ha a heterociklus összesen legfeljebb egy kén- vagy oxigénatomot tartalmaz. A biciklusos heterociklusos gyűrűrendszerek a heterociklusos gyűrűrendszerek egyik alegységének tekinthetők. A 9- vagy 10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrűrendszerekből származtatható előnyös csoportok például a következők: benzimidazolil-, benzimidazolinil-, benzoxazolinil-, dihidrobenzotiazolil-, dihidro-oxo-benzotiazolil-, benzozoxazolinil-, 1H-indazolil-, indolil-, indolinil-, izoindolil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrahidrokinolinil- és benzotriazolil-csoport.

Az arilcsoport vagy aromás csoport kifejezések alatt itt a leírásban 6-10 szénatomos aromás csoportokat, így fenil-, piridil- vagy naftilcsoportot értünk.

A "gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezést itt a leírásban azokkal a vegyületekkel, anyagokkal, készítményekkel és/vagy gyógyszeradagolási formákkal kapcsolatban használjuk, amelyek a megfontolt, alapos orvosi megítélés szerint alkalmasak arra, hogy emberi vagy állati szövetekkel érintkezzenek anélkül, hogy komolyabb toxikus hatást, irritációt, allergiás reakciót vagy más problémát és komplikációt okoznának, számításba véve természetesen egy ésszerű haszon-kockázat faktort.

A gyógyszerészetileg elfogadható só meghatározás a találmány szerinti vegyületek olyan származékaira vonatkozik, amelyek úgy jönnek létre, hogy az anyavegyületből savakkal vagy bázisokkal sót képezünk. A gyógyszerészetileg elfogadható sók — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — lehetnek bázisos vegyületekből, például aminokból ásványi savakkal vagy szerves savakkal képzett sók; és lehetnek savas karakterű vegyületekből, például karbonsavakból alkáliákkal vagy szerves bázisokkal képzett sók. A gyógyszerészetileg elfogadható sók a konvencionális nemtoxikus sók vagy az anyavegyületből kvaternerezéssel előállított sók közül kerülhetnek ki, ahol a savkomponens egy nemtoxikus szervetlen vagy szerves sav. Konvencionális, nemtoxikus savakkal képzett sók például azok, amelyek savkomponense hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, szulfaminsav, foszforsav, salétromsav vagy hasonló. A szerves savakkal képzett sók esetében a sav például ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, sztearinsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, pamoesav, maleinsav, hidroxi-maleinsav, fenil-ecetsav, glutaminsav, benzoesav, szalicilsav, szufanilsav, 2-acetoxi-

-benzoesav, fumársav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav, etándiszulfonsav, oxálsav, izetionsav és hasonlók közül kerülhet ki.

A találmány szerinti gyógyszerészetileg elfogadható sókat a szokásos kémiai eljárásokkal állíthatjuk elő a bázisos vagy savas molekularészt tartalmazó anyavegyületből. Általában úgy járunk el, hogy a vegyületek szabad sav vagy szabad bázis formáját a megfelelő bázis vagy sav sztöchiometrikus mennyiségével reagáltatjuk vízben vagy egy szerves oldószerben vagy a kettő elegyében. Rendszerint a sóképzés nemvizes közegben történik, így előnyösen használhatunk például dietil-étert, etil-acetátot, izopropil-alkoholt vagy acetonitrilt. A megfelelő sókkal kapcsolatosan a szakirodalom [lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack. Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418] nyújt bővebb információt.

A prodrug-származékok értelmezésünk szerint olyan kovalensen kötött hordozók, amelyeket emlősöknek beadva, belőlük in vivo körülmények között szabaddá válik a megfelelő (I) általános képletű aktív anyavegyület. Az (I) általános képletű vegyületek prodrug-stármazékait úgy állíthatjuk elő, hogy a vegyületben jelen levő funkciós csoportokat alakítjuk át olyan módosulattá, amely akár rutinszerű beavatkozás folytán, akár in vivo körülmények között visszaalakul az anyavegyületté. A prodrug-származékok közé sorolhatók azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek egy hidroxi-, amino- vagy merkaptocsoporttal kötődnek bármilyen csoporthoz, és ha ezt a prodrug-származékot egy emlős egyednek beadjuk, a szóban forgó kötés úgy hasad fel, hogy szabad hidroxi-, amino- vagy merkaptocsoport jön létre. Megfelelő

prodrug-származékok például — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — az (I) általános képletű alkoholok vagy aminok acetilezett, formilezett, benzoilezett vagy hasonló származékai.

Stabil vegyületnek vagy stabil szerkezetnek azt nevezzük, amely eléggé szilárd ahhoz, hogy kibírja a reakcióelegyből való izolálást és a felhasználás céljának megfelelő mértékű tisztasági fok eléréséhez szükséges tisztítási, valamint a formulálási műveleteket, ennélfogva hatásos gyógyszerkészítmény előállítására alkalmazható.

Az itt következő részben a találmány szerinti vegyületek szintézisével foglalkozunk, ehhez megadjuk a leírásban vagy a reakcióvázlatokban esetleg előforduló rövidítések jelentését. Reagensek: MCPBA = 3-klór-perbenzoesav; DIBAL = diizobutil-alumínium-hidrid; Et_3N = trietil-amin; LAH = lítium-[tetrahidrido-aluminát]; NBS = N-bróm-szukcinimid; Red-Al = nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid; Pd_2dba_3 = [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)]; ACE-Cl = (2-klór-etil)-(klór-formiát). Oldószerek: THF = tetrahidrofurán; MeOH = metanol; EtOH = etanol; EtOAc = etil-acetát; HOAc = ecetsav; DMF = N,N-dimetil-formamid; DMSO = dimetil-szulfoxid; DME = dimetoxi-etán; Et_2O = dietil-éter; iPrOH = izopropil-alkohol. Egyéb rövidítések: Ar = arilcsoport; Ph = fenilcsoport; Me = metilcsoport; Et = etilcsoport; BOC = (terc-butoxi)-karbonil-csoport; CBZ = (benzil-oxi)-karbonil-csoport; Bn = benzilcsoport; Pr = propilcsoport.

A találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületeket a célmolekula elemeinek összekapcsolásával vagy egymást követő reakciólépések sorozatával állíthatjuk elő. Az (I) és

(II) általános képletű vegyületek szintézisét az itt közölt reakcióvázlatok részleteiben is bemutatják. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek, valamint a szintézisek köztitermékeinek előállításához és tisztításához szükséges szakismeret nem haladja meg a képzett szakember köteles tudását.

A termékek tisztítását többek között normális vagy fordított fázisú kromatográfiás eljárásokkal, kristályosítással vagy desztillációval végezhetjük.

A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárások közül elsősorban, bár nem kizárólag, a reakcióvázlatok által szemléltetett eljárások előnyösek. A szubsztituensek meghatározását az igénypontokba adjuk meg. A hivatkozások mindegyike mint ismeretanyag képezi a találmány részét.

A találmány szerinti új vegyületeket az itt következő részben leírtak szerint állíthatjuk elő. A reagáltatást mindig olyan oldószerekben végezzük, amelyek megfelelőek a felhasznált reagensekhez és anyagokhoz, továbbá nem zavarják a végrehajtandó átalakítást. Az alább ismertetendő szintézisek kísérleti körülményeivel kapcsolatban a szakterület művelői számára könnyen belátható, hogy az oldószer, a reakcióelegyet körülvevő atmoszféra, a reakcióhőmérséklet, a reakcióidő és a feldolgozási műveletek tekintetében az itt közölt javaslatok megegyezőek az általánosan elfogadottakkal. Ugyancsak könnyen belátható a szerves szintetikus kémiában jártas szakember számára, hogy a molekula különböző részeiben csak olyan funkciós csoportok lehetnek jelen, amelyek a reagensekkel és a kivitelezendő reakcióval kompatibilisek. Olyan esetben, amikor nem megoldható a szubsztitu-

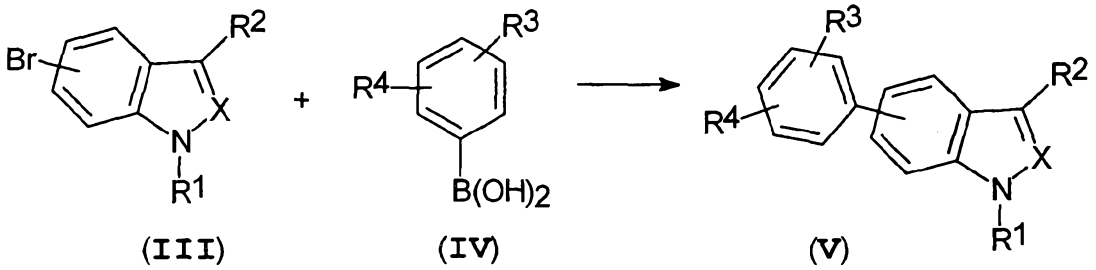
ensek és a reakciókörülmények kompatibilitása, és ezt a képzett szakember könnyen felismeri, valamilyen más eljárást kell választani az illető vegyület előállítására.

Találmányunkban részletesen ismertetjük azoknak a vegyületeknek az előállítását, amelyek képletében X jelentése az 1-es csoportból (lásd alább) választható, az igénypontokban megadott aril- vagy heteroarilcsoport. Ezekben a származékokban az Y komponens a korábban bemutatott, és az 1. táblázatban felsorolt szerotoninreceptor-ligandumok közül kerülhet ki. A különböző Y komponensek a hivatkozásokban megadottak közül választhatók, és ugyancsak az ott megadottak szerint építhetők be a származékokba.

Ezeknek a különféle aril-szubsztituált szerotoninreceptor--ligandumoknak az előállítására az 1. reakcióvázlatban mutatunk be egy példát. A vázrendszer az 1. táblázatban felsorolt ligandumok egyike. Az 1. táblázatban felsoroltak közül kiválasztott ligandum halogén-szubsztituált származékának az átalakítása egy aril-szubsztituált származékká roppant egyszerű. A szakterület művelői előtt teljesen nyilvánvaló, hogy a (III) általános képletű aril-bromidok egy (IV) általános képletű aril-bórsavval reagáltatva egy (V) általános képletű biarilszármazékká kapcsolhatók össze. Ezt a kémiai átalakítást, ami a legkülönbözőbb funkcionalizált származékok előállítását teszi lehetővé, a közhasználatban Suzuki-kapcsolásnak nevezik. A palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakciókról összefoglaló közlemény is jelent meg a szakirodalomban, lásd N. Miyaura, A. Suzuki: Chem. Rev., **1995**, 2457. Az eljárás abból áll, hogy egy (III) általános képletű aril-bromidot valamilyen palládium(0)-katalizátor, így

[tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0)], [dikloro-bisz(trifenil--foszfin)-palládium(II), palládium(II)-acetát vagy [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] és megfelelő ligandum, például trifenil-foszfin vagy trifenil-arzin stb., vagy más palládium(0)-katalizátor, továbbá valamilyen bázis, például nátrium--karbonát vagy trietil-amin jelenlétében, alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, toluolban, tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban vagy hasonlókban egy funkcionalizált aril-bórsavval egy (V) általános képletű vegyületté reagáltatunk.

1. reakcióvázlat:

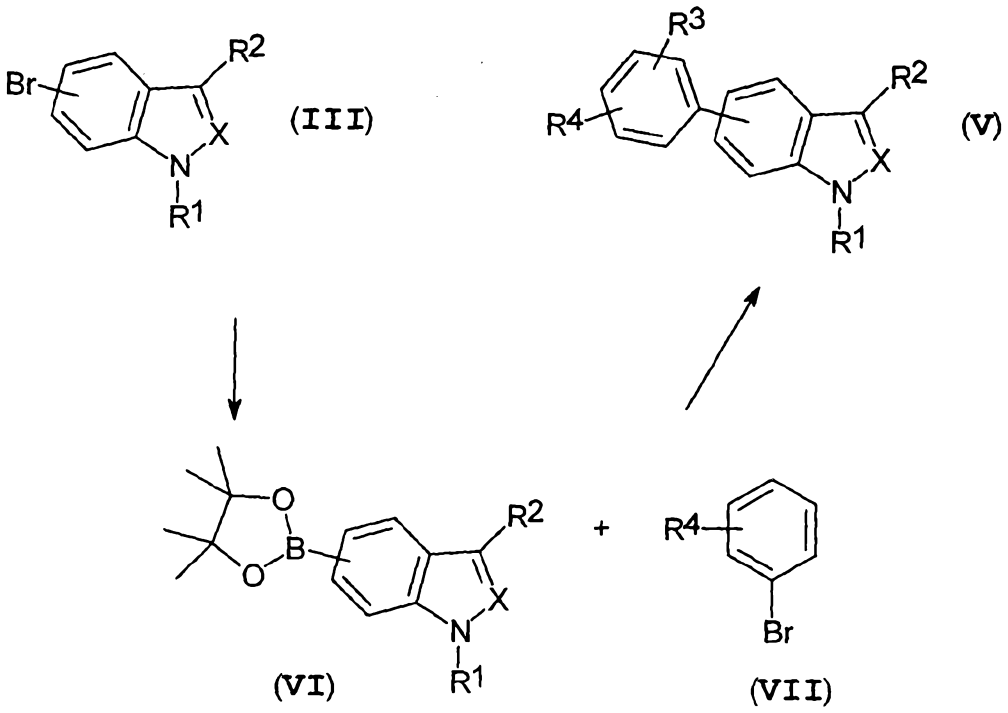


(III) **(IV)** **(V)**

A (III) általános képletű brómvegyületek azonfelül átalakíthatók egy (VI) általános képletű bórsavészterré is, és az, hogy a következő lépésben ezt a bórsavészert a fent ismertetett Suzuki-kapcsolás körülményei között a kereskedelemből beszerezhető aromás halogénvegyületekkel reagáltathatjuk, amint azt a 2. reakcióvázlat szemlélteti, nagyobb változatossággal teszi lehetővé az (I) típusú vegyületek előállítását. Ez esetben például úgy járhatunk el, hogy egy (III) általános képletű aril-bromidot bázis, például kálium-acetát, és valamilyen palládium(0)-katalizátor, például [tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0)] jelenlétében, N,N-dimetil-formamidban, 80 °C-on 4,4,5,5-tetrametil--1,3,2-dioxaborolánnal reagáltatunk, aminek eredményeképpen meg-

kapjuk a megfelelő (VI) általános képletű bórsavésztert. A következő lépésben azután ezt a bórsavésztert reagáltatjuk bázisos körülmények között, palládium(0)-katalizátor jelenlétében egy (VII) általános képletű aril-bromiddal, és így a Suzuki-kapcsolásnak megfelelő terméket, egy (V) általános képletű vegyületet kapunk.

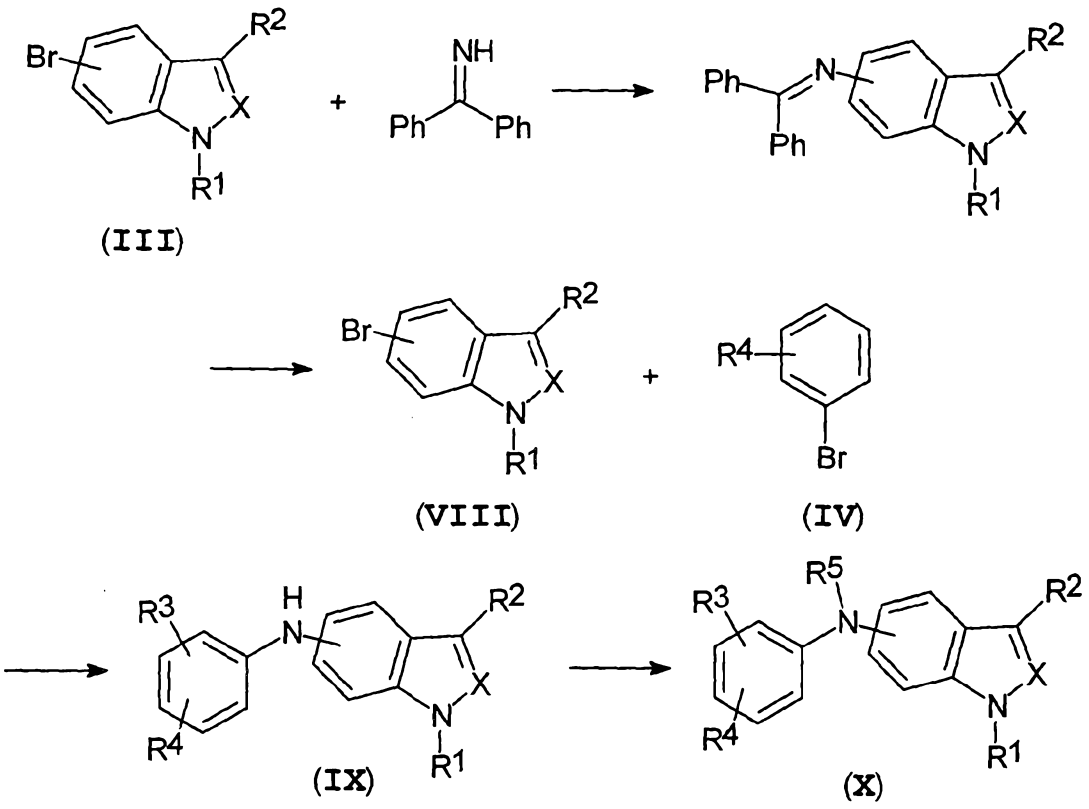
2. reakcióvázlat:



A (II) általános képletű, nitrogénatomon keresztül kapcsolódó diarilszármazékok előállítását a 3. reakcióvázlat szemlélteti. Az első lépésben egy (III) általános képletű aril-bromidot [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)]- és 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil-katalizált körülmények között difenil-metil-iminnel reagáltatunk, majd a terméket bázisos hidrolízissel (hidroxil-ammónium-klorid, nátrium-acetát, metanol) egy (VIII) általános képletű primer anilinszármazékká alakítjuk át. A (VIII) általános képletű anilinszármazékok palládium(0)-kata-

lizált összekapcsolása különböző aril-bromidokkal, a (IX) általános képletű, aminocsoporton keresztül kapcsolódó diarilvegyületeket eredményezi [lásd A.S. Guram, R.A. Rennels, S.L. Buchwald: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **34**, 1348 (1955)]. A (IX) általános képletű aminvegyületeket ezután még a szakterület művelői által jól ismert módon alkilezhetjük is, így (X) általános képletű tercier anilineket állíthatunk elő. Ezekről és hasonló átalakításokról hivatkozásokkal ellátott összefoglalást találunk R.C. Larock: "Comprehensive Organic Transformations" című munkájában (VCH Publishers, New York, 1989).

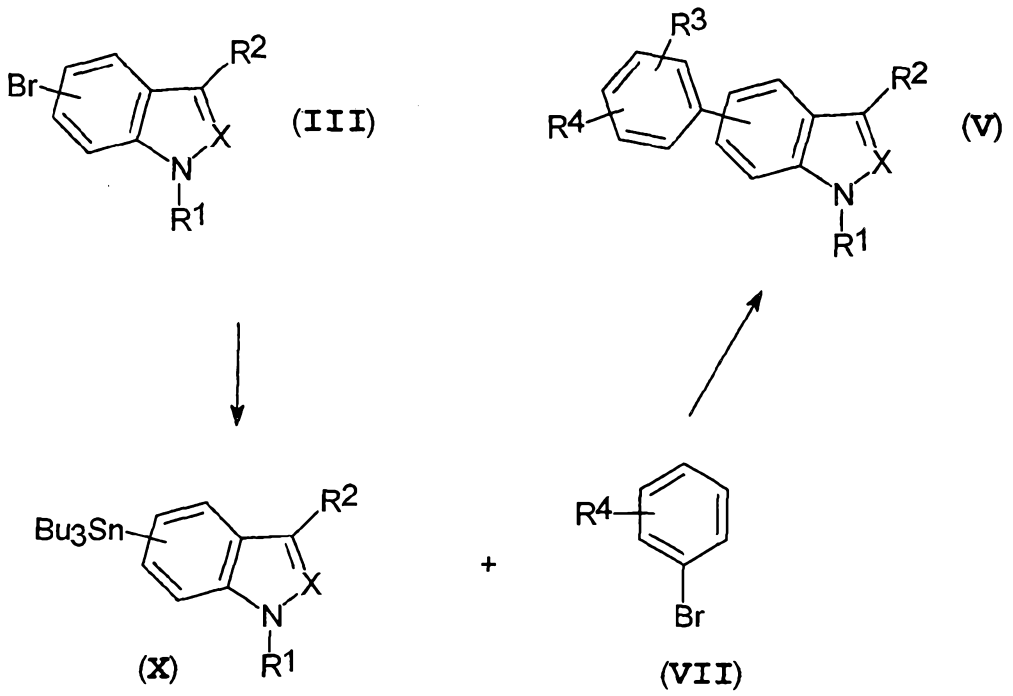
3. reakcióvázlat:



Egy másik eljárásváltozat szerint, a 3. reakcióvázlat által szemléltetett szintézishez kiindulási vegyületként használhatunk olyan (III) általános képletű vegyületeket is, amelyekben az aromás gyűrű nitrocsoportot hordoz. Ez esetben az aromás gyűrű

nitrocsoportját hasznosíthatjuk a kapcsolási reakcióban, akár közvetlenül, diazóniumsón keresztül, akár közvetve, a Sandoz--reakció alkalmazásával, a diazóniumsót először egy aril-bromiddá átalakítva [lásd R.C. Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989], és ezzel tovább bővítve a lehetőségeket. Több szubsztituenst hordozó nitro--benzol típusú kiindulási vegyületeket előállíthatunk hagyományos, a kémiában jártas szakemberek előtt jól ismert szintézismódszerekkel (aromás szubsztitució). Amint azt a bórsavas szintézisút esetében már tárgyaltuk, itt is megemlítjük, hogy a (III) általános képletű vegyületekhez hasonló aril-bromidok összekapcsolása anilinekkel, tovább szélesíti az előállítható vegyületek körét.

További, aril-sztannánok alkalmazásával történő szubsztitúciót szemléltet a 4. reakcióvázlat. Itt az első lépésben egy (III) általános képletű aril-bromidot katalitikus mennyiségű palládium(II)-acetát és trifenil-foszfin jelenlétében hexabutil--disztannánnal reagáltatunk egy (XI) általános képletű aril--sztanánná. Az aril-sztannánok kapcsolási reakciója aril-bromidokkal a szakirodalomból jól ismert [lásd J.K. Stille: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **25**, 508 (1986); és T.N. Mitchell: Synthesis, **1992**, 803]. Következésképpen úgy járunk el, hogy az előállított (XI) általános képletű aril-sztannánt palládium(0)-katalizált körülmények között egy (IV) általános képletű aril-bromiddal reagáltatjuk, aminek eredményeképpen megkapjuk a várt (V) általános képletű vegyületet.



Racém (I) és (II) típusú vegyületek esetében a megfelelő enantiomereket úgy kaphatjuk meg, hogy a racém keveréket egy királis töltetű oszlopon, normális vagy fordított fázisú technikát alkalmazva, nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással elválasztjuk. Egy alternatív megoldást választva eljárhatunk úgy is, hogy a bázikus (I) vagy (II) típusú vegyületeket egy megfelelő királis savval vagy annak aktivált származékával, például egy dibenzoil-borkősav-származékkal vagy hasonlóval reagáltatva, diasztereomer keveréket állítunk elő [lásd például K. Kinbara et al.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **2**, 2615 (1996); és H. Tomori et al.: Bull. Chem. Soc. Jpn., **1996**, 3581]. A diasztereomereket azután hagyományos technikákkal, például szilikagélen kromatográfiás eljárással, kristályosítással vagy nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással stb. szétválasztjuk, végül eltávolítjuk a királis segédanyagot, és így megkapjuk a enantiomer tiszta (I) általános képletű vegyületet.

Olyan esetben, amikor a szintézis idejére egy nitrogén--védőcsoportot viszünk be a molekulába (vagyis R^1 jelentése BOC, Bn, CBZ vagy $-CO_2R$ általános képletű csoport), azt a reagáltatás végeztével különféleképpen, a szakirodalomban [lásd T.W Green. P.G.W Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley and Sons Inc., New York, 1991, p. 309-405) leírtaknak megfelelően eljárva távolíthatjuk el.

Várhatóan a találmány szerinti vegyületek — lévén $5\text{-}HT_2$-receptor agonisták vagy antagonisták, ami a később ismertetendő vizsgálatokkal igazolható — a gyógyászatban, a szerotonin (alias 5-hidroxi-triptamin, 5-HT) néven ismert neurotranszmitterrel összefüggésbe hozható betegségek vagy rendellenességek kezelésére alkalmazhatók. A gyógyászati hasznosítás ezeknek a betegségeknek a vonatkozásában számos, a szerotoninnal kapcsolatos biológiai folyamatba való beavatkozást jelent, ilyenek például — a teljesség igény nélkül — az étvágy, a kedélyállapot, az alvás, a szexuális aktivitás és az artériák összehúzódása. Ezek a biológiai folyamatok egy sor központi idegrendszeri rendellenesség, ilyen többek között a mániás depresszió, a szorongás, a pszichózis és a szkizofrénia, valamint táplálkozási betegség, így az anoraxia, bulímia és obesitas vonatkozásában is fontosak lehetnek. A találmány szerinti vegyületek potenciális gyógyászati hasznosítása minden olyan betegség esetében szóba jöhet, ahol a szerotonin valamilyen formában szerephez jut, így említhetjük a migrént, a figyelem összponosítására való képtelenséget, a hiperaktivitással társult összpontosítási képtelenséget, a szenvedélybetegségeket és a kényszeres-rögeszmés viselkedést (neu-

rózis), valamint a fejfájással asszociált kóros állapotokat, a szociális fóbiákat, továbbá bizonyos gasztrointesztinális rendellenességeket, így a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkcióját. Végül, a találmány szerinti vegyületek a gyógyászatban potenciálisan alkalmazhatók egyes neurodegeneratív betegségek és traumás állapotok, például az Alzheimer-kór és az agy és a gerincvelő sérüléseinek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai analízise, az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorokkal szemben megnyilvánuló agonizmus és antagonizmus tekintetében egyaránt, in vitro és in vivo vizsgálatokból áll. Az in vitro vizsgálatok során meghatározzuk a K_i--értékeket mind az 5-HT_{2A}-, mind az 5-HT_{2C}-receptorok vonatkozásában, és IP3 hidrolízis assay segítségével, minden receptorosztályra megállapítjuk a funkcionáis aktivitás irányát (agonista vagy antagonista). További receptor-vizsgálatokat végezhetünk az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorokkal szemben mutatott specificitásra vonatkozóan, különös tekintettel más zavaró monoamin--receptorokra (például hisztamin-, dopamin- és muszkarinreceptorok). Egy vegyületet akkor tekintünk 5-HT_{2A} antagonistaként vagy 5-HT_{2C} agonistaként hatásosnak, ha az IC_{50}-értéke vagy K_i--értéke kisebb, mint 50 μM, előnyösen kisebb, mint 0,1 μM, és még előnyösebben kisebb, mint 0,01 μM. Az itt közölt vizsgálati módszereket alkalmazva, a találmány szerinti vegyületektől azt várjuk, hogy 5-HT_{2A} antagonizmus vagy 5-HT_{2C} agonizmus tekintetében az IC_{50}-értékek alatta maradnak az 50 μM határértéknek.

Az in vivo vizsgálatok során különféle viselkedési paradigmák becslését végezzük el, ide tartoznak a kipazinnal kiváltott

fejrángás, az akut és krónikus táplálkozási modellvizsgálatok, valamint a szorongásos és depressziós modellkísérletek (learned helplessness, elevated plus maze, Geller-Siefter, kondicionált ízaverzió, ízreaktivitás, jóllakottság bekövetkezése). Összefoglalva, ezekkel a vizsgálatokkal kimutatható az 5-HT_{2A} antagonista hatás (kipazinnal kiváltott fejrángás, depresszió modellek) és az 5-HT_{2C} agonista hatás (táplálkozási modell, szorongás modell, depresszió modell), továbbá némi felvilágosítást kapunk a biológiai hozzáférhetőségre, a metabolizmusra és a farmakokinetikai paraméterekre vonatkozóan.

A radioligandummal folytatott kötődési vizsgálatokat HEK293E sejtekben expresszált rekombináns humán 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorokon végezhetjük. A találmány szerinti vegyületek kötődési affinitását ezekhez a receptorokhoz úgy állapíthatjuk meg, hogy megvizsgáljuk milyen mértékben képesek versenyezni [^{125}I]-2--amino-1-(4-jód-2,5-dimetoxi-fenil)-propánnal (DOI) összevetve a 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorok kötőhelyeiért. A kötődési vizsgálatokkal általában többek között következő közlemények foglalkoznak:

1) V.L. Lucaites, D.L. Nelson, D.B. Wainscott, M. Baez: Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT_2 receptor subfamily; Life Sci. **59**(13), 1081-95 (1996).

2) R.A. Glennon, M.R. Seggel, W.H. Soine, K. Herrick--Davis, R.A. Lyon, M. Titeler: [^{125}I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)--2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT_2 serotonin receptors; J. Med. Chem. **31**(1), 5-7 (1988).

3) S. Leonhardt, E. Gorospe, B.J. Hoffman, M. Teitler:

Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin vith 5-hydroxytryptamine1C and 5-hydroxytryptamine2 receptors; Mol. Pharmacol **42**(2), 328-35 (1992).

A találmány szerinti vegyületek funkcionális jellemzőit (hatásosság és hatáserősség) 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorokat expresszáló egész sejtekben határozhatjuk meg, amikor is azt vizsgáljuk, hogy milyen mértékben képesek stimulálni vagy gátolni a receptor-mediált foszfo-imozit hidrolízist.

A vizsgálatokat általában gyakorlott személy végezte az itt következő részben leírtak szerint.

In vitro kötődési vizsgálatok

5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorok stabil expressziója HEK293E sejtekben:

Kalcium-foszfátot használva, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} vagy 5-HT_{2C} (VNV szerkesztett izoform) cDNS-t tartalmazó plazmidokkal 293EBNA sejteket transzfektáltunk, így generáltunk stabil sejtvonalakat. A transzfektáláshoz használt plazmidok tartalmazták még a következőket: citomegalovírus (CMC) azonnali korai promóter, a receptor-expresszió ösztönzéséhez; EBV oriP, az extrakromoszomális elemként való fenntartásukhoz; és E. Coli hph gén, higromicin B rezisztencia programozásához (Horlick et al., 1997). A transzfektált sejteket megfelelő tápoldatban (Dulbecco's Modified Eagle medium; DMEM), 37 °C-on, párás környezetben (5% szén-dioxid) tenyésztetettük 10 napon át. Az 5-HT_{2A}-sejtek esetében rázótenyészetet hoztunk létre, így a feldolgozás nagyobb léptékben lehetséges, a többi sejtvonal esetében azonban kénytelenek voltunk kitapadó tenyészettel dolgozni. A tenyésztés befejezté-

vel, az utolsó napon a sejteket foszfáttal pufferolt telített nátrium-klorid-oldattal (PBS) mostuk, majd sejtszámlálás után -80 °C-on tároltuk.

Membránpreparátum:

A vizsgálat napján az 5-HT_{2A}- vagy 5-HT_{2C}-receptorokat expreszszáló, ép sejtekből álló sejtmasszát (hozzávetőleg 10^8 számú sejtet) jégben felengedjük, majd 1,0 mM etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA) tartalmazó 50 mM Tris-HCl pufferoldatban (pH = 7,7), egy Brinkman Polytron (PT-10) készüléket használva (6-os fokozat, 10 másodperc), homogenizáljuk. A homogenizátumot 48 000 g-vel 10 percig centrifugáljuk, és a kiülepedett csapadékot, a homogenizálás és a centrifugálás megismétlésével kétszer mossuk. Az utolsó centrifugálás után kapott pelletet szöveti pufferoldatban újból felszuszpendáljuk, és bicinkoninsavas (BCA) módszerrel (Piece Co., IL), standardként marha-szérumalbumint használva, meghatározzuk a fehérjetartalmat.

5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorokon radioligandummal végzett kötődési vizsgálat:

A radioligandummal végzett kötődési vizsgálat arra szolgál, hogy meghatározzuk a vegyületek affinitását (K_i-értékét) humán rekombináns 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- és 5-HT_{2C}-receptorokhoz (Fitzgerald et al., 1999). A vizsgálat menete a következő: Egy 96 kísérleti helyes polipropilén mikrotitráló tálca (Costar Corp., Cambridge, MA) lyukaiba bekészítünk az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorok esetében 0,3-0,5 nM végső koncentrációnak megfelelő mennyiségű [^{125}I]DOI radioligandumot, az 5-HT_{2B}-receptorok esetében pedig 2-2,5 nM végső koncentrációnak megfelelő mennyiségű [^{3}H]LSD radioligandu-

mot tartalmazó, valamint vizsgálat anyagot (a találmány szerinti új vegyületek) vagy tartalmazó, vagy nem tartalmazó mérési pufferoldatot (50 mM Tris-HCl, 0,5 mM EDTA, 10 mM pargilin, 10 mM magnézium-szulfát; és 0,05% aszkorbinsav; pH = 7,5), majd lyukanként 10-30 mg 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} vagy 5-HT_{2C} membránpreparátumot (szöveti pufferoldattal készített homogenizátum) adunk hozzá. Tipikus esetben úgy járunk el, hogy állandó radioligandum--koncentráció mellett, a vizsgálati anyag koncentrációját mindig megkettőzzük, így a 10 pM és 10 μM közötti tartományban 12 különböző koncentrációval végezzük el a kísérletet. A reakcióelegyeket az egyensúly eléréséig, 45 percig 37 °C-on inkubáljuk, majd gyors szűréssel befejezzük az inkubálást. A szűréshez sejtharvesztert (Inotech Biosystems Inc., Lansing, MI), valamint 0,3% poli(etilén-imin)-nel előkezelt, GFF üvegszálas szűrőt használunk. A szűrőt ezután jéghideg, 7,5 pH-jú Tris-HCl pufferoldattal mossuk, végül az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptorok esetében egy gamma-számlálóban, az 5-HT_{2B}-receptorok esetében pedig egy folyadékszcintillációs spektrométerben meghatározzuk a radioaktivitást.

Foszfo-inozitid hidrolízises vizsgálat:

A találmány szerinti új vegyületeknek a foszfo-inozitid (PI) hidrolízisét stimuláló képességét egész sejtekben, Berridge és munkatársai (Berridge et al., 1982) korábban közölt, majd Egan és munkatársai (Egan et al., 1998) által módosított eljárását alkalmazva vizsgáltuk. A vizsgálat menete a következő: 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- vagy 5-HT_{2C}-receptorokat expresszáló sejteket felszuszpendálunk 0,5 M etilén-diamin-tetraecetsav-oldatban, majd egy 24

kísérleti helyes tálcán (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) a poli(D-lizin)-nel bevont lyukakban, glükózt, 2 mM glutamint, 10% dializált magzati borjúszérumot, 250 mg/ml higromicin B-t és 250 mg/ml G418-at tartalmazó tápoldatban (Dulbecco's modified Eagle's serum; DMEM; Gibco BRL), lyukanként 100 000 sejtet helyezünk el. 24-48 óra múlva a tápoldatot eltávolítjuk, és inozitot, valamint magzati borjúszérumot nem tartalmazó DMEM tápoldattal (Gibco BRL) cseréljük fel. A sejteket ezután végső koncentrációban lyukanként 0,5 μCi [^{3}H]mezo-inozitot tartalmazó DMEM tápoldatban (szérum és inozit nélkül) inkubáljuk 16-18 óra hosszáig. Ezt követően 10 mM lítium-kloridot és 10 mM pargilint tartalmazó, de szérum és inozit nélküli DMEM tápoldattal mossuk a sejteket, majd ugyanebben a közegben, azonban a vizsgálati anyagok valamelyikének jelenlétében 30 percig inkubáljuk. A rekciót 30 perc elteltével a tápoldatot leszívatva leállítjuk, és a sejteket fagyasztásos-felengedéses módszerrel lizáljuk. A [^{3}H]foszfo-inozitideket kloroform és metanol 1:2 térfogatarányú elegyével ext-raháljuk, anioncserélő kromatográfiával (Bio-Rad AGI X8 gyanta) elválasztjuk, végül a már korábban leírtak szerint (lásd Egan et al., 1998) egy folyadékszcintillációs spektrométerben meghatározzuk a radioaktivitást.

Adatfeldolgozás:

A kompetitív kötődéses kísérletek során kapott adatokból a látszólagos egyensúlyi disszociációs állandókat (K_i-értékek) egy iteratív nemlineáris görbeillesztéses program (GraphPad Prism; San Diego, CA) segítségével számítjuk ki. A PI hidrolízises vizsgálathoz tartozó EC_{50}-értékek kiszámításához egyoldali psze-

udo Hill modellt alkalmaztunk:

$$Y = [(R_{max}-R_{min})/(1+R/EC_{50})nH] + R_{max}$$

ahol R = a kapott válasz (DeltaGraph, Monterey, CA). Az E_{max} (maximális válasz) minden egyes vegyületre az illesztett görbemaximumból származik (tiszta IP stimuláció). Az intrinsic (IA) aktivitást úgy határoztuk meg, hogy egy vegyület E_{max}-értékét az 5-HT E_{max}-értékének (IA = 1,0) százalékában fejeztük ki.

In vivo kísérletek szerotonerg ligandumokkal

Az itt következő részben a preklinikai hatástani és hatáserősségi vizsgálatokat, valamint a mellékhatásokkal kapcsolatos vizsgálatokat ismertetjük.

a) Anti-szerotonin hatás:

A vizsgálat a patkányokon kipazinnal kiváltott fejrángás antagonizálásán alapszik. A kipazin egy 5-HT-receptor agonista, amely patkányoknak beadva, az állatot karakterisztikus, fejrángásban megnyilvánuló mozgásra készteti. Az 5-HT-receptor antagonisták képesek antagonizálni ezt az 5-HT-receptor agonista által kiváltott magatartási formát (Lucki et al., 1984), következésképpen a kipazin-indukált fejrángásos patkánymodell alkalmas annak eldöntésére, hogy az in vivo kísérleti eredmények alátámasztják-e a receptrokötődési vizsgálat eredményét. Az állatoknak a vizsgálat kezdete előtt 30 perccel, a kipazin beadását pedig 25 perccel megelőzően adjuk be a kísérleti hatóanyagot, majd meghatározzuk a kipazinnal kiváltott reakciót antagonizáló dózist.

b) Antipszichotikus hatás:

A vizsgálatot, amely Conditioned Avoidance Response (CAR) néven ismert, patkányokon végezzük. Patkányokat megtanítunk ar-

ra, hogy a kísérleti kamra rácsos aljazatán keresztül folyamatosan érkező áramütéseket (0,75 mA) elkerülhetik, ha felmásznak egy, a kamra tetejéről belógatott rúdon. Minden antipszichotikus hatóanyag hatásosan gátolja ezt a kondicionált elkerülési reakciót (Arnt, 1982). A potenciális gyógyszerjelölteket ennek a vizsgálatnak alávetve, megállapíthatjuk, hogy a vegyületek milyen mértékben fejtenek ki antipszichotikus hatást.

c) Extrapiramidális mellékhatás veszélye:

A vizsgálat a patkányokon kiváltott katalepszia megfigyelésén alapszik. A tipikus antipszichotikus hatóanyagok kinikailag hatásos dózisban extrapiramidális mellékatásokat (EPS) okoznak. A legszélesebb körben elfogadott preklinikai vizsgálat arra nézve, hogy fennáll-e a veszélye embernél az extrapiramidális mellékhatásoknak, a hatóanyag-indukált katalepszia patkánymodellje (Costall and Naylor, 1975). Kataleptikus hatás esetén az állat egy idegen kéz által beállított pózban mozdulatlan marad (analóg az embernél megfigyelhető katatóniás merevséggel). A teszt abból áll, hogy patkányoknak orálisan adjuk a vizsgálati anyagot, és megfigyeljük a katalepsziát kiváltó dózis-hatás összefüggést.

d) A központi idegrendszerbe való bejutás; agyi receptortelítettség in vivo körülmények között:

A teszt tulajdonképpen egy in vivo kötődési vizsgálat, amelynek célja, hogy meghatározzuk a receptorok elfoglaltságának mértékét. A kísérletet az in vivo receptorkötődési vizsgálatokra vonatkozó protokoll szerint végezzük, és megfelelő radioligandumot használunk, amely alkalmas az illető receptor megjelölésére. Például a dopamin D2-receptorok és az 5-HT_{2A}-receptorok méré-

séhez in vivo körülmények között ^{3}H-N-metil-spiperont (^{3}H-NMSP) (Frost et al., 1987) használhatunk. A kísérleti állat éjszakán át éheztetett patkány vagy egér, és a kívánt receptorhoz kötődő vegyületeket általában orálisan, például a testtömeg 1 g-jára 2 µl térfogatot számítva, 0,25%-os Methocel-szuszpenzióban adjuk be. A radiojelzett ligandumot, esetünkben a ^{3}H-NMSP-t, intravénásan, a farokvénába fecskendezve kapják az állatok, egy 200 g-os patkány 10 µCi-t. A kötődéshez optimális időtartamot kísérletileg határozzuk meg, mind a radiojelzett, mind a jelzetlen vegyületre vonatkozóan. A dózis-hatás összefüggés vizsgálatát azután minden esetben ezen az optimális időkereten belül végezzük. Miután megfelelő időt hagytunk a vizsgálati anyag és a radioligandum kötődéséhez, az állatokat feláldozzuk, és a releváns agyrészt, például 5-HT_{2A}-receptorok esetében a frontális agykérget, D2-receptorok esetében pedig a striátumot kioperáljuk, és megvizsgáljuk, hogy milyen mértékben tartalmaznak radioaktivitást. A nemspecifikus kötődés meghatározásához egy olyan agyi területtel végezzük el az összehasonlítást, amelyről tudjuk, hogy nem tartalmazzák az illető receptort, esetünkben ez a cerebellum, de eljárhatunk úgy is, hogy feleslegben olyan vegyületet adunk be az állatnak, amelynek bizonyított a farmakológiai kölcsönhatása az illető receptorral.

Irodalom:

J. Arnt: Acta Pharmacol. et Toxicol. **51**, 321-329 (1982).

M.J. Berridge, P.C. Downes, M.R. Hanley: Lithium amplifies agonist-dependent phosphotidylinositol response in brain and salivary glands; Biochem. J. **206**, 587-595 (1982).

B. Costall, R.J. Naylor: Psychopharmacology **43**, 69-74 (1975).

C.T. Egan, K. Herrick-Davis, K. Miller, R.A. Glennon, M. Teitler: Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors; Psychopharmacology **136**, 409-414 (1998).

L.W. Fitzgerald, D.S. Conklin, C.M. Krause, A.P. Marshall, J.P. Petterson, D.P. Tran, G. Iyer, W.A. Kostich, B.L. Largent, P.R. Hartig: High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at human the serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action; J. Neurochem. **72**, 2127-2134 (1999).

J.J. Frost, A.C. Smith, M.J. Kuhar, R.F. Dannals, H.N. Wagner: In vivo Binding of ^{3}H-N-Methylspiperon to Dopamine and Serotonin Receptors; Life Sciences **40**, 987-995 (1987).

R.A. Horlick, K. Sperle, L.A. Breth, C.C. Reid, E.S. Shen, A.K. Robbinds, G.M. Cooke, B.L. Largent: Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormon receptor for drug discovery, Protein Expr. Purif. **9**, 301-308 (1997).

I. Lucki, M.S. Nobler, A. Frazer: Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat; J. Pharmacol. Exp. Ther. **228**(1), 133-139 (1984).

A találmány szerinti szerotonin agonista és szerotonin antagonisa tulajdonságú vegyületek központi idegrendszeri rendellenességek, így kóros elhízás, szorongás, depresszió, pszichózis, szkizofrénia, alvási és szexuális zavarok, migrén és más, fejfájással kísért kóros állapotok, szociális fóbiák, továbbá gasztrointesztinális betegségek, például a gyomor-bél csatorna motilitási diszfunkciójának leküzdésében és megelőzésében hasz-

nosíthatók, ami abból áll, hogy emlősök szervezetében bármilyen módon érintkezésbe hozzuk a hatóanyagot azzal a hellyel, ahol a hatását kifejtheti, vagyis az 5-HT_2-receptorokkal. A találmány szerinti vegyületek esetében a gyógyszerek hasznosításával kapcsolatos bármely konvencionális kezelési módot választhatjuk, és alkalmazhatjuk ezeket a vegyületeket egyedi terápiás hatóanyagként vagy más hatóanyagokkal kombinációban. Beadhatjuk továbbá a vegyületeket önmagukban, előnyösen azonban a gyógyszerészeti gyakorlatban jól ismert, az alkalmazás módjának megfelelően kiválasztott hordozóval kombinálva, gyógyszerkészítmények formájában történik a hasznosítás.

A találmány szerinti vegyületeket orálisan például tabletta, kapszula, ezek késleltetett vagy programozott felszabadulású formáit is beleértve, valamint pirula, por, granulátum, elixír, tinktúra, szuszpenzió, szirup és emulzió formájában adhatjuk be a páciensnek. Alkalmazhatjuk továbbá a találmány szerinti vegyületeket intravénásan, bólus injekció vagy infúzió formájában, intraperitoneálisan, a bőr alá fecskendezve, vagy intramuszkuláris injekcióként. Ezek a gyógyszeradagolási formák jól ismertek a gyógyszerészetben jártas szakemberek előtt.

Az alkalmazandó dózis természetesen változó lehet, olyan ismert tényezőktől függően, mint az adott hatóanyag farmakodinámiás jellemzői, valamint az alkalmazás módja; a recipiens kora, egészségi állapota és testtömege; a tünetek természete és súlyossága; az egyidejűleg alkalmazott kezelés jellege; a kezelés gyakorisága; és az elérni kívánt hatás. Mindazonáltal általános tájékoztatásként azt mondhatjuk, hogy a hatóanyag várható napi dózisa a testtömeg 1 kilogrammjára számítva hozzávetőleg a 0,001

mg és 1000 mg közötti tartományba esik, előnyösen mintegy 0,01--100 mg/kg, még előnyösebben 0,1-30 mg/kg. Előnyösen a találmány szerinti vegyületeket naponta egyetlen adagban kapja a beteg, de lehetséges az is, hogy a teljes napi dózist 2, 3 vagy 4 részre elosztva történjen a kezelés

Az alkalmazáshoz különösen megfelelő, ha a gyógyszerkészítmény egységnyi dózisnak megfelelő adagolási formája 1 mg és 100 mg közötti mennyiséget tartalmaz. Ezekben a gyógyszerkészítményekben rendszerint a teljes tömeg 0,5-95%-át teszi ki a hatóanyag. A hatóanyagot orálisan szilárd gyógyszerformában — ilyenek a kapszula, a tabletta és a por — vagy folyékony gyógyszerformában, így elixír, szirup és szuszpenzió formájában adhatjuk be a páciensnek. Parenterális alkalmazás esetén, ami szintén lehetséges, a steril folyékony gyógyszerformák megfelelőek.

A zselatin kapszula a hatóanyagot elporított hordozókkal, így laktózzal, keményítővel, cellulózszármazékokkal, magnézium--sztearáttal, sztearinsavval és hasonlókkal készített keverék formájában tartalmazza. Hasonló hígítószereket használhatunk tabletta előállításánál is. Mind a tabletták, mind a kapszulák előállíthatók késleltetett felszabadulású, úgynevezett nyújtott hatású gyógyszerformában is, ilyenkor orákon át, folyamatosan válik szabaddá a hatóanyag. A préselt tablettákat elláthatjuk cukor vagy filmbevonattal, egyrészt azzal a céllal, hogy elfedjük az esetleges kellemetlen ízt, másrészt azért, hogy megvédjük a tablettát a környezeti hatásoktól, de készíthetünk ilyen módon enteroszolvens bevonatot is, ami a gyomor-bél csatornában a szelektív szétesést biztosítja. Az orális beadásra szánt folyékony gyógyszerformák szinezékeket és ízjavító adalékokat is tartal-

mazhatnak, ezek csökkentik a páciens részéről a gyógyszerrel szemben megnyilvánuló averziót.

Parenterálisan beadható oldatok előállításához általában vizet, megfelelő olajokat, fiziológiás nátrium-klorid-oldatot, vizes dextróz-, glükóz- vagy hasonló cukoroldatokat, továbbá glikolokat, például propilénglikolt vagy polietilénglikolokat használhatunk hordozóként. A parenterális beadásra szánt oldatok előnyösen a hatóanyag valamilyen vízben oldódó sóját tartalmazzák, megfelelő stabilizálószerekkel, és — ha szükséges — pufferhatású anyagokkal együtt. Megfelelő stabilizálószerek például az antioxidánsok, így — akár magában, akár kombinált formában — a nátrium-hidrogén-szulfit, a nátrium-szulfit és az aszkorbinsav. A fentieken kívül használhatók még a citromsav és sói, valamint az etilén-diamin-tetraecetsav nátriumsója. A parenterális beadásra szánt oldatok összetevői között lehetnek továbbá tartósítószerek, például benzalkónium-klorid, metil- vagy propil-(4-hidroxi-benzoát) és klór-butanol. A megfelelő gyógyszerészeti hordozókról a már korábban itt a leírásban is említett Remington's Pharmaceutical Sciences című kézikönyvből szerezhetünk további információkat.

A következőkben néhány példával szemléltetjük a találmány szerinti vegyületek alkalmazásához megfelelő gyógyszerformákat.

Kapszula

A hatóanyag egységnyi dózisát tartalmazó kapszulát úgy állíthatunk elő, hogy standard kétrészes zselatin kapszulába 100 mg elporított hatóanyag, 150 mg laktóz, 50 mg cellulóz és 6 mg magnézium-sztearát keverékét töltjük.

Lágy zselatin kapszula

A hatóanyagból és valamilyen emészthető olajból, például szójaolajból, gyapotmagolajból vagy olivaolajból egy keveréket készítünk, majd ezt egy térfogat-kiszorításos szivattyúval zselatinba fecskendezzük. Ilyen módon állítunk elő 100 mg hatóanyagot tartalmazó lágy zselatin kapszulákat, és ezeket azután megmossuk és megszárítjuk.

Tabletta

Tablettát a gyógyszerészetben általánosan ismert eljárással állíthatunk elő, ami abból áll, hogy az egységnyi dózisnak megfelelő mennyiségű, esetünkben 100 mg hatóanyagot, 0,2 g kolloid szilícium-dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 275 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg keményítőt és 98,8 mg laktózt összekeverünk, majd a keveréket tablettává préseljük. Megfelelő bevonattal ellátva a tablettát, kellemesebb ízű vagy késleltetett felszívódású készítményt állíthatunk elő.

Szuszpenzió

Orális beadásra szánt vizes szuszpenziót úgy állíthatunk elő, hogy 5 ml térfogatra számítva a következő összetevőket mérjük be: 25 mg finoman porított hatóanyag, 200 mg (karboxi-metil)-cellulóz--nátrium-só, 5 mg nátrium-benzoát, 1,0 g, az amerikai gyógyszerkönyv (U.S.P) szerinti szorbitoldat és 0,025 mg vanilin.

Injekciós készítmény

Parenterálisan befecskendezhető készítményt a következőképpen állíthatunk elő: 1,5%-nak megfelelő mennyiségű hatóanyaghoz propilénglikol 10 térfogat%-os vizes oldatát adjuk, és oldódásig folytatjuk a kevertetést. Az oldatot ezután a szokásos eljárások valamelyikével sterilizáljuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az

$$S^{ag}—T^{ag} \quad (I)$$

általános képletű vegyületek — amely képletben

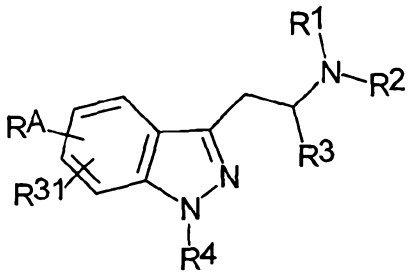
S^{ag} jelentése $-R^A$ vagy $-R^B$ általános képletű csoport, ahol

R^A jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport; és

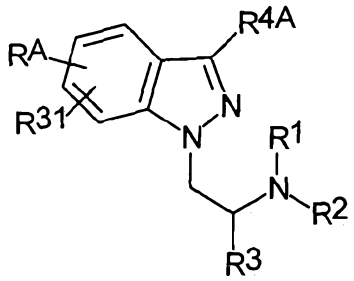
R^B jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport vagy 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport, amely arilcsoport fenil-, piridil- vagy naftilcsoport lehet; és

T^{ag} jelentése egy heterociklusos szerotoninreceptor-ligandum templát, amely az

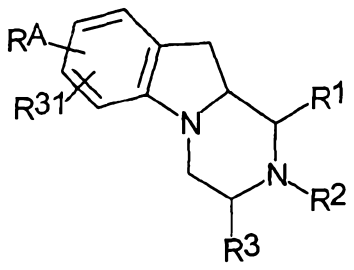
1)



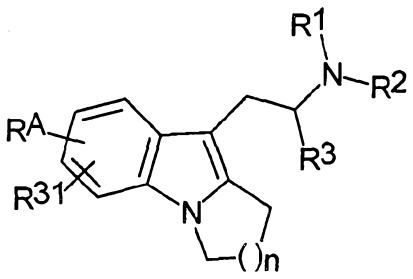
2)



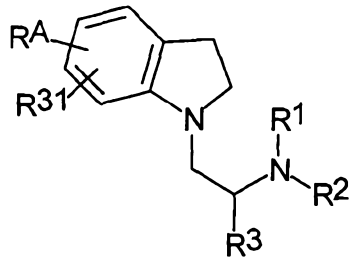
3)



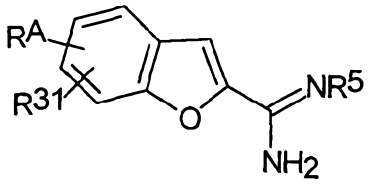
4)


R1
N
R2
RA
R3
R31
N
()n

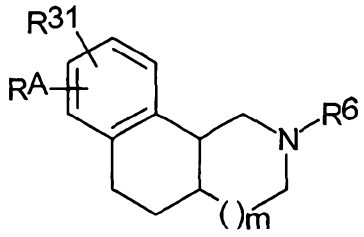
5)


RA
R31
N
R1
N
R2
R3

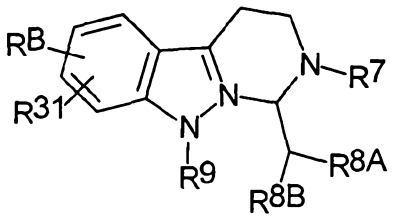
6)


RA
R31
O
NR5
NH2

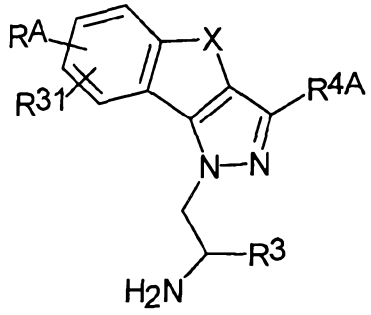
7)


R31
RA
N
R6
()m

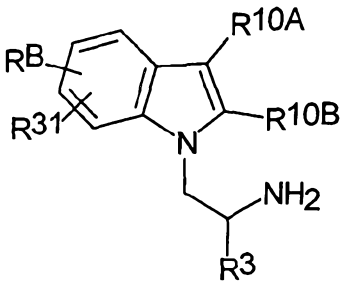
8)


RB
N
R7
R31
N
N
R9
R8A
R8B

9)

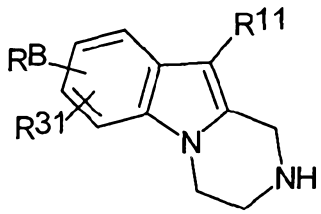


10)



és

11)



általános képletű vegyületek közül választható, és az általános képletekben

X jelentése viniléncsoport vagy $-CR^1R^2-$ vagy $-CR^1R^2-CR^1R^2-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{4A} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szén-

atomos alkoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy $-R^{6A}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport;

R^{6A} jelentése fenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{8A} jelentése 5—10-tagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó, 0-2 $-R^{41}$ általános képletű csoporttal szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszerből származtatható csoport, amely a következőkből választható: benzimidazolil-, benzimidazolinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, benzizoxazolinil-, benzoxazolil-, benzoxazolinil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, indolil-, indolinil-, izoindolinil-, indazolil-, izatinil-, izoxazolopiridinil-, izotiazolopiridinil-, tiazolopiridinil-, oxazolopiridinil-, oxindolil-, oxazolidinil-, imidazolopiridinil- és pirazolopiridinilcsoport;

R^{8B} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{10A} és R^{10B} jelentése bármely előfordulásnál egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^{12} jelentése 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú, adott esetben -O- képletű vagy $-N(R^{14})-$ általános képletű csoporttal szubsztituált gyűrűt képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-3 $-R^{16}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen vagy részlegesen telített biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert képez;

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-3 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport;

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, fenil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil-oxi- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport, 1--6 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi--csoporttal szubsztituált alkilcsoport vagy 2-4 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-csoporttal szubsztituált alkenilcsoport;

R^{41} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor-

-metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxicsoport;

R^{45} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{46} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R^{47} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, N-(1-4 szénatomos alkil)--karbamoil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil- vagy formilcsoport —

és szteroizomereik vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^{A} jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

R^{B} jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált naftilcsoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport,

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil--oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil--oxi)-fenil-csoport; vagy

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil--oxi)-fenil-csoport;

R^{12} jelentése

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 -R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált naftil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil--oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil--oxi)-fenil-csoport; vagy

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil--oxi)-fenil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú gyűrűt, nevezetesen pirrolil-, pirrolidinil-, imidazolil-, piperidinil-, piperazinil-, metil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-1 $-R^{16}$ általános képletű csoporttal szubsztituált biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert, nevezetesen indolil-, indolinil-, indazolil-, benzimidazolil-, benzimidazolinil- vagy benzotriazolilcsoportot képez;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, ciano-, nitro-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, metil-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoport; és

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metil-, metoxi-, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy nitrocsoport.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyüle-

tek, amelyek képletében

R^A jelentése fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)--amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-, (4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)--amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4--difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-

-amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór--fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)-

-fenil]-amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-metil-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-klór--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-klór-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metil--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi--fenil)-amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-,

[4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport;

R^B jelentése 2-klór-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2-bróm-fenil-, 2--ciano-fenil-, 2-tolil-, 2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-metoxi--fenil-, 2-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-klór-fenil-, 3-fluor--fenil-, 3-bróm-fenil-, 3-ciano-fenil-, 3-tolil-, 3-etil--fenil-, 3-propil-fenil-, 3-izopropil-fenil-, 3-butil-fenil-, 3-(trifluor-metil)-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-izopropoxi--fenil-, 3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-(metil-tio)-fenil-, 4--klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-bróm-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-tolil-, 4-etil-fenil-, 4-propil-fenil-, 4-izopropil-fenil-, 4-butil-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-izopropoxi-fenil-, 4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 4-(metil--tio)-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 2,3-difluor-fenil-, 2,3--dimetil-fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,3-dimetoxi--fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4-diklór-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil-, 2,4-dimetoxi-fenil-, 2,4-bisz(trifluor-metoxi)--fenil-, 2,5-diklór-fenil-, 2,5-difluor-fenil-, 2,5-dimetil--fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 2,6--difluor-fenil-, 2,6-dimetil-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metil)--fenil-, 2,6-dimetox-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metoxi)--fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3,4-dimetil--fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,6-triklór-fenil-, 2,4,6-

-trifluor-fenil-, 2,4,6-trimetil-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor--metil)-fenil-, 2,4,6-trimetoxi-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor--metoxi)-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-fluor--3-klór-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-4--metoxi-fenil-, 4-izopropil-2-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2--(trifluor-metil)-fenil-, 5-fluor-2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,5-trimetil-fenil-, 4-klór-2-metil-fenil-, 4-acetil-fenil-, 3-(acetil-amino)-fenil-, 2-naftil-, 5-fluor-2-metil-fenil-, 2-fluor-5-metil-fenil-, 5-fluor-2-metoxi-fenil-, 3-klór-2--metil-fenil-, 3-nitro-fenil-, 2-nitro-fenil-, 2-klór-3-metil--fenil-, 4-etoxi-2-metil-fenil-, 4-fluor-2-metil-fenil-, 6--fluor-2-klór-fenil-, 4-(difluor-metoxi)-2-klór-fenil-, 6--fluor-2,4-dimetoxi-fenil-, 6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-(metil-tio)-fenil-, 2,6-diklór-4-metoxi-fenil-, 2,3,4--trifluor-fenil-, 2,6-difluor-4-klór-fenil-, 2,3,4,6-tetrafluor--fenil-, 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-, 4-etoxi-2-(trifluor--metil)-fenil-, 4-izopropoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4--klór-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-fluor-2-(trifluor-metil)--fenil-, 4-etoxi-2-klór-fenil-, 4-izopropoxi-2-klór-fenil-, 2-etil-4-metoxi-fenil-, 2-formil-4-metoxi-fenil-, 2-(1-hidroxi--etil)-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-(1-hidroxi-etil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-klór-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-metil--fenil-, 4-metoxi-2-(1-metoxi-etil)-fenil-, 2-acetil-4-metoxi--fenil-, 2-acetil-4-fluor-fenil-, 2-acetil-4-klór-fenil-, 2--acetil-4-metil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(metoxi-metil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-propil)-4-

-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-propionil-fenil-, 2-(2-acetoxi--etil)-4-metoxi-fenil-, (Z)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi--fenil-, (E)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (Z)--2-(3-acetoxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (E)-2-(3-acetoxi--propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(2-metoxi-etil)--fenil-, 2-fluor-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-klór-fenil-, ciklohexil-, ciklopentil-, ciklohexil-metil-, benzil-, 2--fluor-benzil-, 3-fluor-benzil-, 4-fluor-benzil-, 3-metoxi--benzil-, 3-hidroxi-benzil-, 2-metoxi-benzil-, 2-hidroxi--benzil-, 3-metoxi-2-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-ciano-2--metil-fenil-, 3-ciano-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metil-tio)--fenil-, 4-ciano-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-formil-fenil-, 3-formil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-fenil-, 3-(hidroxi-metil)--fenil-, 3-(metoxi-metil)-fenil-, 3-[(dimetil-amino)-metil]--fenil-, 3-ciano-4-fluor-fenil-, 4-karbamoil-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-fluor-3-karbamoil-fenil-, 2-[(dimetil-amino)-metil]-4-metoxi-fenil-, 4-acetil-3-metil--fenil-, fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)--amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-,

(4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)--amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4--difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]--amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór--fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)-

-amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-metil-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-klór--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-klór-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metil-

-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi--fenil)-amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport; és

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, valamint trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil-, acetil-, metoxi-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport.

4. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

8. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

9. A 3. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

10. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a vegyület egy 5-HT_{2C}-receptor agonista.

11. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a vegyület egy 5-HT_{2C}-receptor agonista.

12. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a vegyület egy 5-HT_{2C}-receptor agonista.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerésze-

tileg elfogadható sóik alkalmazása kóros elhízás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

14. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerésze-tileg elfogadható sóik alkalmazása kóros elhízás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

15. A 3. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerésze-tileg elfogadható sóik alkalmazása kóros elhízás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

S.B.G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

P03 3316 **Eredeti szabadalmi igénypontok**

1. Az

$$S^{ag}—T^{ag} \quad (I)$$

általános képletű vegyületek — amely képletben

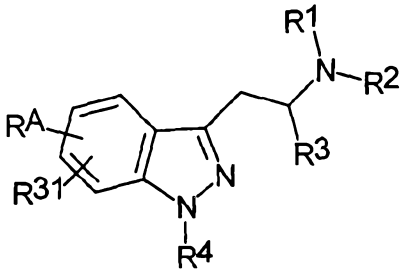
S^{ag} jelentése $-R^A$ vagy $-R^B$ általános képletű csoport, ahol

R^A jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport; és

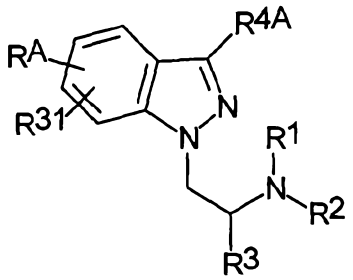
R^B jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport vagy 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport, amely arilcsoport fenil-, piridil- vagy naftilcsoport lehet; és

T^{ag} jelentése egy heterociklusos szerotoninreceptor-ligandum templát, amely az

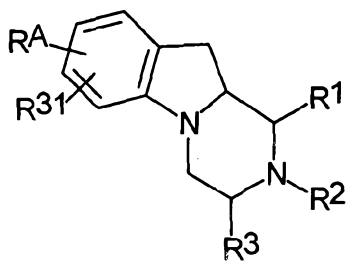
1)



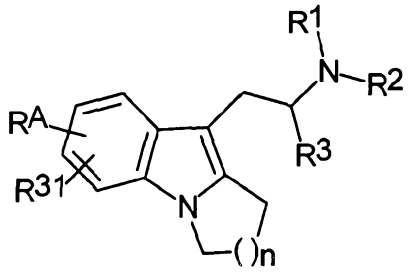
2)



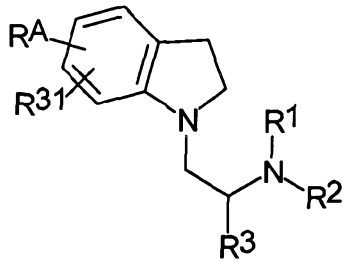
3)



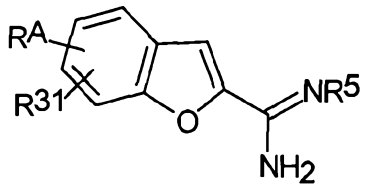
4)



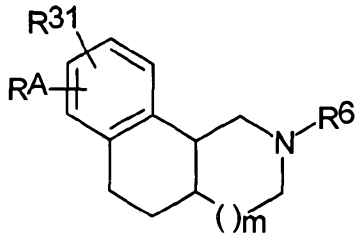
5)



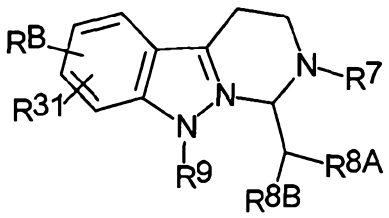
6)



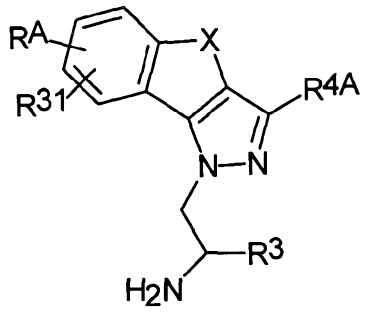
7)



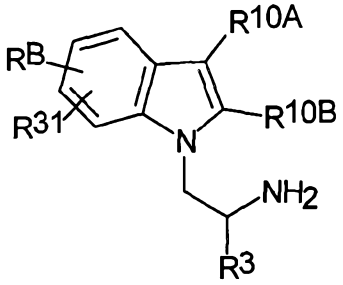
8)



9)

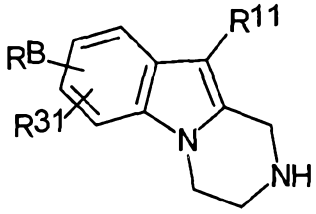


10)



és

11)



általános képletű vegyületek közül választható, és az általános képletekben

X jelentése viniléncsoport vagy $-CR^1R^2-$ vagy $-CR^1R^2-CR^1R^2-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{4A} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szén-

atomos alkoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy $-R^{6A}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport;

R^{6A} jelentése fenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{8A} jelentése 5–10-tagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó, 0-2 $-R^{41}$ általános képletű csoporttal szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszerből származtatható csoport, amely a következőkből választható: benzimidazolil-, benzimidazolinil-, benzotriazolil-, benzizoxazolil-, benzizoxazolinil-, benzoxazolil-, benzoxazolinil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, indolil-, indolinil-, izoindolinil-, indazolil-, izatinil-, izoxazolopiridinil-, izotiazolopiridinil-, tiazolopiridinil-, oxazolopiridinil-, oxindolil-, oxazolidinil-, imidazolopiridinil- és pirazolopiridinilcsoport;

R^{8B} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{10A} és R^{10B} jelentése bármely előfordulásnál egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^{12} jelentése 0-5 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú, adott esetben -O- képletű vagy $-N(R^{14})-$ általános képletű csoporttal szubsztituált gyűrűt képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-3 $-R^{16}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen vagy részlegesen telített biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert képez;

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-3 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-3

szénatomos alkoxicsoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1--4 szénatomos alkil-karbonil, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport;

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, $-SO_2R^{45}$ vagy $-NR^{46}R^{47}$ általános képletű csoport, valamint formil-, fenil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil-oxi- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport, 1--6 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)--oxi-csoporttal szubsztituált alkilcsoport vagy 2-4 szénatomos, hidroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxicsoporttal, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$ vagy $R^{46}R^{47}NC(=O)$- általános képletű csoporttal vagy 1-4 szénatomos (alkil-karbonil)-oxi-csoporttal szubsztituált alkenilcsoport;

R^{41} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hid-

rogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxicsoport;

R^{45} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{46} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R^{47} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, N(1-4 szénatomos alkil)--karbamoil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-karbonil- vagy formilcsoport —

és szteroizomereik vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^{A} jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

R^{B} jelentése $-NR^{12}R^{13}$ általános képletű csoport;

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 $-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált naftilcsoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport,

$-R^{33}$ általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano-

-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil--oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil--oxi)-fenil-csoport; vagy

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil--oxi)-fenil-csoport;

R^{12} jelentése

0-5 fluoratommal szubsztituált fenilcsoport;

0-3 -R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált naftil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-formil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-hidroxi--propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(hidroxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-hidroxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(2-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(1-metoxi--etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(metoxi--karbonil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(3-hidroxi--propén-1-il)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-[2-(metoxi--karbonil)-vinil]-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-tolil--csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-etil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-izopropil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-(trifluor--metil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 2-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-ciano--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-ciano-

-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-fluor--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-klór--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(metil--tio)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-metoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-etoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izopropoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutoxi--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-butiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-izobutiril--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-propionil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-acetil--fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--butil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi--2-metil-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi-propil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(1-hidroxi-etil)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopropil-oxi)-fenil-csoport;

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklobutil-oxi)-fenil-csoport; vagy

-R^{33} általános képletű csoporttal szubsztituált 4-(ciklopentil-oxi)-fenil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport; vagy

R^{12} és R^{13} egymással összekapcsolódva, együttesen 5- vagy 6-tagú gyűrűt, nevezetesen pirrolil-, pirrolidinil-, imidazolil-, piperidinil-, piperazinil-, metil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez; vagy

R^{12} és R^{13} olyan esetben, amikor nitrogénatomhoz kapcsolódik, együttesen 9- vagy 10-tagú, a nitrogén-oxigén- és kénatom közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó, és 0-1 -R^{16} általános képletű csoporttal szubsztituált biciklusos heterociklusos gyűrűrendszert, nevezetesen indolil-, indolinil-, indazolil-, benzimidazolil-, benzimidazolinil- vagy benzotriazolilcsoportot képez;

R^{16} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, ciano-, nitro-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hid-

rogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, metil-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoport; és

R^{33} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metil-, metoxi-, trifluor--metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy nitrocsoport.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^{A} jelentése fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)--amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-, (4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)--amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4-

-difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]--amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór--fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-

-amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-4--metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi-fenil)-amino-, (2--metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor-2-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [6-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [4-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [3-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-,

(5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2--metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport;

R^B jelentése 2-klór-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2-bróm-fenil-, 2-ciano-fenil-, 2-tolil-, 2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-metoxi--fenil-, 2-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-klór-fenil-, 3-fluor--fenil-, 3-bróm-fenil-, 3-ciano-fenil-, 3-tolil-, 3-etil--fenil-, 3-propil-fenil-, 3-izopropil-fenil-, 3-butil-fenil-, 3-(trifluor-metil)-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-izopropoxi--fenil-, 3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-(metil-tio)-fenil-, 4--klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-bróm-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-tolil-, 4-etil-fenil-, 4-propil-fenil-, 4-izopropil-fenil-, 4-butil-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-izopropoxi-fenil-, 4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 4-(metil--tio)-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 2,3-difluor-fenil-, 2,3--dimetil-fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,3-dimetoxi--fenil-, 2,3-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4-diklór-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil-, 2,4-dimetoxi-fenil-, 2,4-bisz(trifluor-metoxi)--fenil-, 2,5-diklór-fenil-, 2,5-difluor-fenil-, 2,5-dimetil-

-fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 2,5-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 2,6-difluor-fenil-, 2,6-dimetil-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,6-dimetox-fenil-, 2,6-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 3,4-dimetil-fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metil)-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3,4-bisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,6-triklór-fenil-, 2,4,6-trifluor-fenil-, 2,4,6-trimetil-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor-metil)-fenil-, 2,4,6-trimetoxi-fenil-, 2,4,6-trisz(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-fluor-3-klór-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metil)-fenil-, 2-klór-4-metoxi-fenil-, 4-izopropil-2-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-, 5-fluor-2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-klór-4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2,4,5-trimetil-fenil-, 4-klór-2-metil-fenil-, 4-acetil-fenil-, 3-(acetil-amino)-fenil-, 2-naftil-, 5-fluor-2-metil-fenil-, 2-fluor-5-metil-fenil-, 5-fluor-2-metoxi-fenil-, 3-klór-2-metil-fenil-, 3-nitro-fenil-, 2-nitro-fenil-, 2-klór-3-metil-fenil-, 4-etoxi-2-metil-fenil-, 4-fluor-2-metil-fenil-, 6-fluor-2-klór-fenil-, 4-(difluor-metoxi)-2-klór-fenil-, 6-fluor-2,4-dimetoxi-fenil-, 6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-(metil-tio)-fenil-, 2,6-diklór-4-metoxi-fenil-, 2,3,4-trifluor-fenil-, 2,6-difluor-4-klór-fenil-, 2,3,4,6-tetrafluor-fenil-, 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-, 4-etoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-izopropoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-klór-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil-, 4-etoxi-2-klór-fenil-, 4-izopropoxi-2-klór-fenil-,

2-etil-4-metoxi-fenil-, 2-formil-4-metoxi-fenil-, 2-(1-hidroxi--etil)-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-(1-hidroxi-etil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-klór-fenil-, 2-(1-hidroxi-etil)-4-metil--fenil-, 4-metoxi-2-(1-metoxi-etil)-fenil-, 2-acetil-4-metoxi--fenil-, 2-acetil-4-fluor-fenil-, 2-acetil-4-klór-fenil-, 2--acetil-4-metil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(metoxi-metil)-fenil-, 2-(1-hidroxi-propil)-4--metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-propionil-fenil-, 2-(2-acetoxi--etil)-4-metoxi-fenil-, (Z)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi--fenil-, (E)-2-(3-hidroxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (Z)--2-(3-acetoxi-propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, (E)-2-(3-acetoxi--propén-1-il)-4-metoxi-fenil-, 4-metoxi-2-(2-metoxi-etil)--fenil-, 2-fluor-4-metoxi-fenil-, 4-fluor-2-klór-fenil-, ciklohexil-, ciklopentil-, ciklohexil-metil-, benzil-, 2--fluor-benzil-, 3-fluor-benzil-, 4-fluor-benzil-, 3-metoxi--benzil-, 3-hidroxi-benzil-, 2-metoxi-benzil-, 2-hidroxi--benzil-, 3-metoxi-2-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-ciano-2--metil-fenil-, 3-ciano-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metil-tio)--fenil-, 4-ciano-2-(trifluor-metil)-fenil-, 2-formil-fenil-, 3-formil-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-fenil-, 3-(hidroxi-metil)--fenil-, 3-(metoxi-metil)-fenil-, 3-[(dimetil-amino)-metil]--fenil-, 3-ciano-4-fluor-fenil-, 4-karbamoil-2-metil-fenil-, 2-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-fluor-3-karbamoil-fenil-, 2-[(dimetil-amino)-metil]-4-metoxi-fenil-, 4-acetil-3-metil--fenil-, fenil-amino-, (1-naftil)-amino-, (2-naftil)-amino-, (1,1'-bifenil-2-il)-amino-, (1,1'-bifenil-3-il)-amino-, (1,1'--bifenil-4-il)-amino-, (2-fluor-fenil)-amino-, (2-klór-fenil)-

-amino-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-tolil)-amino-, (2-metoxi-fenil)-amino-, (2-ciano-fenil)-amino-, [2-(trifluor--metoxi)-fenil]-amino-, [2-(metil-tio)-fenil]-amino-, (3--fluor-fenil)-amino-, (3-klór-fenil)-amino-, [3-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, (3-tolil)-amino-, (3-metoxi-fenil)--amino-, (3-ciano-fenil)-amino-, [3-(trifluor-metoxi)-fenil]--amino-, [3-(metil-tio)-fenil]-amino-, (4-fluor-fenil)-amino-, (4-klór-fenil)-amino-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (4-tolil)-amino-, (4-metoxi-fenil)-amino-, (4-ciano-fenil)--amino-, [4-(trifluor-metoxi)-fenil]-amino-, [4-(metil-tio)--fenil]-amino-, (2,3-diklór-fenil)-amino-, (2,4-diklór-fenil)--amino-, (2,5-diklór-fenil)-amino-, (2,6-diklór-fenil)-amino-, (3,4-diklór-fenil)-amino-, (3,5-diklór-fenil)-amino-, (2,3--difluor-fenil)-amino-, (2,4-difluor-fenil)-amino-, (2,5--difluor-fenil)-amino-, (2,6-difluor-fenil)-amino-, (3,4--difluor-fenil)-amino-, (3,5-difluor-fenil)-amino-, (2,3--dimetil-fenil)-amino-, (2,4-dimetil-fenil)-amino-, (2,5--dimetil-fenil)-amino-, (2,6-dimetil-fenil)-amino-, (3,4--dimetil-fenil)-amino-, (3,5-dimetil-fenil)-amino-, [2,3--bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2,6-bisz(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3,4-bisz(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]--amino-, (2,3-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,4-dimetoxi-fenil)--amino-, (2,5-dimetoxi-fenil)-amino-, (2,6-dimetoxi-fenil)--amino-, (3,4-dimetoxi-fenil)-amino-, (3,5-dimetoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-3-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-4-klór-

-fenil)-amino-, (2-fluor-5-klór-fenil)-amino-, (2-fluor-6--klór-fenil)-amino-, (2-fluor-3-metil-fenil)-amino-, (2-fluor--4-metil-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metil-fenil)-amino-, (2--fluor-6-metil-fenil)-amino-, [2-fluor-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-fluor-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-fluor-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-fluor-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-fluor-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-fluor-5-metoxi--fenil)-amino-, (2-fluor-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor--2-klór-fenil)-amino-, (4-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (5--fluor-2-klór-fenil)-amino-, (6-fluor-2-klór-fenil)-amino-, (2-klór-3-metil-fenil)-amino-, (2-klór-4-metil-fenil)-amino-, (2-klór-5-metil-fenil)-amino-, (2-klór-6-metil-fenil)-amino-, [2-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-klór-4-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [2-klór-6-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-klór--3-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-4-metoxi-fenil)-amino-, (2--klór-5-metoxi-fenil)-amino-, (2-klór-6-metoxi-fenil)-amino-, (3-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metil-fenil)--amino-, (5-fluor-2-metil-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metil--fenil)-amino-, (3-klór-2-metil-fenil)-amino-, (4-klór-2--metil-fenil)-amino-, (5-klór-2-metil-fenil)-amino-, (6--klór-2-metil-fenil)-amino-, [2-metil-3-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [2-metil-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-5-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metil-6--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2-metil-3-metoxi-fenil)--amino-, (2-metil-4-metoxi-fenil)-amino-, (2-metil-5-metoxi-

-fenil)-amino-, (2-metil-6-metoxi-fenil)-amino-, [3-fluor--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-fluor-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-fluor-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-klór--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-klór-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-klór-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metil--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metil-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metil-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [3-metoxi--2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-metoxi-2-(trifluor--metil)-fenil]-amino-, [5-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]--amino-, [6-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (3-fluor--2-metoxi-fenil)-amino-, (4-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (5--fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-fluor-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (5-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-klór-2-metoxi-fenil)-amino-, (3-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (4-metil-2-metoxi-fenil)--amino-, (5-metil-2-metoxi-fenil)-amino-, (6-metil-2-metoxi--fenil)-amino-, [2-metoxi-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-4-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-5--(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [2-metoxi-6-(trifluor-metil)--fenil]-amino-, [4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, [4-acetil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino-, (2,3,5-triklór--fenil)-amino-, [3-metil-4-(metoxi-karbonil)-fenil]-amino- vagy (3-formil-4-metoxi-fenil)-amino-csoport; és

R^{31} jelentése bármely előfordulásnál mindentől függetlenül hid-

rogénatom, hidroxicsoport, fluor- vagy klóratom, valamint trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil-, acetil-, metoxi-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport.

4. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

7. Eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

8. Eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

9. Eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jelle-

mezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a vegyület egy 5-HT_{2C}--receptor agonista.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a vegyület egy 5-HT_{2C}--receptor agonista.

12. A 9. igénypont szerinti eljárás az 5-HT_{2C}-receptor modulációjával összefüggésbe hozható betegségben szenvedő páciensek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a vegyület egy 5-HT_{2C}--receptor agonista.

13. Eljárás kóros elhízás kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

14. Eljárás kóros elhízás kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

15. Eljárás kóros elhízás kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.