

P 0 4 0 0 2 5 1

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5-HT receptor ligandum vegyületek és ezek alkalmazása és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és kezelési eljárás képezi. A találmány szerinti vegyületek képletében a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így például az (IA) általános képlet esetében

Y jelentése nitrogénatom;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, alkil-, amino- vagy alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} közül legalább az egyik jelentése a többiektől függetlenül az alábbi csoportból választott: halogénatom, nitro-, amino-, alkil-amino-, ciano-, $-C(O)NH_2$, alkil-, halogén-szubsztituált alkil-, alkoxi- és halogén-szubsztituált alkoxi-csoport vagy R^{1a} és R^{1b} együtt 5- vagy 6 tagú aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez, vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{1c} jelentése hidrogénatom;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kon-

denzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport; alkil-karbonil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekhez tartoznak ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek és nitrogén-oxidok gyógyászatilag megfelelő sói, a vegyületek, nitrogén-oxidok és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói, a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai is.

A találmány szerinti vegyületek 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok és rendellenességek ellen eredményesen adhatók; így például a találmány szerinti vegyületekkel kezelhető a bulimia, elhízottság, depresszió, migrén, alkoholizmus, traumát követő szindróma, szorongásos rendellenesség, az alvással kapcsolatos rendellenességek, szív- és érrendszeri rendellenességek, a gyomor- és bélrendszer rendellenességei és hasonló. Ezen túlmenően, a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók fogyasztásra szánt állatoknál a sovány hústartalom növelésére.

PK

felvezető ábra (IA) és (IB) ill. képletek



P 04 00251

Szabványosított
B-2001-01-01
Tulajdonosi adatok
Tulajdonosi adatok

5-HT receptor ligandum vegyületek és ezek alkalmazása és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát pirazin vegyületek képezik, amelyek 5-HT receptor ligandumként, különösen 5-HT_{2c} receptor ligandumként viselkednek; a találmány tárgyához tartozik e vegyületek alkalmazása olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére, amelyek állatoknál az 5-HT_{2c} receptorok aktiválásával állnak kapcsolatban.

A szerotonin receptorok (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) a G fehérjéhez kapcsolt receptorok fontos osztályát képezik. Feltételezések szerint a szerotonin a tanulásnál, memóriánál, alvásnál, hőmérsékletszabályozásnál, a kedélyállapot kialakulásánál, motoros aktivitásnál, fájdalomnál, szexuális és agresszív viselkedésnél, étváagnál, neurodegeneratív szabályozásnál és a biológiai ritmusoknál játszik szerepet. Mint az várható, a szerotonin különböző patofiziológiai állapotokhoz kapcsolódik, mint szorongás, depresszió, rögeszmés-kényszeres rendellenességek, skizofrénia, öngyilkosság, autizmus, migrén, emesis, alkoholizmus és neurodegeneratív rendellenességek.

A szerotonin receptorokat jelenleg hét alcsaládra osztják fel (5-HT₁-től 5-HT₇-ig) [lásd Hoyer D. és munkatársai: „Az 5-hidroxi-triptamin receptorok klaszifikálása, VII International Union of Pharmacology, Pharmacol. Rev., 56, 157-203 (1994)]. Az alcsaládokat további altípusokra osztották fel, így például az 5-HT₂ receptorokat jelenleg három altípusra osztják: 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} és 5-HT_{2c}-re. A három 5-HT₂ receptor altípus foszfolipáz C-hez kötődik két másodlagos



messenger: a diacil-glicerín (ami aktiválja a protein kináz C-t) és inozitol-triszfoszfát (ami a sejten belüli Ca^{2+} tartalékok felszabadítását indítja el) képződésével. Az érhártya fonatban, ami egy hámszövet és az agy-gerincvelői folyadék termelődésének elsődleges helye [lásd. Sanders-Bush, E. és Mayer, S. E. „5-Hidroxi-triptamin (szerotonin) receptor agonisták és antagonisták”, Goodman & Gilman „The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 11. fejezet, 9. kiadás McGraw-Hill, York, NY (1996)], az 5-HT_{2c} receptorok nagy sűrűségben fordulnak elő.

Julius és munkatársai különítették el és jellemezték az 5-HT_{2c} receptort és később beszámoltak arról, hogy az 5-HT_{2c} receptorhiányos transzgén egereknél rohamok és evési rendellenességek jelentkeznek, ami fokozott táplálékfelvételhez vezet (lásd az US 4 985 352 és 5 698 766 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat). Következésképpen az 5-HT_{2c} receptorok vonatkozásában szelektív hatást mutató vegyületek eredményesen adhatók a rohamok és étkezési rendellenességek kezelésére anélkül, hogy a nem szelektív ligandumokkal való kezelésnél általában fellépő mellékhatások jelentkeznének.

Számos vegyületet javasoltak 5-HT_{2c} receptor agonistaként vagy antagonistaként az elhízottság és hasonló betegségek kezelésére, amelyek beadása után csökkent szerotonin neurotranszmisszió mutatkozik az emlősöknél [lásd például az alábbi leírásokat: EP 863136 (azetidin és pirrolidin származékok); EP 657426 (triciklusos pirrolszármazékok); EP 655440 (szubsztituált 1-amino-etil-indol-származékok); EP 572863 (pirazinoindol-származékok); WO 98/030548 (amino-alkil-indazol vegyületek); WO 98/56768 (triciklusos pirrol- és pirazilszármazékok); WO 99/43647 (azetidin és pirrolidin származékok); WO 99/58490 (aril-hidronaftalin-alkán-amin-származékok); WO 00/12475 (indolinszármazékok); WO 00/12482 (indazolszármazékok); WO 00/12502

(pirrolokinolin-származékok); WO 00/12510 (pirroloindol, piridoindol és azepinoindol származékok); WO 00/28993 (naftil-acetil-piperazin-származékok); WO 00/44737 (amino-alkil-benzofurán származékok); valamint WO 00/76984 (2,3-diszubsztituált pirazin-származékok)].

A különböző 5-HT receptorok vonatkozásában a ligandumok szelektivitásának hiánya változatlanul megoldandó feladatot jelent. Feltételezik, hogy némely ligandum szelektivitásának hiánya járul hozzá a különböző mellékhatások, mint hallucináció és szív- és érrendszeri komplikációk kialakulásához. Így változatlanul fennáll az igény szelektív-HT_{2c} receptor ligandumok felkutatására.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát az (IA) általános képletű vegyületek képezik, amelyek eredményesen alkalmazhatók 5-HT₂ receptor ligandumként (különösen 5-HT_{2a} és 5-HT_{2c} receptor ligandumként, ahol az (IA) általános képletben

Y jelentése nitrogénatom;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} és R^{1e} közül legalább az egyik jelentése a többiektől függetlenül az alábbi csoportból választott: halogénatom, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, ciano-, -C(O)NH₂, 1-4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy R^{1a} és R^{1b} együtt 5- vagy 6 tagú aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez, vagy R^{1a} R^{2a}-val vagy R^{2b}-vel együtt 5- vagy 6 tagú teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{1c} jelentése hidrogénatom;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratómmal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenil- vagy amino-védőcsoport;

az (IA) általános képletű vegyületekhez tartoznak ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekurzorjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok gyógyászatiilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekurzorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai.

Előnyösek azok az (IA) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom vagy metilcsoport;

(i) R^{1a} jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, metoxi- vagy trifluor-metoxi-csoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(ii) R^{1b} jelentése halogénatom, metil- vagy metoxycsoport, továbbá R^{1a} és R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

- (iii) R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,
- (iv) R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1a} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,
- (v) R^{1a} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,
- (vi) R^{1a} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} és R^{1d} jelentése egyaránt hidrogénatom vagy
- (vii) R^{1a} és R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1e} jelentése hidrogénatom;

W jelentés oxi- vagy aminocsoport;

n értéke 1;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy hidrogénatom;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport (előnyösen 2R-metil- vagy 2R-etil-csoport); továbbá

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

e vegyületekhez tartoznak ezek nitrogén-oxidjai, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorja, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sója vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátja vagy hidrátja.

Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében Y jelentés N; X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; (i) R^{1a} jelentése halogénatom, metil- vagy trifluor-metil-csoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom; (ii) R^{1b} jelentése halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1a} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom, (iii) R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy

metilcsoport, továbbá R^{1a} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy (iv) R^{1a} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom; W jelentése oxi- vagy aminocsoport; n értéke 1;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy hidrogénatom; R^{3a} jelentése hidrogénatom (2R)-metil- vagy (2R)-etil-csoport; továbbá R^{3b} jelentése hidrogénatom; továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ezen vegyületek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekurzorjai, a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekurzor vagy só szolvátjai vagy hidratjai.

Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom vagy metilcsoport;

(i) R^{1a} jelentése halogénatom, metil- vagy trifluor-metil-csoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom

(ii) R^{1b} jelentése halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(iii) R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1a} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom, vagy

(iv) R^{1a} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom;

W jelentése oxi- vagy aminocsoport;

n értéke 1;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy hidrogénatom;

R^{3a} jelentése hidrogénatom (2R)-metil- vagy (2R)-etil-csoport; továbbá

R^{3b} jelentése hidrogénatom; továbbá

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

Nem korlátozó példaként említjük meg az alábbi (IA) általános képletű vegyületeket valamint ezek nitrogén-oxidjait, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorjait; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatiilag megfelelő sóit vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjait vagy hidrátjait: 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-fenil-amin, 6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-

-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-
 -(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-
 -tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 -[1,2']bipirazinil, (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-difluor-ben-
 zil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 -[1,2']bipirazinil-6'-il)-amino)-metil]-benzonitril, (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetra-
 hidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 -[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin, (3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-
 -bipirazinil-6'-il)-amin, (3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-
 -bipirazinil-6'-il)-amin, (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 -amin, (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, N-(3-klór-
 -benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid, 6'-(3-klór-benzil-
 -szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és 6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-
 -tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil.

Nem korlátozó példaként említjük meg az alábbi, még előnyösebb (IA) ál-
 talános képletű vegyületeket és ezek nitrogén-oxidjait, a vegyületek vagy nitro-
 gén-oxidok prekursorjait; a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógy-
 ászatilag megfelelő sóit vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy
 sók szolvátjait vagy hidrátjait: 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 -[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipira-
 zinil, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-
 -fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-fluor-
 -benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-
 -tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid, 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

Még előnyösebbek az alábbi találmány szerinti vegyületek és ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek, vagy nitrogén-oxidok prekurzorjai; a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekurzorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai: 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, (3-fluor-benzil-oxi)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

A fentiekben bemutatott vegyületek előnyös sóihoz tartoznak a citrátok, fumarátok, hidrokloridok, L-malátok, szukcinátok, D,L-tartarátok, ezek közül még előnyösebbek a citrátok, L-malátok és D,L-tartarátok.

A találmány egy további megoldását képezik az (IC) általános képletű vegyületek és ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekurzorjai;

a vegyületek nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai, amelyek képletében

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

Q jelentése heteroarilcsoport az alábbiak közülválasztva: pirid-2-il-, pirid-3-il-, fur-3-il-, fur-2-il-, tien-2-il-, tien-3-il-, tiazol-2-il-, pirrol-2-il-, pirrol-3-il-, pirazol-3-il-, kinol-2-il-, kinol-3-il-, izokinol-3-il-, benzofur-2-il-, benzofur-3-il-, izobenzofur-3-il-, benztien-2-il-, benztien-3-il-, indol-2-il-, indol-3-il-, 2H-imidazol-2-il-, oxazol-2-il-, izoxazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-5-il-, 1,3,4-oxadiazol-2-il-, 1,3,4-oxadiazol-5-il-, 1,2,4-triazol-3-il-, 1,2,3-tiadiazol-4-il-, 1,2,3-tiadiazol-5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2-il-, 1,3,4-tiadiazol-5-il- és 1,2,4-oxatiazol-3-il-csoport, ahol ezen heteroarilcsoportok adott esetben 1-3 szubsztituenszt hordozhatnak, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport közül;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami hidroxilcsoporttal, fluoratómmal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal van szubsztituálva;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami hidroxil- vagy cianocsoporttal van szubsztituálva (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

Nem korlátozó példaként az (IC) általános képletű vegyületek, ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorjai, a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai közül választva említjük meg az alábbiakat: 6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 2-metil-6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(tiofén-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-([1,2,3]tiadiazol-4-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(6-fluor-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 2-metil-6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és 6'-(6-klór-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

Nem korlátozó példaként az (IC) általános képletű vegyületek, e vegyületek nitrogén-oxidjai, a vegyületek és nitrogén-oxidok prekursorjai, a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai közül megemlítjük az alábbi származékokat: 6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(6-klór-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(6-fluor-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 2-(6-klór-pirid-2-il-metoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidin és 2-metil-6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

A fentiekben ismertetett vegyületek némelyike legalább egy királis központot tartalmaz, így a szakember számára nyilvánvaló, hogy a vegyületek összes

diasztereomerje (így például enantiomerje és diasztereoizomerje) a találmány oltalmi körébe tartozik. Ezen túlmenően, a vegyületek tautomer alakjai szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány egy másik megoldását képezik azon gyógyászati készítmények, amelyek (1) (IA) vagy (IC) általános képletű vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját, valamint (2) gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hígítószeret vagy segédanyagot tartalmaznak.

A találmány egy további megoldását képezi egy eljárás is az 5-HT₂ (előnyösen 5-HT_{2c}) receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére állatoknál, ezen eljárás során a kezelt betegnek gyógyászatilag hatásos mennyiségben (IB) általános képletű vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol az (IB) általános képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom (előnyösen Cl vagy F), 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ha-

logénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, $-C(O)NH_2$, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

Nem korlátozó példaként említjük meg az (IB) általános képletű vegyületek, e vegyületek nitrogén-oxidjai, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorjai, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatiilag megfelelő sói, a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátjai vagy hidrátjai közül az alábbi előnyös származékokat: 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H [1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, 6'-(2,5-diklór-benzil-

-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bi-pirazinil, 6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-fenil-amin, 6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-[2-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil, (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-ami-no)-metil]-benzonitril, (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid, 6'-



-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipira-zinil és 6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

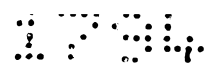
Nem korlátozó példaként említjük meg az (IB) általános képletű vegyületek közül a még előnyösebb alábbi vegyületeket, ezek nitrogén-oxidjait, a vegyületek és nitrogén-oxidok prekurzorait, a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sóit, a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekurzorok vagy sók szolvátjait vagy hidrátjait: 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid, 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

Még előnyösebbek az (IB) általános képletű vegyületek és ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekurzorjai, a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói, a vegyületek, nitrogén-

-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai és hidrátjai közül az alábbiak: 6'-benzil-
-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-
-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-
-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid, (3-fluor-benzil)-
-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin, 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-
-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetra-
hidro-2H-[1,2']bipirazinil, 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipi-
razinil és 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

A találmány szerinti vegyületek egyéb gyógyászati szerekkel kombinálva ezekkel együtt adhatók; további gyógyászati hatóanyagként számításba jöhetnek például az apo-B/MTP inhibitorok, MCR-4 agonisták, CCK-A agonisták, monoamin újrafelvétel inhibitorok, szimpatomimetikus szerek, β_3 -adrenergiás agonisták, dopamin agonisták, alkalmazható továbbá valamely melanocita-stimuláló hormon receptor analóg, kannabinoid-1 receptor antagonist, melanin koncentráló hormon antagonist, leptin, leptin analóg, leptin receptor agonista, galanin antagonist, lipáz inhibitor, bombezin agonista, neuropeptid-Y antagonist, tiromimetikus szer, dehidroepiandroszteron vagy ennek analógja, glükokortikoid receptor agonista vagy antagonist, orexin receptor antagonist, urokortin kötőfehérje antagonist, glükakonszerű peptid-1 receptor agonista, csillós neurotróp faktor egy AGPR (humán agouti-rokon fehérje), ghrelin receptor antagonist, hisztamin-3 receptor antagonist vagy reverz agonista, és neuromedin-U receptor agonista vagy hasonló.

A kombinációs kezelésnél adható (a) egyetlen gyógyászati készítmény, amely találmány szerinti vegyületet és legalább egy további, fentiekben bemutatott hatóanyagot, valamint gyógyászatilag megfelelő segédanyagot, hígítószer vagy vivőanyagot tartalmaz; vagy adható (b) két egymástól elkülönített gyógy-



ászati készítmény, amely tartalmaz (i) egy első készítményben (IA), (IC) vagy (IB) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag megfelelő segédanyagot, hígítószer vagy vivőanyagot, továbbá (ii) egy második készítményben legalább egy további, fentiekben említett hatóanyagot és gyógyászatilag megfelelő segédanyagot, hígítószer vagy vivőanyagot. A gyógyászati készítmények adhatók egyidejűleg vagy egymást követően bármilyen sorrendben.

A találmány egy másik megoldását képezi egy gyógyászati készlet is, ami adható 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére állatoknak (előnyösen 5-HT_{2c} receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére). A készlet tartalmazza (a) a találmány szerinti vegyület célszerű dózismennyiségét; valamint (b) instrukciókat, amelyben ismertetve van az 5-HT₂ receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére adható dózissalag alkalmazási módszere.

A találmány további megoldását képezi azon gyógyászati készlet, amely tartalmaz (a) egy első dózissalagot, amelyben (i) találmány szerinti vegyület és (ii) gyógyászatilag megfelelő vivőanyag, segédanyag vagy hígítószer van jelen; (b) második dózissalagot, amelyben (i) egy fentiekben leírt további gyógyászati hatóanyag és (ii) gyógyászatilag megfelelő vivőanyag, segédanyag vagy hígítószer van jelen; továbbá (c) egy konténert.

A találmány egy további aspektusát képezi egy eljárás is női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére, amely kezelés során akinek ilyen kezelésre szüksége van, annak gyógyászatilag hatásos mennyiségben találmány szerinti vegyületet adunk. A kezelési eljárás magába foglalja az FSD kezelésére alkalmas egy vagy több további hatóanyag beadását is. A további hatóanyagok választhatók az alábbiak közül: (1) ösztrogén receptor modulátorok, ösztrogén agonisták, ösztrogén antagonisták vagy ezek kombinációi; (2) tesztoszteron pótló szer,

tesztoszteron (Tostrelle), dihidrotesztoszteron, dehidroepiandroszteron (DHEA), egy tesztoszteron implantátum vagy ezek kombinációi; (3) ösztrogén, valamint ösztrogén és medroxiprogeszteron vagy medroxiprogeszteron-acetát (MPA) kombinációja vagy ösztrogén és metil-tesztoszteron hormonpótló terápiás szer; (4) egy vagy több dopaminergiás szer; (5) egy vagy több NPY (neuropeptid Y) inhibitor; (6) egy vagy több melanokortin receptor agonista vagy modulátor vagy melanokortin hatását fokozó szer; (7) egy vagy több NEP inhibitor; (8) egy vagy több PDE inhibitor; valamint (9) egy vagy több bombezin receptor antagonistája vagy modulátor. Az FSD kezelés magában foglalja a női szexuális izgalommal járó rendellenességet (FSAD), a női orgazmus rendellenességet (FOD), a hipoaktív szexuális vágy rendellenességét (HSDD), vagy az szexuális fájdalom rendellenességét.

A találmány egy másik megoldását képezi azon eljárás is, amellyel férfiak erekciós diszfunkciója (MED) kezelhető, ennek során akinek erre szüksége van, terápiásan hatásos mennyiségben találmány szerinti vegyületet adunk.

A találmány egy további aspektusát képezi azon eljárás is, ami alkalmas az étkezésre szánt állatok húszállományában a sovány hús arányának fokozására, ennek során az étkezésre szánt állatnak a sovány hús arányát fokozó mennyiségben találmány szerinti vegyületet vagy találmány szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adunk. A találmány szerinti vegyületek adhatók az étkezésre szánt állatoknak bármely, fentiekben bemutatott további gyógyászati hatóanyaggal együtt kombináció formájában.

Definíciók

A leírásban szereplő „alkil” kifejezés C_nH_{2n+1} általános képletű szénhidrogén csoportra vonatkozik. Az alkáncsoport lehet egyenes vagy elágazó láncú. Például az „1-4 szénatomos alkil” kifejezés egyértékű, egyenes vagy elágazó

láncú 1-4 szénatomos alifás csoportra vonatkozik (például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport), valamint az 1-4 szénatomos szerkezeti izomerekre (ide értve a sztereoizomereket is). Az alkáncsoport lehet szubsztituálatlan vagy egy vagy több csoporttal szubsztituált. Például a „halogénnel szubsztituált alkil” kifejezés egy vagy több halogénatommal szubsztituált alkilcsoportot jelöl (így például fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, perfluor-etil-, klór-metil-, bróm-metil-csoport és hasonló). Hasonlóképpen az alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy alkil-tio-csoportokban lévő alkilrész jelentése a fentiekben az alkilcsoport vonatkozásában definiálttal azonos; továbbá a halogénnel szubsztituált alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy alkil-tio-csoportban lévő halogénatommal szubsztituált alkilrész jelentése a fentiekben a halogénnel szubsztituált alkil definíciójával azonos.

A leírásban szereplő „parciálisan vagy teljes mértékben telített cikloalkil” kifejezés a nem aromás gyűrűkre vonatkozik, amelyek részben vagy teljes mértékben hidrogénezve vannak. A parciális vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportokra példaként említjük meg a ciklopropil-, ciklopropenil-, ciklo-butil-, ciklobutenil-, ciklopentil-, ciklopentenil-, ciklopentadienil-, ciklohexil-, ciklohexenil-, ciklohexadienil-csoportot és hasonlókat. „A kondenzált gyűrű” kifejezés részben telített, valamint aromás karbociklusos és heterociklusos gyűrűs rendszerekre vonatkozik. Előnyösen a heterociklusos gyűrű egy vagy két heteroatomot tartalmaz egymástól függetlenül nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva (amelyek adott esetben a megfelelő szulfon- vagy szulfoxid származékká vannak oxidálva). A kondenzált gyűrűs rendszerekre nem korlátozó példaként említjük meg a naftalin, indán, indén, izoindén, benzofurán, izobenzofurán, benzo[b]tiofén, benzo[c]tiofén, indol, 3H-indol, 1H-izoindol, indazol, indoxazin, benzoxazol, antranil, tetralin, 2H-1-benzopirán, kinolin,

izokinolin, cinnolin, kinazolin, 2H-1,3-benzoxazin, 2H-1,4-benzoxazin, 1H-2,3-benzoxazin, 4H-2,1-benzoxazin, 2H-1,2-benzoxazin, 4H-1,4-benzoxazin gyűrűket és hasonlókat.

A „heteroaril” kifejezés olyan aromás monociklusos vagy biciklusos gyűrűs rendszerre vonatkozik, amelyben 1, 2 vagy 3 heteroatom van jelen, ahol heteroatomként egymástól függetlenül választható nitrogénatom, oxigénatom és kénatom. A heteroarilcsoport lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 csoporttal szubsztituált. A célszerűen alkalmazható szubsztituensekhez tartoznak az alábbiak: halogénatom (Br, Cl, I vagy F), 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, valamint 1-4 szénatomos alkoxics csoport. A heteroarilcsoportok közül előnyösen figyelembe jönnek az alábbiak közül választott csoportok: pirid-2-il-, pirid-3-il-, fur-3-il-, fur-2-il-, tien-2-il-, tien-3-il-, tiazol-2-il-, pirrol-2-il-, pirrol-3-il-, pirazol-3-il-, kinol-2-il-, kinol-3-il-, izokinolil-3-il-, benzofurán-2-il-, benzofurán-3-il-, izobenzofurán-3-il-, benztien-2-il-, benztien-3-il-, indol-2-il-, indol-3-il-, 2H-imidazol-2-il-, oxazol-2-il-, izoxazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-5-il-, 1,3,4-oxadiazol-2-il-, 1,3,4-oxadiazol-5-il-, 1,2,4-triazol-3-il-, 1,2,3-tiadiazol-4-il-, 1,2,3-tiadiazol-5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2-il-, 1,3,4-tiadiazol-5-il-, 1,2,4-oxatiazol-3-il-csoport és hasonlók.

A „szubsztituált” kifejezés azt jelenti, hogy egy molekulában lévő hidrogénatom helyett egy hidrogénatomtól eltérő atom vagy molekula áll. A hidrogénatomot helyettesítő atomot vagy molekulát „szubsztituensnek” nevezzük. A „szubsztituált” kifejezés általában ismert szubsztitúciókra vonatkozik. A szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy a szubsztituenseket oly módon kell megválasztani, hogy az ne befolyásolja károsan a vegyület farmakológiai tulajdonságait vagy ne zavarja a gyógyszer alkalmazását.

A „nitrogén-oxid” vagy „N-oxid” kifejezés az (IA), (IB) vagy (IC) általános képletű vegyületekben lévő pirimidin- vagy pirazingyűrű legalább egy nitrogén-atomjának oxidációjára vonatkozik (így például képezhető mono- vagy di-oxid). A nitrogén mono-oxidok egyetlen téniszomerként vagy a téniszomerek elegyeként képződhetnek (így például képződhetnek 1-N-oxid- és 3-N-oxid-pirimidin tartalmú elegyek vagy 1-N-oxid- és 4-N-oxid-pirazin tartalmú elegyek).

A „védőcsoport” kifejezés vagy „Pg” megjelölés olyan szubsztituensre vonatkozik, amelyet általában azért alkalmaznak, hogy egy adott funkciós csoportot megvédjenek vagy blokkolják a csoportot a reakció alatt, amíg a vegyületben lévő egyéb funkciós csoportokat reagáltatják. Így például az „amino védőcsoport” kifejezés olyan szubsztituenset jelent, ami az aminocsoporthoz kapcsolódva megvédi a vegyületben lévő amino funkciós csoportot. A célszerűen alkalmazható amino védőcsoportok közül említjük meg az acetyl-, trifluor-acetyl-, terc-butoxi-karbonil- (BOC), benzil-oxi-karbonil- (Cbz) és 9-fluorenil-metilén-oxi-karbonil-csoportot (Fmoc). Hasonlóképpen a „hidroxidvédőcsoport” kifejezés a hidroxidcsoport olyan szubsztituensére vonatkozik, amely a hidroxid funkciós csoportot megvédi vagy blokkolja. A célszerűen alkalmazható hidroxid védőcsoportokhoz tartozik az acetyl- és szililcsoport. A „karboxidvédőcsoport” kifejezés olyan szubsztituenset jelent, amely a karboxid funkciós csoportot megvédi vagy blokkolja. Az általánosan alkalmazott karboxid védőcsoportokhoz tartozik a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, ciano-etyl-, 2-(trimetyl-szilil)-etyl-, 2-(trimetyl-szilil)-etoxi-metyl-, 2-(p-toluolszulfonil)-etyl-, 2-(p-nitro-fenil-szulfenil)-etyl-, 2-(difenil-foszfin)-etyl-, nitro-etyl-csoport és hasonló. A védőcsoportok általános ismertetése a szakirodalomban megtalálható [lásd például Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991)].

A „ligandum” kifejezés egy receptorhoz kapcsolódó vegyületet jelöl. A ligandum parciális vagy teljes agonista vagy antagonistá hatású lehet.

A „terápiásan hatásos mennyiség” kifejezés a találmány szerinti vegyület azon mennyiségére vonatkozik, amely (i) az adott betegséget, állapotot vagy rendellenességet képes kezelni vagy megelőzni, (ii) az adott betegséget, állapotot vagy rendellenességet képes enyhíteni, javítani vagy egy vagy több szimptómát megszüntetni, vagy (iii) egy adott betegség, állapot vagy rendellenesség egy vagy több szimptómájának kialakulását képes késleltetni vagy gátolni.

A leírásban szereplő „állat” kifejezés magában foglalja a humán személyeket, a társállatokat (így például kutyákat, macskákat és lovakat), az étkezési célra szánt állatokat, az állatkerti állatokat, a tengeri állatokat, madarakat és egyéb hasonló állatfajtákat. A „étkezésre szánt állatok” kifejezés a táplálékforrásként számításba jövő állatokra, így szarvasmarhára, sertésre, juhra és szárnyasra vonatkozik.

A „gyógyászatiilag megfelelő” kifejezés azt jelenti, hogy egy adott anyag vagy összetétel kémiaiilag és/vagy toxikológiaiilag kompatibilis a készítményben lévő egyéb komponensekkel és/vagy az ezzel kezelt emlőssel.

A „kezelni” vagy „kezelés” kifejezés magában foglalja a profilaktikus és gyógyító kezelést egyaránt.

A leírásban szereplő „a találmány szerinti vegyületek” kifejezés (hacsak másként nincs definiálva) az (IA), (IC) és (IB) általános képletű vegyületekre, a vegyületek nitrogén-oxidjaira, a vegyületek és nitrogén-oxidok prekursorjaira, a vegyületek, nitrogén-oxidok és/vagy prekursorok gyógyászatiilag megfelelő sóira, valamint a vegyületek, nitrogén-oxidok, sók és/vagy prekursorok hidrátjaira vagy szolvátjaira, valamint mindezek sztereoizomerjeire (ideértve a diasztereoizome-

reket és enantiomereket is), tautomerjeire és izotóppal jelzett származékaira vonatkozik.

A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgyát képezi egy eljárás az 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére, amely kezelés során a kezelt betegnek (IB) általános képletű vegyületet vagy ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol ezen vegyületek 5-HT₂ receptor ligandumként (előnyösen 5-HT_{2c} és/vagy 5-HT_{2a} receptor ligandumként viselkednek); az (IB) általános képletben

Y jelentése nitrogénatom;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} és R^{1e} közül legalább az egyik jelentése a többiektől függetlenül az alábbi csoportból választott: hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy -C(O)NH₂, R^{1a} és R^{1b} együtt 5- vagy 6 tagú aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez, vagy R^{1a} R^{2a}-val vagy R^{2b}-vel együtt 5- vagy 6 tagú teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratómmal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport;

e vegyületekhez tartoznak ezek nitrogén-oxidjai, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorjai, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátjai vagy hidratjai.

A találmány szerinti vegyületek szintetikus úton állíthatók elő ismert eljárásokkal a leírásban részletezettek szerint. A kiinduláshoz alkalmazott vegyületek általában a kereskedelemből beszerezhetők [mint Aldrich Chemical cégtől (Milwaukee, WI) vagy egyéb, a szakember számára jól ismert módszerrel előállíthatók (így például Fieser L. F. és Fieser M. ismertetése szerint: Reagents for Organic Synthesis, 1-19, Wiley New York (1967-1999), vagy Beilstein: Handbuch der Organischen Chemie, 4. kiadás, Springer kiadó, Berlin, ideértve a kiegészítéseket is, Beilstein online adatbankból is].

A szemléltetés céljából bemutatott reakcióvázlatok a találmány szerinti vegyületek, valamint közbenső termékek lehetséges előállítási módszereit

személtetik. Az egyes reakciólépések részletes ismertetését a példákban találjuk. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek egyéb módszerekkel is előállíthatók. Az alábbiakban a reakcióvázlatokban szereplő speciális kiindulási vegyületeket és reagenseket tárgyaljuk, de a szakember számára nyilvánvaló egyéb kiindulási vegyületek és reagensek is alkalmazhatók további különböző származék előállítására és/vagy egyéb reakciókörülmények között. Ezen túlmenően, az alábbiakban bemutatott módszerekkel előállított vegyületek a leírás ismertetése szerint tovább módosíthatók a szakember számára ismert szokásos módszerekkel. Így például a kén-kötés (ahol $W = S$) könnyen oxidálható a megfelelő szulfinil- vagy szulfonilcsoporttá (ahol $W = SO$ vagy SO_2), ahol szokásos oxidációs műveleteket alkalmazunk (így például m-klór-perbenzoesavval végzett oxidációt).

A találmány szerinti vegyületek előállításánál szükség lehet arra, hogy a kiindulási vegyületekben lévő funkciós csoportokat (így például a primer vagy szekunder aminokat) védőcsoporttal lássuk el. A védőcsoport felvitelére vonatkozó igény függ a funkciós csoport természetétől, valamint az előállítási módszer körülményeitől. A megfelelő amino védőcsoportokhoz (NH-Pg) tartozik az acetil-, trifluor-acetil-, terc-butoxi-karbonil- (BOC), benzil-oxi-karbonil- (CBz) és a 9-fluorenil-metilén-oxi-karbonil-csoport (Fmoc). A védőcsoport felvételére vonatkozó igényt a szakember határozza meg. A védőcsoportok alkalmazását a szakirodalom részletesen ismerteti [lásd Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991)].

Az I. reakcióvázlat azon találmány szerinti vegyületek előállítását mutatja be, ahol a vegyületek képletében W jelentése O, S, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport. A képletekben Ph jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport.

•

Másik lehetőségként a (IV) általános képletű közbenső termékek reagáltathatók egy megfelelő alkohol- vagy tiolvegyület anionjával oldószeres közegben (mint THF, toluol, dioxán, DMS, benzol vagy benzol és víz elegye); a művelet végezhető katalizátor jelenlétében vagy enélkül, katalizátorként alkalmazható 18-korona-6; a reakciót mintegy 25°C és mintegy 200°C közötti hőmérsékleten mintegy 1-48 óra alatt végezzük; a művelet eredményeként olyan (V) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek képletében W jelentése O vagy S. A művelet-

hez szükséges aniont oly módon állítjuk elő, hogy a megfelelő alkoholt vagy tiolt bázissal kezeljük (így például alkalmazható kálium-karbonát, nátrium-hidrid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kálium-terc-butoxid vagy nátriumfém) a műveletet közömbös oldószerben, így például toluolban, dioxánban, DMF-ben, THF-ben vagy benzolban) végezzük mintegy 25°C és mintegy 200°C közötti hőmérsékleten; a reakcióidő mintegy 1 és mintegy 24 óra közötti.

A megfelelő alkoholokhoz tartozik a benzil-alkohol, α -fenetil-alkohol, β -fenetil-alkohol, 3-fluor-benzil-alkohol, 3-klór-benzil-alkohol, 3-metoxi-benzil-alkohol, 2-klór-benzil-alkohol, 3-fluor- α -fenetil-alkohol, 2-klór- α -fenetil-alkohol, 3-klór- α -fenetil-alkohol, 2,5-difluor-benzil-alkohol, 2,5-diklór-benzil-alkohol, 3,5-difluor-benzil-alkohol, 3,5-diklór-benzil-alkohol, 2-hidroxi-metil-piridin, 2-hidroxi-metil-6-klór-piridin, 2-hidroxi-metil-6-metil-piridin és hasonlóak.

A megfelelő tiolok közül megemlítyük az alábbiakat: α -toluoltiol, (2-metil-fenil)-metántiol, 3-(trifluor-metil)-toluoltiol, 2-klór- α -toluoltiol, (3-metil-fenil)-metántiol, 2-klór-6-fluor-benzil-merkaptán, o-fluor-benzil-merkaptán, m-klór-benzil-merkaptán, 2,4,6-trimetil-benzil-merkaptán és hasonlóak.

A szulfidkötés megfelelő szulfenil- vagy szulfonilcsoporttá alakítható át a szakember számára jól ismert szokásos oxidációs művelettel.

Amennyiben R^4 jelentése amino védőcsoport, úgy az V általános képletű közbenső termékről a védőcsoportot eltávolítva (VI) általános képletű amin származékhoz jutunk. Így például a BOC csoporttal védett aminocsoportról a védőcsoport trifluor-ecet-savval (TFA) távolítható el CH_2Cl_2 közegben. A (VI) általános képletű szekunder amin vegyületet a szakember számára jól ismert módszerrel acilezhetjük vagy karbamát származékká alakíthatjuk. Másik megoldásként a (VI) általános képletű szekunder amin vegyület alkilezésével (VII) általános képletű amin vegyületekhez jutunk; ezen átalakítások a szakember számára jól ismert

módszerekkel történnek. Az ismert módszerek közül előnyös a redukatív alkilezés. Általában a redukatív alkilezési reakcióval a (VI) általános képletű közbenső vegyület Schiff bázissá alakítható, a műveletet kiválasztott aldehiddel vagy ketonnal végezzük poláros oldószerben, mintegy 10°C mintegy 140°C közötti hőmérsékleten, ahol a reakcióidő mintegy 2 és mintegy 24 óra között van; a reakciót 3 A molekulaszűrő jelenlétében végezzük. Általában a művelethez ekvivalens mennyiségű vagy kis feleslegben jelenlévő aldehidet vagy ketont alkalmazunk az amin vegyület reagáltatására. A célszerűen alkalmazható poláros oldószeresek közül megemlíjtük a metilén-kloridot, 1,2-diklór-etánt, dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot, az alkoholokat (mint metanol vagy etanol) vagy ezek elegyeit. Az oldószeresek közül előnyös a metanol alkalmazása. Ugyanezen reakcióedényben az iminvegyületet tercier-aminná redukáljuk egy redukálószer jelenlétében mintegy 0°C és mintegy 10°C közötti hőmérsékleten, majd a hőmérsékletet mintegy 20°C - 40°C-ra emeljük, a reakcióidő mintegy 30 perc és mintegy 2 óra közötti. A célszerűen alkalmazható redukálószeresek közül megemlíjtük a piridin-borán komplexet és fém-bór-hidrideket, mint nátrium-bór-hidrid, nátrium-triacetoxi-bór-hidrid, és nátrium-ciano-bór-hidrid. A megfelelő aldehidekhez vagy ketonokhoz tartozik a paraformaldehid, acetaldehid, aceton és hasonlóak.

Egy másik előállítási megoldás szerint a W helyében aminocsoportot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amino kapcsolócsoportot tartalmazó (V) általános képletű közbenső származékok előállíthatók a (IV) általános képletű vegyületből kiindulva, a kiindulási vegyületet egy aminszármazékkal vagy 1-4 szénatomos alkil-amin származékkal reagáltatva fémmel katalizált kapcsolási reakció segítségével [lásd például: Fémmel katalizált kapcsolási reakciók, szerkesztő: Diederich, F., Stang, P. J., VCH, Weinheim, (1998)]. Így például a (IV) általános képletű közbenső terméket megfelelő aminnal oldószeres közegben

(mint például xilol, toluol, THF és dioxán) egy alkalmas bázis jelenlétében (így például nátrium-terc-butoxid, nátrium-hidrogén-karbonát és kálium-hidrogén-karbonát) reagáltatva olyan (V) általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek képletében W jelentése amin kapcsoló csoport; a műveletet megfelelő foszfin ligandum, mint racém 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil (BINAP), trifenil-foszfin, tri-terc-butil-foszfin vagy 2-diciklohexil-foszfino-2'-(N,N-dimetili-amino)-bifenil (AmPhos) és egy alkalmas palládium katalizátor, mint trisz-dibenzilidén-aceton-dipalládium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) vagy palládium-klorid jelenlétében mintegy 25°C és mintegy 200°C hőmérsékleten végezzük, ahol a reakcióidő mintegy 1 óra és mintegy 24 óra közötti. A palládiumnak a foszfin ligandumhoz viszonyított aránya általában mintegy 1:1 és mintegy 1:5 közötti. Általában mintegy 0,01 - mintegy 0,3 ekvivalens mennyiségű katalizátort alkalmazunk a (IV) általános képletű kiindulási vegyületre számítva.

Azok a vegyületek, amelyek képletében X és Z jelentése CR, ahol az R csoportok közül egyik vagy mindkettő jelentése hidrogénatomtól eltérő, a megfelelő (II) általános képletű dihalogenid vegyületből állíthatók elő. Így például azok a vegyületek, ahol az egyik $\text{R}=\text{NH}_2$ és a másik $\text{R}=\text{H}$, kiindulási anyagként 2-amino-3,5-dibróm-pirazinból állíthatók elő. Másik megoldásként ezen vegyületek olyan (V) általános képletű vegyületek funkcionálisálásával állíthatók elő, ahol a képletben $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$. Ezen átalakítási reakciók a szakember számára jól ismertek, ide tartoznak az elektrofil aromás szubsztitúciós reakciók, mint halogénezés (így például klórozás, brómozás és fluorozás). Ezen reakciók alkalmasak a két lehetséges monohalogénezett vegyület, valamint a dihalogénezett vegyületek előállítására, amelyek jól ismert tisztítási módszerekkel, így kromatográfiával választhatók szét. Így például olyan (V) általános képletű vegyületet, amelynek képletében $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$ és R^4 jelentése nitrogén védőcsoport, közömbös oldószerben (így pél-

dául acetonitrilben, kloroformban, diklór-metánban vagy THF-ben) megfelelő elektrofil halogénező szerrel, mint N-klór-szukcinamiddal, N-bróm-szukcinamiddal, brómmal, klórral vagy SelectfluorTM-val reagáltatunk mintegy -78°C és 100°C közötti hőmérsékleten, a reakció mintegy 1-24 óra alatt végbemegy; így a két lehetséges monohalogén vegyületet és a dihalogén vegyületet tartalmazó elegyhez jutunk. Ezen komponensek mennyiségének aránya az adott eset körülményeitől függ.

A fentiekben ismertetett brómozott pirazin vegyületek a szakember számára jól ismert módszerekkel számos egyéb származékká alakíthatók át. Egyszerű megoldással, palládiummal katalizált reakció segítségével alkilszármazékokká alakíthatók, így például a Suzuki reakció körülményei között, alkil-bórsavak vagy e vegyületek származékainak alkalmazásával. Így például egy brómozott pirazin vegyületnek alkil-bórsavval végzett reakcióját megfelelő palládium katalizátor, alkalmas ligandum, mint AmPhos vagy BINAP, egy bázis mint nátrium-terc-butoxid, K₃PO₄ vagy Cs₂CO₃ jelenlétében végezzük alkalmas oldószerben, így toluolban, THF-ben vagy dioxánban, mintegy 25°C és 110°C közötti hőmérsékleten, a reakció mintegy 3-24 óra alatt végbemegy.

Másik megoldásként a (VII) általános képletű vegyületek a II. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

A (VIII) általános képletű közbenső termékek előállításánál úgy járunk el, hogy (II) általános képletű, dihalogén-szubsztituált heteroaril vegyületet 1 ekvivalens megfelelő alkohollal, tiollal vagy aminnal reagáltatunk az I. reakcióvázlatnál ismertetett aromás nukleofil szubsztitúció körülményei között. A (VIII) általános képletű közbenső termékeket (III) általános képletű piperazin vegyületekkel reagáltatva (V) általános képletű közbenső termékhez jutunk, ezen átalakítást az I. reakcióvázlatnál ismertetett aromás nukleofil szubsztitúció körülményei között

vagy a palládiummal katalizált kapcsolási reakciók körülményei között végezzük. Az (V) általános képletű vegyületeket ezután (VI) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át, majd ezeket az I. reakcióvázlatnál ismertetett módszer szerint (VII) általános képletű vegyületekké alakítjuk.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek képletében W jelentése amino kapcsoló csoport (NH) vagy alkil-amino kapcsoló csoport, a III. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő redukív alkilezéssel olyan pirazin vegyületből, amelyhez aminocsoport kapcsolódik. Az előállítási módszer az I. reakcióvázlatnál a VI közbenső termék redukív alkilezésénél leírtakhoz hasonlóan végezhető.

A (IX) általános képletű vegyületek jól ismert módszerrel (XI) általános képletű benzil-amin származékká alakíthatók. A műveletet előnyösen az I. reakcióvázlatnál ismertetett redukív alkilezés szerint végezzük, ahol (X) általános képletű közbenső termékkel Schiff bázist képzünk, majd megfelelő redukálószerrel redukálást végzünk. A megfelelő aldehidek és ketonok közül (azaz (X) általános képletű vegyületek közül) megemlíjtük az alábbiakat: 3-klór-benzaldehid, 3-fluor-benzaldehid, m-klór-acetofenon, m-klór-propionfenon, o-klór-acetofenon, 2-fluor-benzaldehid, 2-klór-benzaldehid, 2,6-diklór-benzaldehid, 2,5-diklór-acetofenon, 2-klór-5-metil-acetofenon, 2,5-difluor-acetofenon, 2,5-difluor-propiofenon, 2,3-diklór-benzaldehid, 2,3-difluor-benzaldehid, 2,5-difluor-benzaldehid, 2-klór-5-fluor-acetofenon, 5-klór-2-metoxi-benzaldehid, 2-fluor-5-metoxi-benzaldehid, 2,5-diklór-benzaldehid, 3,5-diklór-benzaldehid, 3,5-diklór-acetofenon, 3,5-difluor-benzaldehid, 2,3,5-trifluor-benzaldehid, 2,3,5-trifluor-acetofenon, 2,3,5-trifluor-propiofenon, 2,3,5-triklór-benzaldehid, 2,3,6-trifluor-benzaldehid és hasonló. Az így nyert (XI) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű piperazinnal kezelve megfelelő oldószerben (mint például etanol, terc-butanol, n-butanol, toluol, dioxán, THF, DMF vagy acetonitril) egy alkal-

mas bázis (mint például nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, TEA, DBU vagy piridin) jelenlétében (XII) általános képletű vegyületekhez jutunk; a műveletet mintegy 25°C és mintegy 200°C közötti hőmérsékleten végezzük, a reakció mintegy 1-7 nap alatt végbemegy.

A (XII) általános képletű vegyületeket oxidálva N-oxid-származékokhoz jutunk, e művelet során úgy járunk el, hogy (XII) általános képlet alá tartozó vegyületet megfelelő oxidálószerrel, így például persavval, mint például m-klór-perbenzoesavval (mCPBA) alkalmas oldószerben, mint kloroformban vagy diklór-metánban reagáltatunk mintegy -78°C és mintegy 65°C közötti hőmérsékleten, a reakció mintegy 2-24 óra alatt végbemegy. A szakember számára jól ismertek egyéb módszerek is az oxidáció elvégzésére.

A IV. reakcióvázlat másik előállítási utat mutat be a (XVII) általános képletű vegyületek előállítására (e vegyület a (VI) általános képletű vegyülethez hasonló, ahol W jelentése amin kapcsoló csoport).

A IV. reakcióvázlat szerint (II) általános képlet alá tartozó vegyületet BOC védőcsoporttal védett, megfelelő amin vegyülettel reagáltatunk egy bázis, mint nátrium-hidrid jelenlétében DMF-ben, így (XV) általános képletű közbenső termékhez jutunk. A BOC csoporttal védett amin vegyületet a megfelelő amin származékból kiindulva állíthatjuk elő, e vegyületet di-terc-butil-dikarbonáttal reagáltatva CH₂Cl₂-ben vagy THF-ben. A (XV) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekkel kezeljük az aromás nukleofil szubsztitúció körülményei között vagy pedig palládiummal katalizált kapcsolási körülmények között végezzük a reakciót az I. reakcióvázlatban bemutatottak szerint, így (XVI) általános képletű származékokhoz jutunk. A (XVI) általános képletű vegyületről a védőcsoportot sósavval vagy trifluor-ecetsavval eltávolítva CH₂CH₂ vagy THF közegben (a

fentiekben leírtak szerint) az előállítani kívánt (XVII) általános képletű vegyülethez jutunk.

Az V. reakcióvázlat szemlélteti azon találmány szerinti vegyületek előállítását, amelyek képletében W jelentése acetyl-amin-csoport.

Eszerint a (XVIII) képletű vegyületet ecetsavanhidriddel acilezve ecetsavas közegben acilezett (XIX) képletű vegyületet kapunk. E vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatva - ahol R^4 jelentés BOC csoport - az aromás nukleofil szubsztitúció körülményei között vagy palládiummal katalizátor kapcsolási körülmények között az I. reakcióvázlatnál leírtak szerint, (XX) általános képletű vegyületet kapunk. Ezen vegyületet megfelelő alkil-halogeniddel alkilezve nátrium-hidrid jelenlétében DMF-es közegben (XXI) általános képletű vegyülethez jutunk. E vegyületről HCl-lel vagy TFA-val a védőcsoportot eltávolítva CH_2Cl_2 vagy THF közegben a fentiekben leírtak szerint, (XXII) általános képletű vegyületeket kapunk.

A találmány szerinti vegyületek, valamint a különböző közbenső termékek elkülönítésére szokásos módszereket és/vagy technológiát alkalmazhatunk. A szakember számára ezen műveletek jól ismertek, ide tartoznak például a különböző típusú kromatográfiás módszerek, nagynyomású folyadékkromatográfia (HPLC), oszlopkromatográfia, általában használt adszorbenseket, mint szilikagélt alkalmazva, valamint vékonyrétegkromatográfia, átkristályosítás, extrakciós műveletek (mint például folyadék/folyadék extrakció).

A találmány szerinti vegyületek elkülöníthetők és felhasználhatók önmagukban, per se, vagy gyógyászatilag megfelelő sók, szolvátok és/vagy hidrátok alakjában. A „só” kifejezés a találmány szerinti vegyületek szervetlen vagy szerves sóira vonatkozik. Ezen sók előállíthatók a végső elkülönítési és tisztítási lépésnél in situ körülmények között vagy pedig elkülönítve a vegyületet vagy ennek

N-oxid vagy prekursor származékát megfelelő szerves vagy szervetlen savval kezeljük, majd az így képződött sót elkülönítjük. A számításba jöhető sókhoz tartoznak például a hidrobromid, hidroklorid, hidrojodid, szulfát, biszulfát, nitrát, acetát, trifluor-acetát, oxalát, benzilát, palmitát, pamoát, malonát, sztearát, laurát, malát, borát, benzoát, laktát, foszfát, hexafluor-foszfát, benzolszulfonát, tozilát, formát, citrát, maleát, fumarát, szukcinát, tartarát, naftilát, mezilát, glükoheptanoát, laktobionát és laurilszulfonát sók, valamint hasonlóak. Az előnyös sókhoz tartoznak a hidroklorid, fumarát, citrát, L-malát (almasavból) és D,L-tartarátsók, még előnyösebbek a citrát, L-malát és D,L-tartarát sók. A találmány szerinti vegyületek sói tartalmazhatnak az alkálifémekből és alkáliföldfémekből képződött kationokat, mint nátrium-, lítium-, kálium-, kalcium-, magnéziumkationt és így tovább, továbbá nem-toxikus ammónium-, kvaterner ammónium- és aminkationt, ideértve, de a korlátozás szándéka nélkül említve az ammónium-, tetrametil-ammónium-, tetraetil-ammónium-, metil-amin-, dimetil-amint-, trimetil-amin-, trietil-amin-, etil-amin-kationt és hasonlókat [lásd például Berge és munkatársai, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)].

A „nitrogén-oxid” vagy „N-oxid” kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, ahol a pirazingyűrűben lévő legalább egyik nitrogénatom oxidálva van. Az aromás nitrogén vegyületek oxidációja a szakirodalomból jól ismert. A tipikus oxidáló szerekhez tartoznak az olyan reagensek, mint hidrogén-peroxid, trifluor-perecetsav, m-klór-perbenzoesav és hasonlóak. Általában az oxidációt közömbös oldószerben (így például metilén-kloridban vagy kloroformban) végezzük. Az N-oxidáció helyete függ a szomszédos szénatomon lévő szubsztituensek által okozott térbeli gátlástól. A képződött N-oxid-származék vagy az N-oxidok elegye szokásos módszerekkel, mint foyadékkromatográfiás művelettel és/vagy szelektív kristályosítással különíthető el vagy választható el egymástól.

A „prekurzor” kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, ami in vivo körülmények között találmány szerinti (IA), (IB) vagy (IC) általános képletű vegyületekké, e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sójává, hidrátjává vagy szolvátjává alakul. Az átalakulás különféle mechanizmusok szerint mehet végbe, így a vérben végbemenő hidrolízis révén. A prekursorok alkalmazását a szakirodalom részletesen tárgyalja [Higuchi T. és Stella W. „Prekursorok, mint új kezelési rendszerek”, 14. kötet, A. C. S. Symposium sorozat; „Bioreversible Carriers in Drug Design”, szerkesztő: Roche E. B., American Pharmaceutical Association és Pergamon Press, (1987)].

Így például, amennyiben egy találmány szerinti vegyület karboxil funkciós csoportot tartalmaz, úgy a prekursor a savas csoport hidrogénatomjának helyettesítésével képzett észtercsoportot tartalmazhatja, ahol észtercsoportként jelen lehet 1-8 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 4-9 szénatomos 1-(alkanoil-oxi)-etil-, 5-10 szénatomos 1-metil-1-(alkanoil-oxi)-etil-, 3-6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-metil-, 4-7 szénatomos 1-(alkoxi-karbonil-oxi)-etil-, 5-8 szénatomos 1-metil-1-(alkoxi-karbonil-oxi)-etil-, 3-9 szénatomos N-(alkoxi-karbonil)-amino-metil-, 4-10 szénatomos 1-(N-(alkoxi-karbonil)-amino)-etil-, 3-ftalidil-, 4-krotonolaktonil-, gamma-butirolakton-4-il-, di-N,N-(1-2 szénatomos alkil)-amino-(2-3 szénatomos alkil)- (mint β -dimetil-amino-etil)-, karbamoil-(1-2 szénatomos)-alkil-, N,N-di(1-2 szénatomos alkil)-karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)- és piperidino-, pirrolidino- vagy morfolino-(2-3 szénatomos alkil)-csoport.

Hasonlóképpen, amennyiben a találmány szerinti vegyületben alkohol funkciós csoport van jelen, úgy a prekursor képezhető az alkoholcsoport hidrogénatomjának helyettesítésével, ahol helyettesítő csoportként szerepelhet (1-6 szénatomos alkanoil)-oxi-metil-, 1-((1-6 szénatomos alkanoil)-oxi)-etil-, 1-metil-1-

-((1-6 szénatomos alkanoil)-oxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-metil-, N-(1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-metil-, szukcinoil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, α -amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, aril-acil- és α -amino-acil- vagy α -amino-acil- α -amino-acil-csoport, ahol mindegyik α -amino-acil-csoport egymástól függetlenül választható a természetben előforduló L-aminosavak közül, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(1-6 szénatomos alkil))₂ vagy glikozilcsoport egy (szénhidrát hemiacetál alakjából a hidroxilcsoport eltávolításával nyert csoport).

Amennyiben a találmány szerinti vegyület amin funkciós csoportot tartalmaz, úgy a prekursor képezhető az amincsoport egy hidrogénatomjának helyettesítésével, helyettesítő csoportként szerepelhet R-karbonil-, RO-karbonil-, NRR'-karbonil-csoport, ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoport vagy az R-karbonil-csoport jelentése természetes α -aminosav-csoport vagy természetes α -aminosav-(természetes α -aminosav)-csoport, -C(OH)C(O)OY', ahol mindegyik Y' jelentése H, 1-6 szénatomos alkil- vagy benzil- vagy -C(OY₀)Y₁ csoport, ahol Y₀ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és Y₁ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, karboxi-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy mono-N- vagy di-(N,N-(1-6 szénatomos alkil)-amino-alkil-, -C(Y₂)Y₃, ahol Y₂ jelenétése H vagy metilcsoport és Y₃ jelentése mono-N- vagy di-N,N-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, morfolino-, piperidin-1-il- vagy pirrolidin-1-il-csoport.

A találmány szerinti vegyületekben aszimmetrikus vagy királis központok lehetnek jelen, ezért a vegyületek különböző sztereoizomer alakban képződhetnek. A találmány tárgyához tartoznak a találmány szerinti vegyületek összes sztereoizomer formái, valamint ezek elegyei, ide értve a racém elegyeket is. A találmány tárgyát képezik ezen kívül az összes térizomerek és helyzeti izomerek is. Így például amennyiben a találmány szerinti vegyület kettős kötést vagy kon-

denzált gyűrűt tartalmaz, úgy mind a cisz- és transz alakok, valamint ezek elegyei a találmány oltalmi körébe tartoznak. A pirimidin és pirazin gyűrűk N-oxidációja révén keletkező különböző helyzetű izomerek és ezen izomerek elegyei is mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A diasztereomer elegyek szétválaszthatók különálló egyedi diasztereoizomerekre az izomerek fizikai-kémiai tulajdonságaiban mutatkozó különbségek alapján, a szétválasztás történhet a szakember számára jól ismert módszerekkel, így kromatográfiás művelettel és/vagy frakcionált kristályosítással. Az enantiomerek oly módon különíthetők el egymástól, hogy az enantiomer elegyet megfelelő optikailag aktív vegyülettel (így például királis segédanyaggal, mint királis alkohollal vagy Mosher-féle savkloriddal reagáltatva diasztereomer eleggyé alakítjuk át, majd a diasztereoizomereket egymástól elkülönítjük, ezután a különálló egyedi diasztereoizomereket tiszta enantiomerekké alakítjuk (így például hidrolízis segítségével). A találmány szerinti vegyületek némelyike atrop izomereket képez (mint például a szubsztituált biarilszármazékok), ezek is a találmány részét képezik. Az enantiomerek egymástól elkülöníthetők királis HPLC oszlop alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületek nem-szolvatált vagy szolvatált alakot is képezhetnek gyógyászatilag megfelelő oldószerekkel, így vízzel, etanollal és hasonlókkal; a találmány tárgyához tartoznak egyaránt a szolvatált és nem-szolvatált alakok.

A találmány szerinti vegyületek különböző tautomer alakokat is képezhetnek, mindezen alakok a találmány oltalmi körébe tartoznak. Így például az imidazolcsoport tautomer alakjai is a találmány tárgyát képezik. Továbbá a vegyületek keto-enol és imin-enamin alakjai is mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyületek izotóppal jelzett alakjait is, amelyek megegyeznek a találmány szerinti vegyülettel azzal az eltéréssel, hogy a vegyületben egy vagy több atom helyett olyan atom áll, amelynek atomtömege vagy tömegszáma eltér a természetben általában található atom tömegétől vagy tömegszámától. A találmány szerinti vegyületekbe inkorporálható izotópokra példaként említjük meg a hidrogénatomot, szénatomot, nitrogénatomot, oxigénatomot, foszforatomot és klóratomot, mint ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl .

Némely izotóppal jelzett találmány szerinti vegyület (így például a ^3H és a ^{14}C -vel képzett radioaktív izotópok) eredményesen alkalmazható egy adott gyógyszer és/vagy szubsztrátum szövetekben való eloszlásának vizsgálatára. A tríciummal, így ^3H -val, valamint a 14-szénatommal, azaz a ^{14}C -vel jelzett izotópok különösen előnyösek könnyű előállíthatóságuk és kimutathatóságuk miatt. A súlyosabb izotópokkal, mint deutériummal, így a ^2H -val való szubsztitúció gyógyászati előnyökkel jár, minthogy az ily módon jelzett vegyület nagyobb metabolikus stabilitást mutat, például megnövekszik az in vivo körülmények között mért felezési idő vagy csökken a szükséges dózis nagysága, így a ^2H -izotópok alkalmazása némely esetben előnyös. Az izotóppal jelzett találmány szerinti vegyületek általában a reakcióvázlatokban bemutatott és/vagy a példákban ismertetett módszerek szerint állíthatók elő, amikor is egy izotóppal nem jelzett reagens helyett egy izotóppal jelzett reagenst vagy kiindulási anyagot alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók 5-HT₂ parciális agonistaként vagy antagonistaként (előnyösen 5-HT_{2a} vagy 5-HT_{2c} parciális agonistaként vagy antagonistaként); így a találmány további megoldását képezik a gyógyászatilag hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet és gyó-

gyászatilag megfelelő segédanyagot, hígítószert vagy vivőanyagot tartalmazó gyászati készítmények is.

A gyógyászati készítményeket oly módon állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet és egy vivőanyagot, hígítószert vagy segédanyagot alaposan elkeverünk. A megfelelő vivőanyagok, hígítószer és segédanyagok a szakember számára jól ismertek, idetartoznak olyan anyagok, mint szénhidrátok, viaszok, vízben oldódó és/vagy duzzadó polimerek, hidrofil vagy hidrofób anyagok, zselatin, olajok, oldószer, víz és hasonló. Az adott esetben választott vivőanyag, hígítószer vagy segédanyag típusa függ attól, milyen célra és milyen módon alkalmazzuk a találmány szerinti vegyületet. Az oldószer kiválasztásánál általában tekintettel vagyunk arra, mely oldószeret tekintenek a szakemberek biztonsággal alkalmazhatónak (GRAS) emlősök kezelésénél. Általában biztonsággal adható oldószer a nem-toxikus vizes oldószer, mint víz és egyéb nem-toxikus oldószer, amelyek vízben oldhatók vagy vízzel elegyíthetők. A célszerűen alkalmazható vizes oldószerhez tartoznak: a víz, etanol, propilénglikol, polietilénglikolok (így például PEG400, PEG300) és így tovább, valamint ezek elegyei. A készítmények tartalmazhatnak egy vagy több pufferanyagot is, stabilizálószereket, felületaktív anyagokat, nedvesítőszereket, csúsztatószereket, emulgeálószereket, szuszpen-dálószereket, konzerválószereket, antioxidánsokat, opalizációt előidéző szereket, kenőanyagokat, az előállítást elősegítő anyagokat, színezékeket, édesítőszereket, illatanyagokat, ízanyagok és egyéb ismert adalékanyagokat abból a célból, hogy a gyógyszert (azaz a találmány szerinti vegyületet vagy ezt tartalmazó gyógyászati készítményt) tetszetős módon prezentálhassuk.

A készítmények előállításánál szokásos oldást és keverési műveletet végzünk. Így például a nagy tételben nyert hatóanyagot, azaz a találmány szerinti

vegyületet vagy a vegyület stabilizált alakját (mint például ciklodextrin származékkal vagy egyéb komplexképző szerrel képzett komplexeket) megfelelő oldószerben feloldjuk egy vagy több fentiekben említett segédanyag jelenlétében. A találmány szerinti vegyületet általában gyógyászati dózisalakok formájában készítjük el a gyógyszert könnyen ellenőrizhető adagokban elkészítve, így a kezelt betegnek könnyen kezelhető terméket adunk.

A gyógyászati készítmények a felhasználás céljára különböző módon vannak csomagolva, függően attól, milyen módon kerül a gyógyszer beadásra. Általában a forgalomba kerülő készítményeket tartóedényben helyezzük el megfelelő módon. A szakember számára jól ismertek a célszerűen alkalmazható tartóedények, ide tartoznak az üvegcsék (műanyagból vagy üvegből) tasakok, ampullák, műanyag zsákok, fémhengerek és hasonlóak. A tartóedények le is lehetnek zárva annak megakadályozására, hogy illetéktelenek a gyógyszerhez hozzáférjenek. A tartóedényen ezen kívül a tartalomra utaló felirat is szerepel. A felirat figyelmeztetéseket is magában foglalhat.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül az 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok és rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás is olyan állatoknál, akiknél ilyen kezelésre szükség van, aholis a kezelés során az állatnak gyógyászatilag hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászati készítményt adunk, ahol ez utóbbi hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószer tartalmaz. A találmány szerinti eljárás különösen eredményesen alkalmazható az 5-HT_{2c} receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére. Előnyösen a találmány szerinti vegyületek az 5-HT_{2c} receptorhelyen parciális agonistaként hatnak. Még előnyösebben, a találmány

szerinti vegyületek parciális agonistaként hatnak az 5-HT_{2c} receptorhelyen és antagonistaként viselkednek az 5-HT_{2a} receptorhellyel szemben.

Az 5-HT₂ receptor által mediált betegségekhez, állapotokhoz vagy rendellenességekhez tartozik a testtömeg-veszteség (így például a kalóriefelvétel csökkenése), elhízottság, bulimia, a menstruációt megelőző szindróma vagy késői luteális fázis szindróma, depresszió, nem tipikus depresszió, bipoláros rendellenességek, pszichózisok, skizofrénia, migrén, alkoholizmus, dohányfüggés, pánik rendellenesség, szorongás, traumát követő szindróma, memóriavesztés, időskori demencia, szociális fóbia, figyelemhiánnyal kapcsolatos hiperaktivitási rendellenesség, széteséses viselkedési rendellenességek, az indulatszabályozással kapcsolatos rendellenességek, a személyiségi rendellenességek határesetei, kényszeres rögeszmés rendellenesség, krónikus fáradtság szindróma, szexuális diszfunkció férfiaknál (így például túl korai ejakuláció és erekciós problémák) szexuális diszfunkció nőknél, idegi alapú étvágytalanság, alvással kapcsolatos rendellenességek (így például légzés elakadása az alvás során), autizmus, görcsös rendellenességek, epilepszia, némaság, gerincagy sérülés, a központi idegrendszer károsodása (így például trauma, stroke, neurodegeneratív betegségek vagy toxikus fertőző CNS betegségek, mint agyhártyagyulladás és agyvelőgyulladás), szív- és érrendszeri rendellenességek (például trombózis), gyomor- és bél rendellenességek (például a bélmotilitás diszfunkciója), diabetes insipidus, valamint II-típusú diabetes kezelésére. Ennek értelmében a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók az 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek (ideértve a kompozíciókat és alkalmazott eljárásokat is) a fent említett gyógyászati célokra alkalmazható gyógyszerek előállítására hasznosíthatók.

A találmány szerinti vegyületeket a kezelt betegnek mintegy 0,7 mg és mintegy 7000 mg/nap dózisban adjuk. Mintegy 70 kg testtömegű, normális felnőtt humán személy esetében a beadandó dózis mintegy 0,01 mg és mintegy 100 mg/kg testtömeg között van és általában ez a dózis elegendő. Azonban a fent megadott dózistartománytól szükség esetén el lehet térni függően a kezelt személy korától, testtömegétől, a beadás módjától és az adott esetben választott vegyület típusától. Egy adott beteg esetében a beadandó dózis nagyságát és az optimális dózis értékét a szakember határozza meg jelen leírásban megadott ismertetések alapján. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek adhatók tartós, szabályozott és késleltetett hatóanyagleadású készítmények formájában, amelyek a szakember számára jól ismertek.

A találmány szerinti vegyületek adhatók egyéb gyógyászati szerekkel együtt is a fentiekben említett betegségek/állapotok kezelésére. Így a találmány tárgyához tartozik azon kezelési eljárás is, amelynek során a találmány szerinti vegyületet egyéb gyógyászati szerekkel kombinálva adjuk. A találmány szerinti vegyületekkel kombináció formájában adható célszerű gyógyászati készítményekhez tartoznak az elhízáselleni szerek, mint apolipoprotein-B, szekréciós/microsomalis triglicerid transzfer fehérje (apo-B/MTP) inhibitorok, MCR-4 agonisták, cholecystokinin-A (CCK-A) agonisták, monoamin újrafelvétel inhibitorok (mint sibutramin), szimpatomimetikus szerek, β_3 adrenergias agonisták, dopamin agonisták (mint bromocriptin) melanocitastimuláló hormon receptor analógok, cannabionid-1 receptor antagonisták, melanin koncentráló hormon antagonisták, leptinek (OB fehérje), leptin analógok, leptin receptor agonisták, zselatin antagonisták, lipáz inhibitorok (mint tetrahidrolipstatin, azaz orlistát), anorex szerek (mint bombezin agonista), neuropeptid Y antagonisták, tiromimetikus szerek, dehidroepiandroszteron és ennek analógjai, glükokortikoid

receptor agonisták vagy antagonisták, orexin receptor antagonisták, urokortin kötő-fehérje antagonisták, glükagonszerű-peptid-1 receptor agonisták, csillós neurotróp faktorok (mint AxokineTM előállító: Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY és Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), humán agouti rokon fehérjék (AGRP), ghrelin receptor antagonisták, hisztamin 3 receptor antagonisták vagy reverz agonisták, valamint neuromedin U receptor agonisták. Egyéb elhízás elleni szerek, ideértve az alábbiakban felsorolt szereket, jól ismertek vagy a szakember számára jelen leírás figyelembevételével nyilvánvalóak.

Különösen előnyös elhízás elleni szerek az alábbi csoportból választottak: orlisztát, szibutramint, bróm-kriptin, efedrin, leptin és pszeudoefedrin. Célszerűen a találmány szerinti vegyületekkel végzett kezelés és a kombinációs kezelés tornával és ésszerű táplálkozási renddel együtt alkalmazható.

A kombinációs célra alkalmazható elhízás elleni szerekként és kezelési módszerként a szakember számára ismert szerek és módszerek jöhetnek számításba, így például sibutramin (az US 4 929 629 egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállítva); bróm-kriptin (az US 3 752 814 és 3 752 888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállítva, továbbá orlisztát (az US 5 274 143, 5 420 305, 5 540 917 és az 5 643 874 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások szerint előállítva). A fent említett szabadalmi leírásokat mind referenciaként tekintjük.

A kombináció formájában adott további gyógyászati szerek dózisa (mint például az elhízás elleni szerek) általában számos tényezőtől függ, így a kezelt személy egészségi állapotától, a kezelés szándékozott terjedelmétől, az adott esetben egyidejűleg alkalmazott kezelés természetétől és fajtájától, a kezelés gyakoriságától, valamint az elérni kívánt hatástól. Általában az elhízás elleni szer dózistartománya napi mintegy 0,001 mg és mintegy 100 mg/kg testtömeg között

van, előnyösen a napi dózis mintegy 0,1 mg és 10 mg/testtömegkilogramm közötti. Azonban a dózis megválasztásánál a fent megadott tartománytól el is lehet térni függően a kezelt személy korától, testtömegétől, a beadás szándékozott útjától, valamint az adott esetben választott elhízás elleni szertől. Az adott beteg esetében a dózistartomány megválasztása és az optimális dózis kiválasztása a szakember általános ismereteihez tartozik, figyelembevéve a jelen leírásban foglalt ismertetést is.

A találmány egy másik megoldása szerint a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók szexuális diszfunkció kezelésére. A szexuális diszfunkció (SD) egy jelentős klinikai probléma, ami férfiakat és nőket egyaránt érinthet. Az SD oka lehet egyaránt organikus vagy pszichológiai tényező. Organikus eredetű SD-t idézhetnek elő érbetegségek, amelyek magas vérnyomással vagy diabetes mellitussal lehetnek összefüggésben, SD-t idézhet elő valamely gyógyszerrel történő kezelés és/vagy pszichiátriai betegség, mint depresszió. A fiziológiai faktorok közül említjük meg a félelmet, a teljesítmény miatt való szorongást és a személyek között konfliktust. Az SD rontja a szexuális teljesítményt, csökkenti az önbecsülést, megrontja a személyes kapcsolatokat, ami személyes fájdalmat idézhet elő. A klinikai gyakorlatban az SD rendellenességeket felosztják női szexuális diszfunkció (FSD) rendellenességekre és férfi szexuális diszfunkció (MSD) rendellenességekre [Melman és társai, 1999]. . Az FSD-t leginkább az erekciós diszfunkcióval (MED) hozzák kapcsolatba [Benet és munkatársai: „Erekciós diszfunkció vizsgálata és kezelése” Comp. Ther. 20, 669-673].

A találmány szerinti vegyületek különösen eredményesen adhatók férfiaknak a szexuális diszfunkció (MSD) kezelésére (mint például az erekciós diszfunkciónál (MED), valamint a női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére

és/vagy megelőzésére, mint például a női szexuális izgalommal kapcsolatos rendellenesség (FSAS) kezelésére és/vagy megelőzésére.

Ismeretes, hogy számos személy szenvedhet a férfiaknál jelentkező erekciós diszfunkció (MED) rendellenességtől. A MED-et az alábbiak szerint definiálják: „azon képesség hiánya, hogy valaki létrehozza és/vagy fenntartsa a szexuális teljesítményhez szükséges penis erekciót” [NIH, az Impotenciával kapcsolatos Fejlesztési Panel (1993)].

Megállapították, hogy a 40-70 éves korú férfiak 52 %-ánál áll fenn különféle mértékben az erekciós diszfunkció (ED) (minimális, közepes és teljes mértékű impotencia), még nagyobb arányban lép fel a 70 év felettieknél [Melman A. és Gingell, J. C., „Az erekciós diszfunkció epidemiológiája és patofiziológiája”, J. Urology, 161, 5-11 (1999)]. Ezen állapot kifejezetten negatív hatással van a kezelt beteg és partnerének életminőségére, gyakran fokozott mértékű szorongás és feszültség alakul ki, ami depresszióhoz és az önbecsülés csökkenéséhez vezethet. Két évtizeddel ezelőtt a MED rendellenességet még elsősorban pszichológiai állapotnak tekintették [Benet A. E. és munkatársai, „Férfiaknál fellépő erekciós diszfunkció értékelése és kezelési lehetőségek” Comp. Ther. 20, 669-673 (1994)], ma azonban tudjuk már, hogy a betegek nagy részénél a rendellenességet szerves okok idézik elő. Ennek következtében jó eredményeket lehetett elérni a normális penis erekciós mechanizmusának megismerésénél és a MED patofiziológiájának kutatásánál.

A penis erekció egy hemodinamikai folyamat, ami a corpus cavernosumban lévő simaizom összehúzódásának és relaxációjának kiegyensúlyozottsától és a penis érrendszerének kiegyensúlyozottságától függ [Lerner, S. E. és munkatársai „Az erekciós diszfunkció áttekintése: újabb ismeretek és még több kérdés” J. Urology, 149, 1246-1255 (1993)]. A barlangos test simaizomzatát a szerv sima-

izomzataként vagy többes számban barlangos testként említjük. Barlangos test simaizomzatának relaxációja fokozza a véráramlást a barlangos test trabekuláris tereibe, ami előidézi, hogy a körbevevő burokkal szemben tágulás következik be, ami nyomja a vénákat. Ez a folyamat nagymértékben megnöveli a vérnyomást, ami erekcióhoz vezet [Naylor, A. M. „Endogén neurotranszmitterek, mint a penis erekciós mediátorai” Br.J. Urology, 81, 424-431 (1998)].

Az erekció folyamatában fellépő változások komplexek és szükség van a perifériás és központi idegrendszer, valamint belső elválasztási rendszer nagymértékben koordinált szabályozására (Naylor, 1998). A szerv simaizom összehúzódását a szimpatikus noradrenergias ideghálózat szabályozza a postsinaptikus α_1 adenoszeptorok aktiválása révén. A MED feltehetően összefüggésben áll az üreges test simaizom tónusának növekedésével. A szerv simaizom relaxációs folyamatát részben a nem adrenergias, nem kolinergias (NANC) neurotranszmisszió mediálja. A penisben számos egyéb NANC neurotranszmittert találtak az NO mellett, mint a kalcitonin génnel kapcsolatos peptidet (CGRP), valamint a vasoaktív intesztinális peptidet (VIP). A fő relaxációs faktor, amely ezen relaxációt mediálja, az a nitrogén-oxid (NO), amely L-argininből képződik nitrogén-oxid szintáz hatására (NOS) [Taub, H. C. és munkatársai: „Humán és nyúl corpus cavernosum összehúzódása és relaxációja közötti összefüggés”, Urology, 42, 698-704 (1993)]. Feltételezik, hogy a szerv simaizom tónusát csökkentve, ez elősegítheti az NO hatását a corpus cavernosum relaxációjának kialakulásánál. A férfiaknál a szexuális izgalom során a neuronokból és az endotéliumból NO szabadul fel és ez a simaizmokban és az endotéliumban lévő oldható guanilát-cikláshoz (sGC) kapcsolódik és ezt aktiválja, ami fokozza a sejten belül a gyűrűs guanozin-3',5'-monofoszfát (cGMP) szintet. A cGMP szint növekedése a corpus cavernosum relaxációjához vezet, ami a sejten

belüli kalciumkoncentráció $[(Ca^{2+})_i]$ csökkenésének tulajdonítható, ez a változás nem ismert mechanizmus révén megy végbe, amiben feltehetően részt vesz a proteinkináz G aktiválása is (feltehetően a Ca^{2+} szivattyúk és a Ca^{2+} által aktivált K^+ csatornák aktiválásának tulajdoníthatóan).

A női szexuális diszfunkció (FSD) kategóriáit leginkább úgy definiálhatjuk, ha összehasonlítjuk a normális női szexuális válaszok fázisaival: vágy, izgalom és orgazmus [lásd: Leiblum, S. R., „A női szexuális rendellenesség definíciója és klasszifikációja”, Int. J. Impotence Res., 10, 104-106. oldal (1998)]. A szexuális kifejeződés hajtóereje a vágy vagy libido. Ennek egyik megnyilvánulását képezik a szexuális gondolatok, amelyek egy érintett személy társaságában támadnak fel vagy amikor egyéb erotikus stimulus hatásának van a nő kitéve. A szexuális izgalom magában foglalja a szexuális stimulusra fellépő vaszkuláris választ, ami egy fontos komponens, ami a nemi szervek megduzzadását és fokozott vaginális nedvesedést, a vagina megnyúlását, valamint a nemi szervek fokozott érzékenységet és egy szubjektív izgalmi választ foglalja magába. Az orgazmus a szexuális feszültség megszűnése, a feszültség az izgalom során kulminál. Így FSD lép fel az esetben, ha az érintett nő a fenti fázisok egyikére vagy másikára nem ad, vagy nem megfelelő választ ad; általában a vágy, izgalom vagy orgazmus marad ki.

Az amerikai pszichiátriai társaság a női szexuális diszfunkciót (FSD) négy csoportra osztja, ezek: FSAD, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség (HSDD), a női orgazmus rendellenessége (FOD), valamint a szexuális fájdalommal kapcsolatos rendellenesség (így például dyspareunia és vaginismus) [lásd: az American Psychiatric Association által kiadott Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. kiadását (DSM-IV)].

A DSM-IV a négy osztályt a következőképpen ismerteti:

HSDD: A szexuális fantázia és a szexuális aktivitás iránti vágy ismétlődően vagy állandó jelleggel hiányzik. A hiány és rendellenesség megítélése a klinikai orvos feladata, tekintetbe véve azon tényezőket is, amik ezen funkciót befolyásolják, mint a paciens kora és a személyes élet összefüggései.

FSAD: Állandó jelleggel vagy ismétlődően az érintett személy nem képes a szexuális aktivitás teljessé válásáig fenntartani a szexuális izgalommal járó megfelelő nedvesedési-duzzadási választ.

FOD: Állandó jelleggel vagy ismétlődően elmaradó vagy késlekedő orgazmus a normális szexuális izgalmi fázist követően. A nőknél igen nagy eltérések mutatkoznak az orgazmust kiváló stimulálás típusát és intenzitását illetően. Az FOD diagnózisának megállapítása a klinikai orvos feladata, annak megállapítása, hogy az adott személy esetében az orgazmus kapacitása kisebb, mint az várható volna korát és szexuális tapasztalatait, valamint a szexuális stimulálást figyelembevéve.

A szexuális fájdalom rendellenességéhez tartozik a dyspareunia és vaginismus. A dyspareunia a szexuális aktus közben ismétlődően vagy állandó jelleggel fellépő fájdalmat jelenti a nemi szervekben. A vaginismus a vagina külső harmadrészában ismétlődően vagy folyamatosan fellépő, akarattól független izomgörcsöt jelenti.

A HSDD esete áll fenn azon nőnél, akinél csekély vagy semmilyen szexuális vágy vagy szexuális gondolatok vagy fantázia nem jelentkezik. Ezen típusú FSD-t okozhatja az alacsony tesztoszteron szint, ami a természetes menopauza korban vagy sebészeti beavatkozás következtében lép fel. A menopauza kor előtti és menopauza kor utáni nőknél fellépő egyéb okok közül megemlíjtük a betegséget, gyógyszeres kezelést, kimerültséget, depressziót és/vagy szorongást. A nőknél a HSDD jelentkezése/kifejlődése kapcsolatban állhat olyan esetleges

(tudatos vagy tudat alatti) pszichológiai hatásokkal, mint a kapcsolatteremtésnél fellépő nehézségek vagy vallásos tényezők. Az Amerikai Pszichiátriai Társaság által kiadott Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV kötetében a női szexuális izgalom rendellenességét (FSAD) az alábbiak szerint definiálják: „Állandó jellegű vagy visszatérő képességihiány a szexuális aktivitás teljessé válásához szükséges, a szexuális izgalommal kapcsolatos megfelelő nedvesedés-duzzadási válasz fenntartása vagy elérése. Ezen zavar jelentős aggodalmat vagy a személyek közötti kapcsolatoknál nehézséget okoz”.

Az izagalmi válasz a pelvisben jelentkező vértolulással, a vagina nedvesedésével és kitágulásával, valamint a külső nemi szervek duzzadásával jár. Ezen rendellenesség jelentős aggodalmat és/vagy személyek közötti kapcsolati nehézséget okozhat.

Az FSAD gyakran jelentkező szexuális rendellenesség, ami érinti a pre-, peri- és post-menopauza korban lévő nőket ($\pm$ hormonpótló terápiával kezelt (HRT) nőket). Ezen szexuális rendellenesség egyéb rendellenességekkel, mint depresszió, szív- és érrendszeri betegségek, diabetes és urológiai-genitális (UG) rendellenességekkel együtt lép fel. Az FSAD elsődleges következménye a vérbőség/duzzadás hiánya, a nedvesedés és kellemes nemi érzések hiánya. Az FSAD másodlagos következménye a csökkent szexuális vágy, az aktus közben jelentkező fájdalom, valamint az orgazmus kialakulásának nehézségei. Feltételezik újabban, hogy az FSAD szimptómát mutató betegeknél legalább részben érrendszeri okok húzódnak meg a szimptómák mögött [Goldstein és munkatársai, Int. J. Impot. Res., 10, 84-90 (1998)], ezen véleményt állatkísérleti adatok is igazolják [Park és munkatársai, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37 (1997)].

Az FSAD kezelésére szánt, jelenleg kísérleti stádiumban lévő gyógyszerek elsősorban az erekciós diszfunkció kezelésére szolgálnak, fokozva a férfi

nemiszervekben a vérkeringést. Ezen gyógyszerek két típusú készítmény formájában kerülnek forgalomba, orálisan vagy szublingvális készítmény alakjában (apomorfin, fentolamin, 5-típusú foszfordiészteráz (PDE5) inhibitorok, mint sildenafilfil), valamint proszttaglandin (PGE_1), amelyek a férfiaknak transzuretrálisan injekció formájában adhatók, nőknek pedig a nemiszerveken helyi kezelés formájában.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók a normális szexuális izgalmi válasz helyreállítására, azaz a nemiszervekben a véráramlás fokozására, ami a vaginális, klitorális és labiális vérbőséget elősegíti. Ez fokozott vaginális nedvesedést eredményez, ami plazmaátvitel révén jön létre, fokozódik a vagina készsége és a genitális érzékenység. Így a találmány szerinti vegyületek elősegítik a normális szexuális izgalmi válasz helyreállítását vagy fokozását.

A női nemiszervek alatt az alábbiakat értjük: „A női nemi szerv külső és belső részből áll, a belső rész a medencén belül helyezkednek el, ennek komponensei a petefészek, petevezeték, méh és vagina. A külső szervek az urogenitális rekeszizom felett a medenceív alatt helyezkednek el. Ennek komponensei az ágyékdomb, a szeméremtest nagyajkak és kisajkak, clitoris, vestibulum, vestibulum bulbus és a nagyobb vestibuláris mirigyek” [Graay's: Anatomia, C. D. Clemente, 13. amerikai kiadás). Levin R. J. következőképpen definiál: „A férfi és női nemiszervek az embrionális állapottól kezdődően fejlődnek ki az általános szövetanyagból; a női és férfi nemiszervek szerkezete egymáshoz viszonyítva homológ jellegű. Így a clitoris a penis homológja, az ajkak pedig a herezacskó homológjai [Levin, R. J. Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61-69 (1991)].

Összefoglalólag az FSAD-re jellemző a szexuális stimulusra adott nem megfelelő nemi válasz. A nemiszerveknél nem következik be a normális szexuális izgalmi állapotra jellemző vérbőség. A vagina falak csak kismértékben nedvesed-

nek, így a nemi aktus fájdalmassá válik. Az orgazmus elmarad. A szexuális izgalmi rendellenességet előidézhethi csökkent ösztrogénszint a menopauza korban vagy szülést követően, szoptatás alatt, érrendszeri komponenst mutató betegségek, továbbá diabetes és atherosclerosis nyomán. Ezen rendellenesség okozója lehet a diuretikumokkal, antihisztaminokkal, antidepresszánsokkal, így például szelektív szerotonin újrafelvétel inhibitorokkal (SSRI) vagy vérnyomáscsökkentő szerekkel történő kezelés is.

Az FOD olyan állandó jellegű vagy ismétlődően jelentkező, az orgazmus elmaradását, késleltetését vagy kialakulásánál nehézséget okozó rendellenesség, ami megfelelő szexuális stimulálás és izgalom ellenére is jelentkezik, és ami személyes szorongást idéz elő.

A szexuális fájdalom rendellenességet (ide értve a dyspareuniát és vaginismust) jellemzi a behatolással és a szexuális tevékenységgel kapcsolatos fájdalom, ennek oka lehet olyan gyógyszerekkel történő kezelés, ami csökkenti a nedvesedést, okozhatja továbbá endometriózis, a medence gyulladásos betegsége, gyulladásos bélbetegség vagy a vizeleti traktus problémái.

A találmány egy másik aspektusát képezi egy eljárás is a férfiak szexuális diszfunkciójának (MSD) kezelésére és/vagy megelőzésére, különösen a férfiak erekciós diszfunkciójának (MED) kezelésére, amelynek során a fentiekben ismertetett találmány szerinti vegyületeket adjuk. Különösen előnyös az MED kezelésére 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil vegyületet adni.

A találmány egy további aspektusát képez egy eljárás is a férfiak szexuális diszfunkciójának kezelésére és/vagy megelőzésére, amely kezelés során fentiekben részletezett találmány szerinti vegyületet, valamint egy vagy több PDE aktivitást csökkentő vegyületet adunk, különösen olyan vegyületeket, ame-

lyek gátolják a cGMP PDE5 aktivitását és/vagy egy vagy több olyan vegyületet adunk, amelyek gátolják a NEP aktivitást.

Azok a férfiak, akik a ViagraTM-val történő kezelésre nem megfelelő választ adnak, feltehetően eredményesen kezelhetők a találmány szerinti vegyületekkel önmagukban vagy egyéb kombinációs kezelés formájában, ahol találmány szerinti vegyületet és cGMP PDE5i-t, mint például sildenafilt adunk a kezelt személynek. A mérsékelt mértékű MED-ben szenvedő személyeknek kombinált kezelést nyújthatunk, ahol a találmány szerinti vegyületet önmagában vagy NEPi-vel kombinálva adjuk, e kezelésre még a súlyos MED-ben szenvedő betegek is kedvezően válaszolnak. A MED enyhe, közepes és súlyos esetei a szakember számára jól ismertek, de a szakirodalomban ezek részletes ismertetése is megtalálható [The Journal of Urology, 151. kötet, 54-61 (1994. január)].

A MED betegek csoportját részletesen a szakirodalom ismerteti [Clinical Andrology 23. kötet 4. szám 773-782. oldal, 3. fejezet, Eardley I. és Sethia K.: „Erekciós diszfunkció - jelenlegi vizsgálatok és megoldások” kiadó: Mosby-Wolfe], ahol tárgyalják a pszichogén, endokrinológiai, neurogén, arteriogén vagy gyógyszerek által előidézett szexuális diszfunkciót (laktogén), valamint az üreges faktork, különösen az érrendszeri okok miatt jelentkező szexuális diszfunkciót.

A célszerűen alkalmazható cGMP PDE5 inhibitorok közül, amelyek a találmány szerinti vegyületekkel együtt kombinálva adhatók a MED kezelésére, megemlítjük a pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on származékokat (EP-A-0463756); a pirazolo-[4,3]pirimidin-7-on származékokat (amelyeket a WO 01/27112 számú nemzetközi közrebocsátási irat ismertet); a pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on származékokat, amelyeket a WO 01/27113 számú nemzetközi közrebocsátási irat mutat be; a WO 95/19978 számú nemzetközi közrebocsátási iratban szereplő indol-1,4-

-dion származékokat, valamint a WO 99/24433 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett triazin-4-on származékokat.

Még előnyösebbek az alábbi vegyületek, mint: az 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (sildenafil), e vegyület az alábbi néven is ismert: 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil]-szulfonil]-4-metil-piperazin (lásd: EP-A-0463756);

5-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-szulfonil)-piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxi-etil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, amely vegyület ismert az alábbi néven is: 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxi-etil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridil-szulfonil}-4-etil-piperazin (lásd a WO 01/27113 számú közrebocsátási irat 8. példáját);

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on (lásd a WO 01/27112 számú nemzetközi közrebocsátási irat 132. példáját);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-pirazino-[2',1':6,1]pirido-[3,4-b]indol-1,4-dion (IC 351-tadalafil), azaz a WO 95/19978 számú nemzetközi közrebocsátási irat 78. és 95. példájában bemutatott vegyület, valamint az 1., 3., 7. és 8. példákban szereplő vegyületek); továbbá

2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-szulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (vardenafil), ami a következő néven is ismert: 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propil-imidazo-[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxi-fenil]-szulfonil]-4-etil-piperazin (azaz a WO 99/24433 számú nemzetközi közrebocsátási irat 20., 19., 337. és 336. számú példáiban bemutatott vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói).

A találmány további aspektusát képezi a MED kezelésére szolgáló azon készítmény is, amely 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilt és sildenafilt tartalmaz.

A cGMP PDE5 inhibitorok alkalmasságát a találmány szerinti vegyületekkel együtt, kombináció formájában történő felhasználásra az irodalomból ismert hatás és szelektivitás vizsgálatok segítségével értékelhetjük, továbbá standard gyógyszerészeti gyakorlat szerint toxicitási, abszorpciós, metabolizmus, farmakokinetikai és hasonló vizsgálatok végezhetünk.

Az előnyösen alkalmazható cGMP PDE5 inhibitorok IC_{50} értéke 100 nmól/liternél kisebb, még előnyösebben 50 nmól/liter alatt van, még előnyösebben 10 nmól/liter alatti. Előnyösen a találmány szerinti kombinációkhoz olyan cGMP PDE5 inhibitorokat alkalmazunk, amelyek a PDE5 enzim vonatkozásában szelektívek. Előnyösen a PDE5 iránti szelektivitás a PDE3-hoz viszonyítva 100-szor nagyobb, előnyösen 300-szor nagyobb. Még előnyösebben a választott PDE5 szelektivitása mind a PDE3-mal és a PDE4-gyel szemben 100-szorosnál nagyobb, még előnyösebben 300-szorosnál nagyobb.

A szakember számára a szelektivitási arányok könnyen meghatározhatók. A PDE3 és PDE4 enzimek viszonylatában az IC_{50} értékek a szakirodalomból ismert módszerek segítségével állapíthatók meg [lásd: Ballard, S. A. és munkatársai, Journal of Urology, 159. kötet, 2164-2171 (1998)].

Előnyösen alkalmazhatók itt azon MED inhibitorok, ahol a NEP egy EC 3.4.24.11 inhibitor, még elnyösebb, ahol a NEP inhibitor az EC 3.4.24. 11 vonatkozásában szelektív, még előnyösebbek azok a szelektív NEP inhibitorok, amelyek az EC 3.4.24.11 vonatkozásában szelektívek, és amelyek IC_{50} értéke 100 nmól/liter-nél kisebb (mint például ompatrilát, candoxatril, candoxatrilát,

sampartrilát). A célszerűen alkalmazható NEP inhibitor vegyületeket az EP-A-1097719 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

Különösen előnyösek azok a NEPi vegyületek, amelyek a találmány szerinti megoldással a MED kezelésre alkalmazhatók, és amelyeket a PCT/IB02/00807 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismertet (bejelentés időpontja: 2002. 03. 18.)

Különösen előnyös vegyület az (S)-2-[(1-[[3-(4-klór-fenil)-propil]-karbamoil]-ciklopentil)-metil]-4-metoxi-butánsav vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója, mint például nátriumsója; e vegyületet a PCT/IB02/00807 számú nemzetközi bejelentés 22. példája ismerteti. E vegyület és a nátriumsó előállítását az alábbiakban a kísérleti részben ismertetjük.

A találmány egy további aspektusát képezi a MED kezelésére szolgáló azon készítmény is, amely 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilt és (S)-2-[(1-[[3-(4-klór-fenil)-propil]-karbamoil]-ciklopentil)-metil]-4-metoxi-butánsavat tartalmaz.

A találmány egy további aspektusa szerint a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére. A találmány egy további aspektusát képezi a találmány szerinti vegyületek alkalmazása egy vagy több további hatóanyaggal együtt a női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére.

Előnyösen egy vagy több további hatóanyagot választhatunk az alábbi csoportokból:

- 1) ösztrogén receptor modulátorok és/vagy ösztrogén agonisták és/vagy ösztrogén antagonisták;
- 2) tesztoszteron pótló szer és/vagy tesztoszteron (Tostrelle) és/vagy dihidrotesztoszteron és/vagy dehidroepiandroszteron (DHEA) és/vagy tesztoszteron implantátum;

- 3) ösztrogén, ösztrogén és medroxiprogeszteron vagy medroxiprogeszteron-acetát (MPA) (kombinációkén), vagy ösztrogén és metil-tesztoszteron hormonpótló terápiás szer;
- 4) egy vagy több dopaminergiás szer;
- 5) egy vagy több NPY (neuropeptid Y) inhibitor;
- 6) egy vagy több melanokortin receptor agonista vagy modulátor vagy melanokortin fokozó szer;
- 7) egy vagy több NEP (semleges endopeptidáz) inhibitor;
- 8) egy vagy több PDE (foszfodiészteráz) inhibitor; valamint
- 9) egy vagy több bombenzin receptor antagonistá vagy modulátor.

Előnyösen az FSD női szexuális izgalmi rendellenességet (FSAD) jelent. Másik lehetőségként az FSD női orgazmus rendellenességet (FOD) jelent. Egy másik lehetőségként az FSD hipoaktív szexuális vágy rendellenességet (HSDD) jelent. Egy további lehetőségként az FSD szexuális fájdalom rendellenességet, előnyösen dyspareuniát vagy vaginismust jelent.

Az ösztrogén receptor modulátorokra és/vagy ösztrogén agonistákra és/vagy ösztrogén antagonistákra példaként megemlíjük a raloxifént vagy lasofoxifént, a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-olt és e vegyület gyógyászatilag megfelelő sóit, e vegyületet az (A) képlet mutatja be. E vegyület előállítását a WO 96/21656 számú nemzetközi közrebocsátási irat szemlélteti.

A tesztoszteron pótló szerekre példaként említjük meg a dehidroandrosztén-diont.

A hormonpótló terápiás szerekre példaként említhető a Premarin, Cenestin, Oestrofeminal Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS,

Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS és Tibolon.

A dopaminergiás szerekre példaként említjük meg az apomorfint és a szelektív D2, D3 vagy D2/D3 agonistákat, mint pramipexol és ropirinol (a WO-0023056-ban bemutatva), L-dopa vagy carbidopa, PNU95666) (e vegyületeket a WO-0040226 számú nemzetközi közrebocsátási irat ismerteti).

Az NPY (neuropeptid Y) inhibitorokra példaként szolgálnak az NPY1 vagy NPY5 inhibitorok, ezek közül előnyös az NPY1 inhibitor. Előnyösek azok az NPY inhibitorok (ideértve az NPY Y1-et és NPY Y5-öt), amelyek IC₅₀ értéke 100 nmól/liternél kisebb, még előnyösebben 50 nmól/liternél kevesebb. Az NPY és különösen az NPY1 inhibitor vegyületeket az EP-A-1097718 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

A melanokortin receptor agonistákra vagy modulátorokra vagy melanokortint fokozó szerekre példaként említhető a melanotan II, PT-14, PT-141 valamint a WO-0996402, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112 vagy WO-09954358 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületek.

A célszerűen alkalmazható NEP inhibitorokat a fentiekben említettük.

A találmány egy további aspektusát képezi azon készítmény, ami FSD kezelésére adható és 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilt és (S)-2-[(1-[[3-(4-klór-fenil)-propil]-karbamoil]-ciklopentil)-metil]-4-metoxi-butánosavat tartalmaz.

A célszerűen adható PDE inhibitorokhoz tartozik a PDE2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 inhibitor, előnyösek a PDE2 vagy PDE5 inhibitorok, még előnyösebb a PDE5 inhibitor (a fentiekben ismertetve), legelőnyösebb ezek közül a sildenafil.

A találmány egy további aspektusát képezi azon készítmény, ami adható FSD kezelésére és 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilt és sildenafilt tartalmaz.

A bombezin receptorantagonistákra vagy modulátorokra előnyös példaként említjük meg a BB₁ vonatkozású antagonistákat vagy modulátorokat, ide értve a PCT/GB01/05018 nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetett vegyületeket (bejelentés napja: 2001. november 14.), valamint a PCT/GB00/04380 számú szabadalmi bejelentésben (bejelentés napja: 2000. november 17.) bemutatott származékokat. Előnyösek továbbá a bombezin BB₂, BB₃ vagy BB₄ receptor antagonisták. Az előnyös bombezin receptor antagonistákhoz tartoznak a PCT/IB01/023899 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben (bejelentés napja: 2001. december 10.) említett „segédszerek” is.

Meg kívánjuk jegyezni, hogy a PCT/IB01/02399 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben (bejelentés napja: 2001. december 10.) a lehetséges „további hatóanyagok” egy listáját mutatják be, ezeket „segédszerek”-ként említve.

A találmány egy további aspektusa szerint a találmány szerinti vegyületekkel együtt adhatók egyéb 5-HT_{2c} receptor agonisták is. Ezen 5-HT_{2c} receptor agonistákhoz tartoznak a korlátozás szándéka nélkül említve a szakirodalomban Chaki és Nakazato által bemutatott vegyületek [Expert Opin. Ther. Patents 11(11), 1677-1692 (2001) (lásd különösen az 5-HT_{2c}-re vonatkozó 3.9 szakaszt az 1687. oldalon, valamint az 1686. oldalon bemutatott 7. ábrát)], további információkat közöl Isaac közleménye [Drugs of the Future 26(4), 383-393 (2001) (lásd különösen a 385. oldalon bemutatott 2. ábrát)]. A fentiekben említett közleményeket találmányunknál teljes egészükben referenciaként tekintjük.

Előnyösen a fent említett 5-HT_{2c} receptoragonisták szelektív 5-HT_{2c} receptoragonisták.

A receptorkötési adatok vagy a kötés szelektív adatai nincsenek minden esetben összhangban a funkcionális adatokkal vagy a funkcionális szelektív adatokkal. Így például egy vegyület 5-HT_{2c} receptoragonistának mutatkozik, amennyiben a kötés vizsgálatokat értékeljük, azonban funkcionálisan a vegyület ugyanolyan képességekkel rendelkezhet, mint egyéb 5-HT receptorok. Így a leírásban szereplő „szelektív” kifejezés a szexuális diszfunkció kezelésével kapcsolatos módszereknél azt jelenti, hogy az adott vegyület „funkcionálisan” szelektív.

A találmány egy további aspektusa szerinti alkalmazhatók 5-HT_{2c} receptoragonisták, előnyösen szelektív 5-HT_{2c} receptoragonisták az FSD, előnyösen az FSAD, FOD, HSDD vagy a szexuális fájdalom rendellenesség (mint dyspareunia vagy vaginismus) kezelésére.

A találmány szerinti eljárás értelmében a találmány szerinti vegyületet vagy egy találmány szerinti vegyület és legalább egy további gyógyászati szer kombinációját adjuk azon személynek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, előnyösen gyógyászati készítmény formájában. A találmány szerinti kombinációs megoldásnál a találmány szerinti vegyületet és a legalább egy további gyógyászati szert (így például a fentiekben említett hatóanyagot) adhatjuk egymástól elkülönítve vagy mindkét hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény formájában. Általában előnyös, ha a kombinációt orálisan adjuk be. Azonban, ha a kezelt személy nem képes a készítményt lenyelni vagy az orális beadás egyéb módon akadályozva van vagy nemkívánatos, végezhető parenterális vagy transzdermális kezelés is.

Amennyiben a találmány szerinti eljárásnál a kombinációs megoldás során legalább egy találmány szerinti vegyületet és legalább egy egyéb, gyógyászati szert együtt adunk, úgy ez történhet egymást követő időben vagy egyidejűleg, ezek közül az egyidejűleg történő beadást tekintjük előnyösnek. Az egymást követő beadásnál a találmány szerinti vegyületet és a további hatóanyagot bármely sorrendben adhatjuk. Általában előnyös, ha ezen kezelés orális úton történik. Különösen előnyös, ha a kezelés orális úton és egyidejűleg történik. Amennyiben a találmány szerinti vegyületet és a további gyógyászati hatóanyagot egymást követően adjuk, úgy a beadás történhet azonos vagy egymástól eltérő úton.

A találmány szerinti eljárás értelmében egy találmány szerinti vegyületet vagy egy találmány szerinti vegyület és legalább egy további gyógyászati hatóanyag kombinációját (amit a továbbiakban „kombinációként” említünk) előnyösen gyógyászati készítmény formájában adjuk. Eszerint a találmány szerinti vegyületet vagy a kombinációt a kezelt személynek adhatjuk egymástól elkülönítve vagy együtt bármely szokásos úton, orálisan, rektálisan, transzdermálisan, parenterálisan (így például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, intravezikálisan, helyi úton (például por, kenőcs vagy cseppek formájában) vagy bukkálisan, vagy nazális dóziszalakok formájában.

A parenterális injekció céljára alkalmas készítményekhez tartoznak a gyógyászatilag megfelelő steril vizes vagy nem-vizes oldatok, diszperziók, szuszpenziók vagy emulziók, továbbá olyan steril porok, amelyekből ismét steril injekciós oldatok vagy diszperziók készíthetők. A célszerűen alkalmazható vizes vagy nem-vizes vivőanyagokra, hígítószerre, oldószerre példaként említjük meg a vizet, etanolt, poliolokat (propilénglikol, polietilénglikol, glicerín és hasonló), valamint ezek megfelelő elegyeit, továbbá növényi olajokat, mint olívaolaj, valamint

injekciós célra alkalmas szerves észtereket, mint etil-oleát. A megfelelő fluiditás biztosítható például bevonó szerekkel, így lecitinnel, ami a diszperziók esetében képes a kívánt részecskeméretet fenntartani vagy alkalmazhatók erre a célra felületaktív anyagok.

Ezek készítmények tartalmazhatnak ezen kívül adjuvánsokat is, így konzerválószerket, nedvesítőszerket, emulgeálószerket és diszpergálószerket. A mikroorganizmus-szennyezés elleni védelem céljából a készítményekhez adhatunk antibakteriális és gombaellenes szerket, például parabéneket, klór-butanolt, fenolt, szorbinsavat és hasonlókat. A készítményekhez némely esetben célszerű izotóniát beállító szert is adni, így például cukrokat, nátrium-kloridot és hasonló anyagokat. Az injekció formájában beadott gyógyászati készítmények tartós abszorpcióját biztosíthatjuk abszorpciót késleltető szerek hozzáadásával, például erre a célra alkalmazható alumínium-monosztearát és zselatin.

Az orális beadásra alkalmas szilárd dózisalakokhoz tartoznak a kapszulák, tabletták, porok és granulátumok. Ezen szilárd dózisalakokban a találmány szerinti vegyületet vagy a kombinációt legalább egy közömbös szokásos gyógyszer-talag megfelelő segédanyaggal (vagy vivőanyaggal, mint nátrium-citrát vagy dikalcium-foszfát) elegyítjük vagy alkalmazhatunk (a) töltőanyagokat vagy hígítószereket (így például keményítőt, laktózt, szacharózt, mannitot, kvasavat és hasonlókat); (b) megkötőanyagokat (így például karboxi-metil-cellulózt, alginátokat, zselatint, polivinil-pirrolidont, szacharózt, akáciát és hasonlókat); (c) nedvességet visszatartó szereket (így például glicerint és hasonlókat); szétesést elősegítő szereket (így például agar-agar, kalcium-karbonátot, burgonya vagy tápióka keményítőt, alginsavat, bizonyos komplex szilikátokat, nátrium-karbonátot és hasonlókat); (e) oldat retardáló szereket (így például paraffint és hasonlókat); (f) abszorpciót gyorsító szereket (így például kvaterner-ammónium származékokat és

hasonlókat); (g) nedvesítőszerkeket (így például cetil-alkoholt, glicerín-monosztearátot és hasonlókat); (h) adszorbenseket (így például kaolint, bentonitot és hasonlókat); és/vagy (i) csúsztatószerkeket, kenőszerkeket (mint talkumot, kalcium-sztearátot, magnézium-sztearátot, szilárd polietilénglikolokat, nátrium-lauril-szulfátot és hasonlókat). A kapszulák és tabletták esetében a dózisalakok tartalmazhatnak pufferanyagokat is.

Hasonló típusú szilárd vegyületek alkalmazhatók töltőanyagként a lágy- és kemény zselatinkapszulákba töltve, ahol segédanyagként szerepelhet laktóz vagy tejcukor, valamint nagy móltömegű polietilénglikolok és hasonlóak.

Olyan szilárd dózisalakok, mint a tabletták, drazsék, kapszulák és granulátumok készülhetnek bevonattal ellátva, erre a célra használható például enterális bevonat, valamint egyéb jól ismert bevonat. A szilárd készítmények tartalmazhatnak opalizáló szereket is, a dózisalakok készülhetnek oly módon, hogy ezek a találmány szerinti hatóanyagot és/vagy a további hatóanyagot késleltetett módon adják le. A beültetésre szánt készítményeket például polimer anyagokkal és viaszokkal készítjük el. A hatóanyag készíthető mikrokapszulázott alakban is, ahol egy vagy több fentiekben említett segédanyag alkalmazható.

Az orális beadásra szánt folyékony dózisalakok közé tartoznak a gyógyászatiilag megfelelő emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A találmány szerinti hatóanyag vagy a kombináció mellett a folyékony dózisalakok tartalmazhatnak a gyakorlatban általában alkalmazott közömbös oldószereket, mint vizet vagy egyéb oldószert, szolubilizálószereket és emulgeálószereket, mint például etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilénglikolt, 1,3-butilénglikolt, dimetil-formamidot, olajokat (így például gyapotmagolajat, földimogyoró-olajat, kukoricacsíra olajat, olívaolajat, ricinusolajat, szezámag olajat és hasonlókat), glicerint,

tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilén-glikolokat, valamint a szorbitán zsírsavésztereit vagy a fent említett anyagok elegyeit és hasonlókat.

A fent említett közömbös hígítószerke mellett a készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, segédanyagokat, mint nedvesítőszerkeket, emulgeáló- és szuszpendálószerkeket, édesítőszerkeket, ízesítőszerkeket és illatanyagokat.

A találmány szerinti vegyület vagy kombináció mellett a szuszpenziók tartalmazhatnak szuszpendálószerkeket is, így például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, polioxietilén-szorbit- vagy szorbitán-észterekeket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart és tragakantot vagy ezen anyagok elegyét és így tovább.

A rektális vagy vaginális beadásra szánt készítményekhez tartoznak előnyösen a kúpok, amelyek készítése során a találmány szerinti vegyületet vagy kombinációt megfelelő, nem irritáló segédanyaggal vagy vivőanyaggal elegyítjük, erre a célra alkalmazható kakaóvaj, polietilén-glikol vagy kúpviasz, ami szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú, de a test hőmérsékletén folyékony, így a rektumban és a vaginális üregben megolvad, miközben a hatóanyagot(oka)t leadja.

A találmány szerinti vegyületet vagy kombinációt tartalmazó, helyi kezelésre szánt dózissalakokhoz tartoznak a kenőcsök, porok, sprayk és belélegzésre szánt szerke. A hatóanyagot steril körülmények között gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, adott esetben konzerválószerkekekkel, pufferanyagokkal vagy hajtóanyagokkal keverjük össze. A szemészeti készítmények, szemkenőcsök, porok és oldatok szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az alábbiakban olyan készítményeket, dózissalakokat mutatunk be, amelyek eredményesen adhatók nem-humán állatok kezelésére. A találmány szerinti ve-

gyület vagy kombináció egyéb hatóanyaggal együtt orális vagy nem-orális úton (így például injekció formájában) adható be.

A találmány szerinti vegyületből vagy e vegyületből és egy további elhízás elleni hatóanyagból álló kombinációból olyan mennyiséget veszünk, hogy hatásos dózisalakat alakíthassunk ki. Általában a napi dózis orális beadás esetén állatoknál mintegy 0,01 és mintegy 1000 mg/kg/testtömeg, előnyösen a napi dózis mintegy 0,01 és mintegy 300 mg/kg/testtömeg között van.

Célszerűen, a találmány szerinti hatóanyagot (vagy kombinációt) az ivóvízhez elegyítjük, így a hatóanyag terápiás dózisa a napi vízellátással együtt beadható. A hatóanyagot közvetlenül adagolhatjuk az ivóvízhez, azonban előnyösen folyékony, vízzoldható koncentrátum formájában (mint vizes oldat vagy vízzoldható só formájában) elegyítjük.

Egyszerű módon a találmány szerinti vegyület (vagy ennek kombinációja) közvetlenül is hozzáadható a táplálékhoz vagy elkészíthető állati táplálékkiegészítő szer formájában, amit előkeverék vagy koncentrátumként is említünk. A hatóanyagból vivőanyaggal készült előkeverék vagy koncentrátum alkalmazása a gyakoribb a hatóanyagnak az állati táplálékhoz való keverésénél. Vivőanyagként célszerűen alkalmazhatók folyadékok vagy szilárd anyagok, így például víz, különféle lisztek, mint lucernaliszt, szójababliszt, gyapotmagolaj-liszt, lenmagolaj-liszt, kukoricacsutka-liszt és kukoricaliszt, melasz, karbamid, csontliszt, valamint szervesetlen elegyek, mint amelyeket a szárnyasok etetésénél általában alkalmaznak. Különösen hatásos vivőanyagként adható az állati táplálék maga, vagyis a tápanyag kis adagja. A vivőanyag megkönnyíti, hogy a hatóanyagot egyenletesen elkeverjük a tápanyagban, amit az előkeverékkel elegyítünk. Előnyösen a hatóanyagot alaposan elkeverjük az előkeverékben és ezt követően a táplálékban. Ezen vonatkozásban a hatóanyagot megfelelő olajos vivőanyaggal

diszpergáljuk vagy feloldjuk; erre a célra használható szójababolaj, kukoricaolaj, gyapotmagolaj vagy hasonlók, vagy használható illó szerves oldószer is, amit a vivőanyaggal elegyítünk. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a koncentrátumban a hatóanyag mennyiségi aránya széles határok között változhat, minthogy a kész tápanyagban a hatóanyag mennyiségét az előkeverék megfelelő mennyiségének hozzáadásával a kívánt hatóanyag-koncentrációra állíthatjuk.

A nagyhatású koncentrátumokat fehérje tartalmú vivőanyaggal, így szójababolajjal, szójabab-liszttel és egyéb, a fentiekben említett liszttel elkeverhetjük, így adalékkoncentrátumot készítve, ami közvetlenül az állatok táplálására szolgálhat. Ez esetben az állatok etetése szokásos módon történhet. Másik megoldásként az adalékkoncentrátumot közvetlenül a táplálékhoz adjuk, így a táplálkozás szempontjából kiegyensúlyozott táplálékot készíthetünk, amely a találmány szerinti vegyület kívánt gyógyászati szintjét biztosítja. Az elegyeket standard műveletekkel alaposan elkeverjük; a homogenitás biztosítására alkalmazható iker keverőberendezés.

Amennyiben a táplálékkiegészítő szert dressing formájában kívánjuk a táplálékokra felvinni, úgy biztosítani kell a hatóanyag egyenletes eloszlását a táplálék tetején.

A sovány hústartalomnak a zsírhoz viszonyított arányának fokozására a keverésnél a táplálékkiegészítő szert az ivóvízhez és táplálékhoz általában olyan mennyiségben adjuk hozzá, hogy az állati táplálék mintegy 10^{-3} és mintegy 500 ppm mennyiségű, találmány szerinti vegyületet tartalmazzon a táplálékban vagy vízben.

Előnyös esetben a hatóanyaggal kezelt sertés, szarvasmarha, juh és kecske táplálék általában mintegy 1 és mintegy 400 g találmány szerinti vegyületet

(vagy kombinációt) tartalmaz a táplálék egy tonnájára számítva, ezen állatoknál az optimális mennyiség általában 50 és mintegy 300 g/tonna táplálék között van.

A szárnyasok és a házi kedvencek tápláléka előnyösen általában mintegy 1 - 400 g, még előnyösebben mintegy 10 - 400 g találmány szerinti vegyületet (vagy kombinációt) tartalmaz a táplálék 1 tonnájára számítva.

A parenterális beadás céljára az állatok kezelésénél a találmány szerinti vegyületeket (vagy kombinációt) paszta vagy szemcse formájában készítjük el vagy implantátumként ültetjük be az állat fejbőre vagy fülbőre alá, ily módon várható, hogy növekszik a sovány hústartalom és javul a sovány húsnak a zsírhoz viszonyított aránya.

Általában a parenterális kezelésnél a találmány szerinti vegyületből (vagy a kombinációból) kellő mennyiséget adunk be, az állatnak mintegy 0,01 - 20 mg/kg/nap testtömeg hatóanyagot juttatva. A szárnyas, sertés, szarvasmarha, juh, kecske és a házi kedvencek esetében a hatóanyagból az állatoknak mintegy 0,05 - 10 mg/kg/testtömeg/nap adagot adunk be.

A paszta készítmény előállításánál úgy járunk el, hogy a hatóanyagot gyógyászatilag megfelelő olajban, így földimogyoró-olajban, szezámolajban, kukoricaolajban vagy hasonlóban diszpergáljuk.

A hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászati készítményt vagy a vegyületek kombinációját tartalmazó szemcsék előállításánál úgy járunk el, hogy a találmány szerinti vegyületet vagy kombinációt hígítószerrel, így viasszal, karnauba-viasszal és hasonlóval elkeverjük, az elegyhez a szemcse előállítását elősegítő segédanyagot, így csúsztatószer, kenőanyagot, mint magnézium- vagy kalcium-sztearátot adhatunk.

Rá szeretnénk mutatni arra, hogy a kezelt állatnak esetleg egynél több szemcsét kell beadni annak érdekében, hogy a kívánt dózisszintet biztosítsuk ah-

hoz, hogy fokozódjon a sovány hústartalom és megjavuljon a sovány húsak zsírhoz viszonyított aránya. Ezen túlmenően, az állattartás során időnként implantátumot helyezhetünk el az állat bőre alá annak érdekében, hogy az állat testében a célszerű hatóanyagszintet fenntartsuk.

A találmány az állatok kezelése és az állatgyógyászat szempontjából számos előnnyel jár. Így a ház körüli kedvencek tulajdonosa vagy az állatorvos, aki fokozni akarja az állatok soványságát, és/vagy az állatok nemkívánatos zsírtartalmától meg kíván szabadulni, a találmány szerinti megoldással ezen célokat elérheti. A szárnyast és sertést tartó gazdálkodó a húsiparban kedvezőbb áron eladható soványabb állatokat tenyészthet.

A találmány szerinti megoldásokat az alábbi példák szemléltetik. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmányt nem szándékozzuk ezen példák speciális részleteire korlátozni, a szakember számára nyilvánvaló, hogy a leírás figyelembevételével egyéb variációk is megvalósíthatók.

Példák

Hacsak másként nincs feltüntetve, a kiindulási anyagokat általában kereskedelmi forrásokból szereztük be, így Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Nagy-britannia), Tyger Scientific (Princeton, NJ) és AstraZeneca Pharmaceuticals (London, Nagy-britannia) cégektől.

Általános kísérleti műveletek

Az NMR spektrumok felvételéhez Varian Unity™ 400-as típusú készüléket alkalmaztunk (szállító: Varian Inc., Palo Alto, CA), a vizsgálatokat szobahőmérsékleten 400 MHz-nél végeztük a protonok esetében. A kémiai eltolódást rész/millió (δ) adat formájában adjuk meg a maradék oldószerhez, mint belső re-

ferenciához viszonyítva. A csúcsok alakját az alábbiak szerint jelöljük: s, szinglett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplt; bs, széles jelek; 2s, két szinglett. Az atmoszféra nyomású kémiai ionizációs tömegspektrum (APCI) felvételéhez FisonsTM Platform II típusú spektrométer készüléket használtunk (vivőgáz: acetonitril; szállító: Micromass Ltd. Manchester, UK. A kémiai ionizációs tömegspektrum (CI) felvételéhez Hewlett-PackardTM 5989 típusú készüléket alkalmaztunk (ammónia ionizáció, PBMS; szállító: Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Az elektropray ionizációs tömegspektrum (ES) vizsgálatához WatersTM ZMD készüléket használtunk (vivőgáz: acetonitril, szállító: Waters Corp., Milford, MA). Ahol a klór- vagy brómtartalmú ionok intenzitását írjuk le, ott vizsgáljuk az intenzitásarányokat (ami megközelítőleg 3:1 a ³⁵Cl/³⁷Cl tartalmú ionok és 1:1 a ⁷⁹Br/⁸¹Br tartalmú ionok esetében), azonban csak az alacsonyabb móltömegű ion intenzitását adjuk meg. Némely esetben csak a reprezentatív ¹H-NMR csúcsokat adjuk meg. Minden egyes példában feltüntetjük a vegyületre vonatkozó MS csúcsot. Az optikai forgatóképességet PerkinElmerTM 241 típusú polariméterrel határoztuk meg (szállító: PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) a vizsgálatnál a nátrium D vonalat ($\lambda = 589 \text{ nm}$) alkalmazva, a vizsgálat hőmérséklete a feltüntetett szerinti: $[\alpha]_D^{\text{hőmérséklet}}$, kocentráció ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), valamint oldószer.

Az oszlopkromatográfiás vizsgálatot BakerTM szilikagéllel (40 μm ; Baker, J. T., Phillipsburg, NJ) vagy Silica Gel 50-nel (EM SciencesTM, Gibbstown, NJ) végeztük üvegoszlopokban vagy Flash 40 BiotageTM oszlopokban (ISC, Inc., Shelton, CT) alacsony nitrogénnyomás alatt.

1. példa

6'-Klór-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter köz-
benső termék; (I-1a) jelzésű vegyület előállítása

2,98 g (20 mmól) 2,6-diklór-pirazin, 3,72 g (20 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butyl-észter és 2,12 g (20 mmól) nátrium-karbonát 50 ml terc-butanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 65 óra hosszat forraljuk. Az oldatot vákuumban betöményítjük. A maradékot 50 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így fehér színű szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyülethez jutunk (I-1a). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,52-3,60 (m, 8H), 1,46 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 298,1, talált: 299,1 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter közbenső termék; (I-1b) jelzésű vegyület előállítása

300 mg (1,0 mmól) 6'-klór-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-1a), 0,142 ml (1,2 mmól) 3-klór-benzil-alkohol, 191 mg (3,4 mmól) KOH és 10,6 mg (0,04 mmól) 18-korona-6 6 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 5,5 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 30 ml H_2O és 30 ml CH_2Cl_2 elegyével kirázzuk. A vizes fázist elkülönítjük és 2x30 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket preparatív TLC művelettel tisztítva (5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 380 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-1b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 3,51 (s, 8H), 1,46 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 404,1, talált: 405,0 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil; (I-A) vegyület előállítása

380 mg (0,94 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-1b) 6 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 1,4 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 20 ml 1 normál HCl és 30 ml EtOAc elegyével kirázzuk. A vizes fázist 2x30 ml EtOAc-vel mossuk, 3 normál NaOH oldattal lúgosítjuk és 3x30 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban betöményítve 252 mg (1-A) jelzésű cím szerinti vegyületet kapunk. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (x, 1H), 7,28-7,25 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 3,49 (t, 4H), 2,95 (t, 4H), 1,96 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 304,1, talált: 305,1 (M+1).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid; (I-B) vegyület előállítása

6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (1-A) 4 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához dietil-éterrel készült 1 normál HCl oldatot (1,5 ml) csepegtetünk, majd az elegyhez 4 ml hexánt adunk. A szilárd anyagot elkülönítve és szárítva 300 mg hidrokloridsót kapunk (1-B). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,98 (széles s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 5,48 (széles s, 2H), 4,00 (széles s, 4H), 3,35 (széles, 4H). MS (ES⁺) számított: 304,1, talált: 305,1 (M+1).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-fumarát; (I-C) vegyület előállítása

252 mg (0,83 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (1-A) 8 ml izopropil-éter és 1 ml MeOH elegyével készült oldatához egy adagban MeOH-val készült 0,5 mól/l koncentrációjú fumársav oldatot adunk (1,86 ml, 0,93 mmól). Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A fehér színű szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, izopropil-éterrel, majd he-

xánnal mossuk és vákuumban szárítjuk; így a cím szerinti vegyülethez jutunk (1-C). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,82-3,79 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 4H). MS (APCI $^+$) számított: 304,1, talált: 305,1 (M+1).

**6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-szukcinát; (1-D)
vegyület előállítása**

183 mg (0,60 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (1-A) 3 ml izopropil-éterrel és 1 ml MeOH-val készült oldatához MeOH-val készült 0,5 mól/l koncentrációjú borkősav oldatot adunk (1,32 ml, 0,66 mmól). Az így nyert oldatot betöményítjük. A maradékot 0,5 ml MeOH és 4 ml izopropil-éter elegyében feloldjuk. A tiszta oldatot 19 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. A fehér színű szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, izopropil-éterrel, majd hexánnal mossuk, vákuumban szárítjuk, így 240 mg cím szerinti vegyületet kapunk (1-D). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,30-3,28 (m, 4H), 2,50 (s, 4H). MS (APCI $^+$) számított: 304,1, talált: 305,3 (M+1).

A fentiekben az (1-A) vegyület vagy a megfelelő (1-B) hidrokloridsó, (1-C) fumárátsó vagy (1-D) borostyánkősavsó előállításánál leírtak szerint eljárva és a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazva állítjuk elő az 1. táblázatban bemutatott vegyületeket. Hasonló módszerek szerint egyéb sók is előállíthatók a megfelelő szabad bázisokból.

1. Táblázat

példa száma	vegyület neve	MS	
		számított	talált
1-E	6'-(3-trifluor-metoxi-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']bipirazinil	354,1	355,1
1-F	6'-(3-trifluor-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']bipirazinil	338,1	339,1
1-G	6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil- -hidroklorid	270,2	271,2
1-H	6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- bipirazinil	288,1	289,1
1-I	6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- bipirazinil-hidroklorid	288,1	289,1
1-J	6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- bipirazinil	304,1	305,1
1-K	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2S)-metil-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,1
1-L	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,1
1-M	6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	306,1	307,1
1-N	6'-(3,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	338,1	339,0
1-O	6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	306,1	307,1
1-P	6'-(2-trifluor-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	338,1	339,1
1-Q	6'-(2-trifluor-metoxi-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']bipirazinil	354,1	355,1
1-R	6'-(4-klórbenzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	304,1	305,1
1-S	6'-(4-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	288,1	289,1
1-T	6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']bipirazinil	338,1	339,0

1-U	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(3R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,1
1-V	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(3R,5S)-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	331,1	332,1
1-W	6'-(3,5-bisz-trifluor-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	406,1	407,3
1-X	6'-(3-fluor-5-trifluor-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	356,1	357,3
1-Z	6'-[1-(3,5-difluor-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	320,1	321,3
1-AA	6'-(3,5-dimetil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	298,1	299,3
1-AB	6'-(2,5-dimetil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	298,1	299,3
1-AC	6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-fumarát	306,3	307,3
1-AD	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-fumarát	318,1	319,3
1-AE	6'-[(1R)-fenil-etoxi]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	284,4	285,3
1-AF	6'-[(1S)-fenil-etoxi]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	284,4	285,3
1-AG	6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,1
1-AH	6'-(2-fluor-benzil-oxi)-(2R)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	302,3	303,3
1-AI	6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	302,3	303,3
1-AJ	6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	352,1	353,3
1-AK	6'-(3-klór-benzil-oxi)-(3S)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,1
1-AL	6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(3S)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil	302,4	303,4
1-AM	6'-(3-naft-1-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid	320,4	321,3
1-AN	6'-(2,3-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-	306,3	307,3

	[1,2']bipirazinil		
1-AO	6'-(2,3-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil	338,1	339,2
1-AP	6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-fumarát	304,2	305,3
1-AQ	6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	296,4	297,3
1-AR	6'-(indán-(1R)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	296,4	297,3
1-AS	6'-(3-klór-benzil-oxi)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil	318,1	319,3
1-AT	6'-(3-fluor-benzil-oxi)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil	302,4	303,4
1-AU	6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidrokloridsó	288,1	289,1
1-AV	6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil	271,1	272,3
1-AW	6'-(pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidrokloridsó	271,1	272,3
1-AX	6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	306,1	307,4
1-AY	6'-(3,4-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	339,1	339,3
1-AZ	6-[2-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	318,1	319,4
1-BA	6'-[2-(4-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	318,1	319,4
1-BB	6'-[2-(3-fluor-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	302,1	303,4
1-BC	6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	315,1	316,3
1-BD	3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi)-metil-fenil-amin	285,1	286,3
1-BE	3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il-oxi)-metil-benzamid	313,1	314,3
1-BF	6'-([1,2,3]tiadiazol-4-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	278,1	279,2

1-BG	6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	285,2	286,4
1-BH	6'-(fur-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	260,2	261,4
1-BI	6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	332,1	333,4
1-BJ	6'-(3-klór-tiofén-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-hidroklorid	310,1	311,3
1-BK	6'-(tiofén-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	276,1	277,3
1-BL	6'-(tiofén-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	276,1	277,3
1-BM	2-metil-6'-(pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	285,1	286,3
1-BN	2-metil-6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	285,1	286,3
1-BO	2-metil-6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-fumarát	299,2	300,4
1-BP	6'-(6-metoxi-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	301,1	302,3
1-BQ	metil-(6-metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	298,2	299,4
1-BR	(3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	301,2	302,3
1-BS	(6-metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	284,2	285,3
1-BT	(3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	317,1	318,3
1-BU	6'-(2-metoxi-pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	301,1	302,2
1-BV	6'-(2,4-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	338,1	339,1
1-BW	6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	284,2	285,2
1-BX	6'-(3-metoxi-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	300,1	301,2
1-BY	6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-	332,1	333,2

	-2H-[1,2']-bipirazinil		
1-BZ	6'-(2-klór-benzil-oxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']-bipirazinil	332,1	333,2
1-CA	6'-(3-fluor-benzil-oxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']-bipirazinil	316,2	317,3
1-CB	6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- -bipirazinil	286,1	287,4
1-CC	6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']-bipirazinil	320,1	321,4
1-CD	6'-(4-metil-tiazol-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']-bipirazinil	291,1	292,2
1-CE	6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- bipirazinil-hidroklorid	348,1	349,1
1-CF	6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- -bipirazinil-hidroklorid	284,2	285,2
1-CG	6'-(4-piperid-1-il-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']-bipirazinil	367,2	368,5
1-CH	6'-[1-(2-fluor-pirid-3-il)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H- -[1,2']-bipirazinil	303,1	304,4
1-CI	6'-(7,8-difluor-kinol-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro- -2H-[1,2']-bipirazinil	357,1	
1-CJ	6'-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']- -bipirazinil	309,2	310,2

2. példa

(3-Klór-benzil)-(6-klór-pirazin-2-il)-amin közbenső termék (I-2a) előállítása

100 mg (0,77 mmól) 2-amino-6-klór-pirazin 7,7 ml vízmentes toluollal készült olatához 87,4 µl (0,77 mmól) 3-klór-benzaldehidet, majd 50 mg aktivált, elporított 4 A molekulaszűrőt adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz atmoszférában 3 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 43,0 mg (1,16 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Az így nyert szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben egy éjszakán át forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, Celit®-en átszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük; így barna színű mara-

dékhoz jutunk. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, preparatív TLC lemez, hexán/etil-acetát 1:1) 71,0 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-2a).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 5,53 (széles s, 1H), 4,53 (d, 2H). MS (ES^+) számított: 253, talált: 254,3 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-amino)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter közbenső termék (I-2b) előállítása

71,0 mg (0,28 mmól) (3-klór-benzil)-(6-klór-pirazin-2-il)-amin (I-2a), 260,2 mg (1,40 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butil-észter és 208,9 μl (1,40 mmól) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én 1,0 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 18 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 20 ml vízhez öntjük. Az elegyet 2x30 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat 3x15 ml vízzel, majd 15 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve sárga színű maradékot kapunk; ezt kromatográfiás művelettel tisztítjuk (preparatív TLC lemez, hexán/etil-acetát 1:1), így 13,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (I-2b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 4,81 (széles s, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,56 (széles s, 8H), 1,46 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 403, talált: 404,3 ($\text{M}+1$).

(3-Klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin (2-A) előállítása

A cím szerinti (2-A) vegyületet 6'-(3-klór-benzil-amino)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észterből (I-2b) kiindulva állítjuk elő. Az (I-2b) kiindulási vegyület CH_2Cl_2 -vel készült oldatához trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd 1 normál NaOH oldatához öntjük és 1x35 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-

klorid-oldattal mosva, szárítva és betöményítve a cím szerinti vegyülethez jutunk szabad amin formájában (2-A). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7,33 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,41 (dd, 4H), 2,81 (dd, 4H). MS (ES^+) számított: 303,2, talált: 304,3 ($\text{M}+1$).

3. példa

A 3. példában további módszereket ismertetünk a W helyében oxigénatomot tartalmazó vegyületek előállítására, továbbá olyan W helyében oxigénatomot tartalmazó találmány szerinti vegyületeket mutatunk be, amelyek az 1. példában nem szerepeltek.

3-A példa

3-(6-Klór-pirazin-2-il-oxi-metil)-benzonitril közbenső termék (I-3a) előállítása

2,0 g (15,0 mmól) 3-hidroxi-metil-benzonitril és 2,24 g (15,0 mmól) 2,6-diklór-pirazin 150 ml THF-fel készült oldatához ásványolajjal készült 60 %-os NaH szuszpenziót adunk (0,9 g, 22,5 mmól). Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 100 ml normál HCl oldathoz öntjük és 1x250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd szárazra betöményítjük. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (40 g szilikagél, eluens: 1000 ml hexán, majd 500 ml etil-acetát) 3,53 g előállítani kívánt tiszta termékhez jutunk (I-3a) fehér színű szilárd anyag formájában. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 8,20 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 5,40 (s, 2H). MS (ES^+) számított: 245,0, talált: 246,1 ($\text{M}+1$).

3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril közbenső termék (I-3b) előállítása

3,53 g (14,4 mmól) 3-(6-klór-pirazin-2-il-oxi-metil)-benzonitril (I-3a) és 12,4 g (143,70 mmól) piperazin 144 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő al-

kalmazásával 48 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet szárazra betöményítjük, a maradékot 300 ml etil-acetátban feloldjuk. Az etil-acetátos oldatot 4x125 ml H₂O-val, 125 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd szárazra betöményítjük. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (40 g szilikagél, 5 % metanol/metilén-klorid + 1 % NH₄OH) 3,03 g előállítani kívánt vegyületet kapunk (I-3b) fehér színű szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,71 (d, 1H), 7,68-7,58 (2s + m, 4H), 7,47 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,54-3,50 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 4H). MS (ES⁺) számított: 295,1, talált: 296,2 (M+1).

3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzamid (3-A) előállítása

3,03 g (10,3 mmól) 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril (I-3b) 10 ml metanol és 51,3 ml (51,3 mmól) 1 normál NaOH elegyével készült oldatát (10,3 mmól/l koncentrációjú) 24 óra hosszat 60°C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután 150 ml víz és 300 ml etil-acetát elegyével kirázzuk. A szerves fázist H₂O-val, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (Na₂SO₄), szűrjük, majd szárazra betöményítjük. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (40 g szilikagél, eluens: 10 % metanol/metilén-klorid + 1 % NH₄OH) 834 mg cím szerinti vegyületet kapunk (3-A) fehér színű szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,96 (d, 1H), 7,80-7,78 (dd, 1H), 7,62-7,59 (s+m, 1H), 7,46-7,42 (s+m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,87-2,84 (m, 4H). MS (ES⁺) számított: 313,2, talált: 314,3 (M+1).

3-B példa

2-Klór-metil-6-fluor-piridin közbenső termék (I-3c) előállítása

A cím szerinti (I-3d) vegyületet a szakirodalomban ismertetett módszer szerint állítjuk elő [J. Org. Chem., 65, 7718-7722 (2000)].

(6-Fluor-pirid-2-il)-metanol közbenső termék (I-3d) előállítása

1,43 g (9,84 mmól) 2-klór-metil-6-fluor-piridin (I-3c) 22 ml H₂O-val készült oldatához 1,77 g (12,8 mmól) K₂CO₃-mat adunk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával egy éjszakán át keverjük. A lehűtött vizes elegyet először 2x20 ml heptánnal, majd 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázisokat egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. A nyers maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (15 g szilikagél, eluens: 2 % metanol/metilén-klorid + 0,5 % NH₄OH) 518,7 mg cím szerinti vegyületet (I-3d) kapunk sárga színű olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 7,81-7,75 (q, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,72 (s, 2H).

2-Klór-6-(6-fluor-pirid-2-il-metoxi)-pirazin közbenső termék (I-3e) előállítása

368 mg (2,89 mmól) (6-fluor-pirid-2-il)-metanol (I-3d) és 431,2 mg 2,6-diklór-pirazin (2,89 mmól/l) 14,7 ml THF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten 174 mg (4,34 mmól) NaH-t (ásványolajjal készült 60 %-os) adunk. Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 19 óra hosszat keverjük, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (etil-acetát/hexán 1:4) 560 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-3e). ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85-7,79 (q, 1H), 7,34-7,32 (dd, 1H), 6,91-6,88 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H). MS (ES⁺) számított: 239,1, talált: 240,1 (M+1).

6'-(6-Fluor-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (3-B) előállítás

A fentiekben az (I-3b) vegyület előállításánál ismertetett általános módszer szerint eljárva 100 mg (0,42 mmól) 2-klór-6-(6-fluor-pirid-2-il-metoxi)-pirazint és

360 mg (4,17 mmól) piperazint reagáltatva a cím szerinti vegyülethez jutunk (3-B). Az így nyert nyers terméket preparatív TLC művelettel tisztítva (eluens: 5 % metanol/metilén-klorid + 1 % NH_4OH) 23 mg cím szerinti vegyületet (3-B) kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,80-7,74 (q, 1H), 7,64-7,63 (2s, 2H), 7,32-7,30 (dd, 1H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,94-2,92 (m, 4H), 2,23 (széles s, 1H). MS (ES^+) számított: 289,1, talált: 290,2 ($\text{M}+1$).

A megfelelő kiindulási vegyületek alkalmazásával állítjuk elő a 2. táblázatban bemutatott vegyületeket, a műveletet a (3-A) és (3-B) vegyületek előállításánál bemutatott módszerek szerint végezzük.

2. T á b l á z a t

példa száma	vegyület neve	MS	
		számított	talált
3-C	6'-(2-pirid-3-il-etoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil	285,4	286,4
3-D	6'-(6-klór-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil	305,8	306,3

3-(6-Klór-pirazin-2-il-oxi-metil)-benzonitril közbenső termék (1-3f) előállítása

400 mg (0,671 mmól) 2,6-diklór-pirazin, 428 mg (0,805 mmól) 3-hidroximetil-benzonitril, 181 mg (0,805 mmól) KOH és 28 mg (0,027 mmól) 18-korona-6 10 ml toluallal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával és keverés közben 6 óra hosszat forraljuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot H_2O és etil-acetát elegyével kirázzuk. A vizes fázist elkülönítjük és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers terméket (1-3f) (667,2 mg) további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril (3-E) előállítása

667,2 mg (2,716 mmól) 3-(6-klór-pirazin-2-il-oxi-metil)-benzonitril (I-3f), 297 mg (3,531 mmól) piperazin, 287 mg (2,987 mmól) nátrium-terc-butoxid, 67,7 mg (0,109 mmól) BINAP és 49,7 mg (0,054 mmól) $\text{Pd}_3(\text{dba})_3$ 10 ml toluollal készült elegyét egy éjszakán át 90°C hőmérsékleten hőkezeljük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd Celiten átszűrjük. A Celit szűrőt etil-acetáttal többször átmoszuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítve nyers cím szerinti vegyületet kapunk. A terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 10 % MeOH/diklór-metán + 1 % NH_4OH) 180 mg 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitrilt (3-E) kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,54 (t, 4H), 3,88 (t, 4H). MS (ES^+) számított: 295,1, talált: 296,3 ($\text{M}+1$).

3-F példa

3'-Klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter közbenső termék; (I-3h) és

5'-Klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter közbenső termék (I-3g) előállítása

322 mg (0,80 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter 10 ml CHCl_3 -mal készült oldatához 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 106 mg (0,80 mmól) N-klór-szukcinamidot adunk. Az így nyert elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet CH_2Cl_2 és telített vizes NaHCO_3 oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített vizes NaHCO_3 oldattal kétszer és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, vízmentes MgSO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 99:1 $\rightarrow$ 95:5). Az eluálás során három vegyületet kapunk az alábbi

sorrendben: diklórozott anyag (45 mg, 13 %), (I-3g) vegyület (116 mg, 33 %) és (I-3h) vegyület (30 mg, 7 %). A két monoklórozott termék szerkezetét nOe kísérlettel igazoltuk.

(I-3g) vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1,46 (s, 9H), 3,34-3,37 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,24-7,26 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 438,1, talált: 439,2 ($\text{M}+1$).

(I-3h) vegyület: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1,48 (s, 9H), 3,48-3,57 (m, 8H), 5,35 (s, 2H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 2H). MS (ES^+) számított: 438,1, talált: 439,2 ($\text{M}+1$).

3'-Klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid (3F) előállítása

40 mg (0,091 mmól) 3'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3g vegyület) 0,5 ml 1,4-dioxánnal készült oldatához 23°C hőmérsékleten 1,4-dioxánnal készült HCl-t adunk (0,23 ml, 4 mól/l, 0,91 mmól), az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük (amely idő alatt csapadék válik le), majd dietil-éterrel kezeljük. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítve és dietil-éterrel mosva 27 mg (3-F) jelzésű cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 72 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ : 3,18 (széles s, 4H), 3,55 (széles s, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,32-9,39 (m, 2H). MS (ES^+) számított: 338,1, talált: 339,3 ($\text{M}+1$).

3-G példa

5'-Fluor-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3i) és

3'-Fluor-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3i') előállítása

600 mg (1,49 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (1-1b) 12,4 ml acetonitrilrel készült oldatához 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 526 mg (1,49 mmól) SelectfluorTM-t ([1-(klór-metil)-4-fluor-1,4-diazoniabiciklo[2.2.2]-oktán-bisz(tetrafluor-borátot) adunk. Az így nyert elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet CH₂Cl₂ és víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer, telített vizes NaHCO₃ oldattal kétszer és telített nátrium-klorid-oldattal szintén kétszer mossuk, vízmentes MgSO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (CHCl₂/EtOAc 99:1 → 95:5). Három vegyületet kapunk az alábbi eluálási sorrendben: difluorozott vegyületet (160 mg, 25 %), (I-3i) közbenső terméket (32 mg, 5 %), valamint (I-3i') közbenső terméket (141 mg, 22 %). A két monofluorozott termék szerkezetét nukleáris Overhauser hatás (nOe) kísérletekkel állapítottuk meg.

(I-3i) közbenső termék: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 1,48 (s, 9H), 3,41 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 3), 7,30 (m, 3H), 7,43 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 422,2, talált: 423,4 (M+1).

(I-3i') közbenső termék: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 1,45 (s, 9H), 3,49 (m, 8H), 5,22 (s, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,37 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 422,2, talált: 423,2 (M+1).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-formát

(3-G) előállítása

50 mg (0,12 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3i) 0,5 ml 96 %-os hangyasavval készült oldatát szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel háromszor eldörzsöljük. A cím szerinti

vegyületet fehér színű szilárd anyag formájában különítjük el (15 mg, 34 %). MS (ES⁺) számított: 322,1, talált: 323,4 (M+1).

3-H példa

3'-Bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-

karbonsav-terc-butil-észter (I-3j) és

5'-Bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbon-

sav-terc-butil-észter (I-3-j') előállítása

1,5 g (3,7 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (1-1b) 44 ml CHCl₃-mal készült oldatához 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 6,49 mg (3,53 mmól) N-bróm-szukcinamidot adunk. Az így nyert elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet CH₂Cl₂ és telített vizes NaHCO₃ elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített vizes NaHCO₃ oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes MgSO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (CHCl₂/EtOAc 99:1 → 96:4). Három vegyületet kapunk az alábbi eluálási sorrendben: dibrómozott anyag (68 mg, 4 %), (I-3j) közbenső termék (176 mg, 10 %), valamint (I-3j') közbenső termék (805 mg, 45 %). A két monobrómozott termék szerkezetét nukleáris Overhauser hatás (nOe) kísérletekkel állapítottuk meg.

(I-3j) közbenső termék: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 1,49 (s, 9H), 3,32-3,37 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

MS (ES⁺) számított: 482,1, talált: 483,4 (M+1).

(I-3j') közbenső termék: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 1,48 (s, 9H), 3,50 (m, 8H), 5,35 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,43 (m, 2H). MS (ES⁺) számított: 482,1, talált: 483,4 (M+1).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3k) közbenső termék előállítása

82 mg (0,17 mmól) 3'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3j), 15,3 mg (0,25 mmól) metil-bórsav, 72 mg (0,34 mmól) K_3PO_4 , 4,7 mg (0,0085 mmól) dppf és 6,9 mg (0,0085 mmól) $PdCl_2dppf(CH_2Cl_2)_2$ 1,2 ml vízmentes THF-fel készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 16 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, szilikagélen át-szűrjük (eluens: EtOAc/hexán 6:4). A szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot preparatív TLC művelettel tisztítjuk (EtOAc/heáxn 1:1), így 72 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-3k) (hozam: > 99 %). MS (ES^+) számított: 418,2, talált: 419,2 ($M+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid (3-H) előállítása

72 mg (0,17 mmól) (I-3k) közbenső termék 1,0 ml HCl-lel 23°C hőmérsékleten készült oldatát (1,4-dioxánnal készült 4 mól/l koncentrációjú, 4 mmól) és szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük (ezen idő alatt csapadék leválás indul el), majd dietil-étert adunk hozzá. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és dietil-éterrel mossuk, így 50 mg cím szerinti vegyületet kapunk (3-H) (hozam: 75 %). MS (ES^+) számított: 318,1, talált: 319,2 ($M+1$).

A 3. táblázatban bemutatott vegyületek előállítása a (3-F) (hidrokloridsó) és (3-G) (formátsó) előállításához hasonlóan történik; a művelethez N-klór-szukcinamidot, N-bróm-szukcinamidot vagy Selectfluort használunk a halogénatomnak a pirazingyűrűbe való bevitelére.

3. Táblázat

példa száma	vegyület neve	MS	
		számított	talált
3-I	5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid	338,1	339,3
3-J	3'-fluor-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid	322,1	323,4
3-K	5'-fluor-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-formát	322,1	323,4
3-L	3'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-formát	382,0	383,2
3-M	5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-hidroklorid	382,0	383,1

3-N példa

3-Klór-5-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin (I-3I) közbenső termék előállítása

9,57 g (67,1 mmól) 3-klór-benzil-alkohol 134 ml toluollal készült oldatához 23°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 2,5 g (67,1 mmól) NaH-t adunk (ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió). Az így nyert szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az elegyhez 10,0 g (67,1 mmól) 2,6-diklór-pirazint adunk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hoszxt forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd víz és EtOAc elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes MgSO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (CH₂Cl₂/hexán 3:7) 10,0 g cím szerinti vegyületet (I-3I) kapunk tiszta olaj formájában (hozam: 58 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 5,36 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 254,0, talált: 255,2 (M+1).

3-Klór-5-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-1-oxid (I-3m) közbenső termék előállítása

500 mg (1,97 mmól) 3-klór-5-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin (I-3l) 10 ml CHCl_3 -mal készült oldatához 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 680 mg (3,94 mmól) m-klór-perbenzoesavat (mCPBA) adunk. Az így nyert elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 23°C hőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. A reakcióelegyet 680 mg (3,94 mmól) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -vel kezeljük, majd szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük és szűrjük. A szilárd anyagot CH_2Cl_2 -vel mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, vízmentes MgSO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (EtOAc/hexán 4:6) 465 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-3m) fehér színű szilárd anyag formájában (87 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5,3 (s, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 270,0, talált: 271,2 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3n) közbelső termék előállítása

200 mg (0,74 mmól) 3-klór-5-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-1-oxid (I-3m) 2 ml acetonitrillel készült oldatához nitrogénatmoszférában 343 mg (1,85 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butyl-észtert adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd víz és EtOAc elegyével kirázzuk. A szerves fázist telített vizes NaHCO_3 oldattal mossuk, vízmentes MgSO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot preparatív TLC művelettel tisztítva (EtOAc/hexán 1:1) 200 mg cím szerinti vegyületet (I-3n) kapunk (hozam: 64 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1,48 (s, 9H), 3,5 (m, 8H), 5,3 (s, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,38 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 420,2, talált: 421,4 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid-hidroklorid

(3-N) előállítása

100 mg (0,24 mmól) 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-4'-oxid-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3n) sósavval készült oldatát (1,4-dioxánnal készült 4 mól/l koncentrációjú, 2,0 ml, 8 mmól) 23°C hőmérsékleten 20 percig keverjük (ezen idő alatt csapadékleválás indul el). A keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítve és dietil-éterrel mosva 85 mg cím szerinti vegyületet (3-N) kapunk (hozam: 99 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 3,10 (széles, 4H), 3,73 (széles, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,39-7,5 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 9,26-9,32 (m, 2H). MS (ES⁺) számított: 320,1, talált: 321,3 (M+1).

3-O példa

5-Bróm-3-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-2-il-amin (I-3o) közbenső termék előállítása

2,36 ml (20 mmól) 3-klór-benzil-alkoholt adunk óvatosan erélyes keverés közben 0,80 g (20 mmól) NaH (ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió) 25 ml THF-fel készült szuszpenziójához az adagolást szobahőmérsékleten vízmentes nitrogéngáz bevezetése közben végezzük, amikor is erélyes gázfejlődés indul el. A keletkezett szuszpenziót szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. Ezután egy adagban 2,53 g (10 mmól) 2-amino-3,5-dibróm-pirazint adunk az elegyhez, amikor is sötét és sárgás színű oldathoz jutunk. Az oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az oldószert vákuumban eltávolítva olajos, barna színű szilárd anyagot kapunk, ezt 50 ml EtOAc-ben feloldjuk. Az EtOAc-vel készült oldatot 75 ml telített vizes NaHCO₃ oldattal mossuk. Az NaHCO₃ oldatot 2x75 ml EtOAc-vel visszaextraháljuk. Az egyesített EtOAc extraktumokat 100 ml vízzel és 75 ml telített nátrium-klorid-ol-

dattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük; így viszkózus olajos szilárd anyaghoz jutunk. A maradékot szilikagélen leszűrjük (eluens: CH_2Cl_2) az első két üres térfogatot elöntjük, a szűrletet betöményítve rózsaszínű szilárd anyaghoz jutunk. Az így kapott szilárd anyagot 50 ml Et_2O -ban feloldjuk, majd az oldathoz 10 ml HCl oldatot (1,4-dioxánnal készült, 4 mól/l koncentrációjú, 40 mmól) adunk. Az így nyert szuszpenziót 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd a csapadékot szűréssel elkülönítjük és 3x10 ml Et_2O -val mossuk. Az így nyert csaknem fehér színű szilárd anyagot vákuumban szárítva 2,63 g hidrokloridsóhoz jutunk. A sót 100 ml telített NaHCO_3 oldat és 100 ml EtOAc elegyében szobahőmérsékleten erélyesen keverjük, így a szabad bázist felszabadítjuk. 30 perc eltelte után a két fázist elkülönítjük, a vizes fázist 2x50 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mosva és vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítva, majd vákuumban betöményítve 1,83 g cím szerinti vegyületet (I-3o) kapunk rózsaszín szilárd anyag formájában (hozam: 58 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,87 (széles s, 2H). MS (ES^+) számított: 313,0, talált: 314,2 ($\text{M}+1$).

[5-Bróm-3-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-2-il-karbamidsav-terc-butil-észter (I-3p) közbenső termék előállítása

1,82 g (5,8 mmól) 5-bróm-3-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-2-il-amint (I-3o) és 1,22 ml (8,7 mmól) trietil-amint vízmentes nitrogéngáz bevezetése közben 29 ml 1,4-dioxánban feloldunk. Egyetlen adagban 71 mg (0,58 mmól) 4-dimetil-amino-piridint és 1,9 g (8,7 mmól) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk az oldathoz, majd ezt 95°C hőmérsékletre felmelegítjük. Az oldatot 95°C-on 3 óra hosszat keverjük, majd újabb adag TEA-t (0,61 ml, 4,4 mmól) és di(terc-butil)-dikarbonátot (0,95 g, 4,4 mmól) adunk hozzá. Az oldatot további 30 percig 95°C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és telített nátrium-klorid hozzáadása után

120 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az extraktumot 120 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így borostyánkő színű viszkózus olajhoz jutunk. Az olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/EtOAc 9:1) és a kapott anyagot 5 ml hexánnal eldörzsölve 2,26 g cím szerinti vegyületet (I-3p) kapunk halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 94 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 1,38 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 413,0, talált: 358,2 ($[\text{M}-56]+1$, ionizáció hatására karbamidsav fragmentum képződik).

5'-terc-Butoxi-karbonil-amino-6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-3q) közbelső termék előállítása

2,18 g (5,3 mmól) [5-bróm-3-(3-klór-benzil-oxi)-pirazin-2-il]-karbamidsav-terc-butil-észter (I-3p), 1,18 g (6,3 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butil-észter, 0,71 g (7,4 mmól) nátrium-terc-butoxid, 196 mg (315 μmol racém BINAP és 96,5 mg (105 μmol) trisz(benzilidén-aceton)-dipalládiumot töltünk gumikupakkal ellátott üvegedénybe. A lombikot evakuáljuk, majd száraz nitrogénnel töltjük meg, a műveletet háromszor megismételjük, majd az edénybe 11 ml toluolt töltünk. Az elegyet 2 óra hosszat 80°C hőmérsékleten hőkezeljük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az így nyert szuszpenziót CH_2Cl_2 tartalmú lombikba töltjük, majd az elegyet vákuumban betöményítve borostyánkő színű olajos szilárd anyagot kapunk. Oszlopkromatográfiás művelettel tisztítást végezve (szilikagél, hexán/EtOAc 7:3) 560 mg cím szerinti vegyülethez jutunk (I-3q) sárga színű hab formájában (hozam: 25 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,73 (széles s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,55-3,5 (m, 4H), 3,43-3,39 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 519,2, talált: 520,1 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il-amin (3-O)

előállítása

50 mg (96, μmol) 5'-terc-butoxi-karbonil-amino-6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észtert (I-3q) 1 ml CH_2Cl_2 -ben feloldunk, majd keverés közben szobahőmérsékleten 1 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd 20 ml CH_2Cl_2 -vel meghígítjuk. A CH_2Cl_2 oldatot 3x50 ml telített vizes NaHCO_3 oldattal és 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 29 mg cím szerinti vegyületet kapunk (3-O) vörös-barnás színű szilárd anyag formájában (hozam: 95 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,44 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,35 (széles s, 2H), 3,29 (dd, 4H), 3,05 (dd, 4H). MS (ES^+) számított: 319,1, talált: 320,4 ($\text{M}+1$).

3-P példa

3'-Amino-6'-bróm-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3r) közbenső termék előállítása

1,26 g (5,0 mmól) 2-amino-3,5-dibróm-pirazint és 4,64 g (25 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butyl-észtert száraz RBF-be töltünk, majd az elegyet vízmentes nitrogéngáz bevezetése és keverés közben 120°C hőmérsékleten hőkezeljük. A megolvadt elegyet 120°C hőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az így nyert szuszpenziót 20 ml EtOAc-vel meghígítjuk, majd 20 percig keverjük. Az aminsókat szűrővel elkülönítjük és 3x5 ml EtOAc-vel mossuk. A szűrletet 35 ml 4-es pH-jú pufferoldattal és 35 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (hexán/EtOAc 7:3) 1,64 g cím szerinti vegyületet (I-3r) kapunk csaknem fehér

színű szilárd anyag formájában (hozam: 92 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,81 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,75-3,38 (m, 4H), 3,37-2,95 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 357,1, talált: 358,3 ($\text{M}+1$).

3'-Amino-6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3s) közbelső termék előállítás

A cím szerinti (I-3s) vegyületet 1,0 g (2,8 mmól) 3'-amino-6'-bróm-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észterből (I-3r) és 0,36 ml (3,1 mmól) 3-klór-benzil-alkoholból kiindulva állítjuk elő az 1. példában a (I-1b) vegyület előállításánál leírtakhoz hasonlóan. Így 394 mg cím szerinti (I-3s) vegyületet kapunk vörös színű viszkózus olaj formájában (hozam: 34 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,45 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 5,22 (s, H), 4,40-4,00 (széles s, 1H), 3,76-3,34 (m, 4H), 3,30-2,92 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). MS (ES^+) számított: 419,2, talált: 420,4 ($\text{M}+1$).

6'-(3-Klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin (3-P) előállítás

150 mg (357 $\mu\text{mól}$) 3'-amino-6'-(3-klór-benzil-oxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észtert (I-3s) 6 ml 1,4-dioxánban feloldunk, majd keverés közben 40°C hőmérsékleten 0,90 ml HCl oldatot (1,4-dioxánnal készült 4 mól/l koncentrációjú, 3,6 mmól) adunk hozzá. Az oldatot 18 óra hosszat 40°C hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban mintegy 2 ml-re betöményítjük. Az elegyet Et_2O -val meghígítjuk. A keletkezett barna színű szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és Et_2O -va kétszer mossuk. A szilárd anyagot preparatív HPLC művelettel tisztítva 19 mg cím szerinti vegyületet kapunk (3-P) barnás színű szilárd anyag formájában (hozam: 17 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,46-3,34 (m, 8H). MS (ES^+) számított: 319,1, talált: 320,6 ($\text{M}+1$).

3-Q példa

(2-Metil-tiazol-4-il)-metanol (I-3t) közbenső termék előállítása

1,8 ml (10,5 mmól) frissen desztillált 2,2,6,6-tetrametil-piperidint 50 ml vízmentes THF-ben feloldunk, a műveletet lánggal szárított RBF-ben végezzük, majd az oldatot vízmentes nitrogéngáz bevezetése közben -78°C -ra lehűtjük. Keverés közben a lehűtött oldathoz óvatosan 4,8 ml n-butil-lítium-oldatot (hexánnal készült 2,1 mól/l koncentrációjú, 10 mmól) adagolunk. Az így nyert sárga színű oldatot 0°C hőmérsékletre felmelegítjük, 30 percig keverjük, majd -78°C -ra lehűtjük. Csövön keresztül 455 μl (5,0 mmól) 4-metil-tiazol 5 ml vízmentes THF-fel készült oldatát adjuk az elegyhez. Az így nyert oldatot -78°C hőmérsékleten 30 percig keverjük. 774 μl (10 mmól) vízmentes DMF hozzáadása után a keverést 5 percig folytatjuk. Az oldatot -78°C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd szobahőmérsékletre felmelegítjük. Az oldatot 1 óra hosszat keverjük, majd 20 ml EtOH-val meghígítjuk, és 0,57 g (15 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá; ekkor gázfejlődés indul el. Az oldatot 2 óra hosszat keverjük, majd 100 ml telített vizes NH_4Cl oldathoz öntjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x50 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes MgSO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 368 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-3t) sárga színű olaj formájában (hozam: 57 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,26 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,37 (széles s, 1H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) számított: 129,0, talált: 129 (M^+).

6'-(4-Metil-tiazol-2-il-metoxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']pirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-3u) közbenső termék előállítása

155 mg (1,2 mmól) (2-metil-tiazol-4-il)-metanolt (I-3t) vízmentes nitrogén-gáz bevezetése közben 5 ml vízmentes toluolban feloldunk, majd keverés közben 299 mg (1,00 mmól) 6'-klór-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észtert (I-1a), 191 mg (3,4 mmól) elporított KOH-t és 13,2 mg (50 μ mól) 18-korona-6-t adunk hozzá. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával erélyes keverés közben felforraljuk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 3 óra hosszat tovább forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. A toluolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfiás művelettel tisztítva (10 % metanol/90 % CH_2Cl_2) 375 mg cím szerinti vegyületet (I-3u) kapunk viszkózus, sárgásbarna színű olaj formájában (hozam: 96 %). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,88 (q, 1H, $J = 0,83$ Hz), 5,58 (s, 2H), 3,65-3,35 (m, 8H), 2,45 (d, 3H, $J = 0,83$ Hz), 1,48 (s, 9H). MS (APCI+) számított: 391,2, talált: 392,2 ($M+1$).

6'-(4-Metil-tiazol-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (3-Q) előállítás

376 mg (0,96 mmól) 6'-(4-metil-tiazol-2-il-metoxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észtert (I-3u) 4 ml vízmentes 1,4-dioxánban feloldunk, majd keverés közben 4 ml (16 mmól), 1,4-dioxánnal készült 4 normál HCl oldatot adunk hozzá. Azonnal gumyszerű szilárd anyag válik le. A szilárd anyag oldására 2 ml metanolt adunk az elegyhez. Az így nyert oldatot szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd betöményítjük, így sárga színű gumyszerű szilárd anyaghoz jutunk. A maradékot 15 ml 1 normál NaOH hozzáadása után 3x20 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így borostyánkő színű olajat kapunk. Az így nyert olajat vákuumban szárítva megszilárdítjuk, amikor is 274 mg cím szerinti vegyület (3-Q) képződik (hozam: 98 %). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3),

δ : 7,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (q, 1H, $J = 0,83$ Hz), 5,58 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 4H), 2,45 (d, 3H, $J = 0,83$ Hz). MS (APCI+) számított: 291,1, talált: 292,2 ($M+1$).

3-R példa

5'-Bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-formát

(3-R) előállítása

25 mg (0,052 mmól) 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3j) 0,75 ml 96 %-os hangyasavval készült oldatát szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. Így 26 mg cím szerinti vegyületet (3-R) kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: > 99 %). MS (ES^+) számított: 382,0, talált: 383,3 ($M+1$).

3-S példa

5'-Bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-metán-

szulfonát (3-S) előállítása

25 mg (0,052 mmól) 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-3j) 0,5 ml, 1,4-dioxánnal készült oldatához 6,7 μ l (0,104 mmól) metánszulfonsavat adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. Az elegyet dietil-éterrel kezelve csapadékot választunk le. A felülúszót eltávolítjuk. A maradékot dietil-éterrel kezeljük. A felülúszót ismét eltávolítva 26 mg szilárd anyagot kapunk (hozam: 87 %). MS (ES^+) számított: 382,0, talált: 383,3 ($M+1$).

4. példa

A 4. példában olyan további módszereket ismertetünk, amelyekkel W helyében nitrogénatomot tartalmazó találmány szerinti vegyületek állíthatók elő, va-

lamint olyan találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében W jelentés nitrogénatom de nem szerepeltek az 1. és 2. példában.

4-A példa

(3-Fluor-benzil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4a) közbenső termék előállítása

0,25 ml (2,19 mmól) 3-fluor-benzil-amin és 0,5 ml (2,19 mmól) di-terc-butil-dikarbonát 5 ml THF-fel készült elegyét szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután 15 ml H₂O-hoz öntjük és 2x20 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mosva, Na₂SO₄-gyel szárítva és vákuumban betöményítve 493 mg cím szerinti vegyületet (I-4a) kapunk. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 1,4 (s, 9H), 4,3 (d, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,02-7,04 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H).

(6-Klór-pirazin-2-il)-(3-fluor-benzil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4b) közbenső termék előállítása

1,21 g (5,37 mmól) (3-fluor-benzil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4a) 50 ml DMF-fel készült oldatához 430 mg (10,7 mmól) NaH-t adunk (ásványolajjal készült 60 %-os szuszpenzió). Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. Az oldatot 800 mg (5,37 mmól) 2,6-diklór-pirazinnal kezeljük, majd a reakcióelegyet nitrogéngáz bevezetése és keverés közben 5 óra hosszat 80°C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd térfogatának mintegy egyharmadára vákuumban betöményítjük. A betöményített elegyet 50 ml H₂O-hoz öntjük és 1x200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 4x50 ml H₂O és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. Az így nyert nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (EtOAc/hexán 5:95) 1,14 g cím szerinti vegyületet (I-4b) kapunk színtelen olaj formájában. ¹H-NMR (MeOD), δ : 1,4 (s, 9H), 5,1 (s,

2H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,1 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 337, talált: 338,1 (M+1).

(3-Fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter (I-4c) közbelső termék előállítása

1,14 g (3,39 mmól) (6-klór-pirazin-2-il)-(3-fluor-benzil)-karbamidsav-terc-butyl-észter és 1,75 g (20 mmól) piperazin 34 ml EtOH-val készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazásával 19 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és vákuumban betöményítjük. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, majd 4x50 ml H₂O-val és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (Na₂SO₄), majd szárazra betöményítjük. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (90 g szilikagél, eluens: 5 % MeOH/CH₂Cl₂), 1,09 g cím szerinti vegyületet ((I-4c) kapunk halványsárga színű olaj formájában. ¹H-NMR (MeOD), δ: 1,4 (s, 9H), 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 387, talált: 388,5 (M+1).

(3-Fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin (4-A) előállítása

30 mg (0,08 mmól) (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter 1 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 0,5 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 19 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután 10 ml 1 normál NaOH oldathoz öntjük és 1x40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mosva, Na₂SO₄-gyel szárítva és betöményítve, 19,3 g cím szerinti vegyületet kapunk (4-A). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,5 (m, 2H), 4,8 (széles m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 3H). MS (ES⁺) számított: 287, talált: 288,4 (M+1).

A 4-A példában a fentiekben ismertetett általános módszer szerint eljárva és a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva állítjuk elő a 4. táblázatban bemutatott vegyületeket.

4. T á b l á z a t

példa száma	vegyület neve	analitikai adatok
4-B	(2-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin-hidrokloridsó	MS (ES ⁺) számított: 287, talált: 288,4 (M+1). ¹ H-NMR (MeOD), δ: 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,7 (széles s, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H).
4-C	(4-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin-hidrokloridsó	MS (ES ⁺) számított: 303, talált: 304,4 (M+1). ¹ H-NMR (MeOD), δ: 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 7,4 (m, 1H).
4-D	(4-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin-hidrokloridsó	MS (ES ⁺) számított: 287, talált: 288,4 (M+1). ¹ H-NMR (MeOD), δ: 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (m, 3H).
4-E	(2,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 337, talált: 338,2 (M+1). ¹ H-NMR (MeOD), δ: 3,0 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).
4-F	(3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin-hidrokloridsó	MS (ES ⁺) számított: 305, talált: 306,3 (M+1). ¹ H-NMR (MeOD), δ: 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H).
4-G	(3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 337, talált: 338,3 (M+1).

		¹ H-NMR (CDCl ₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H).
4-H	(2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 305, talált: 306,3 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (s, 1H).
4-I	(2,3-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 337, talált: 338,2 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 2H).
4-J	(2,6-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 305, talált: 306,3 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H).
4-K	(2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-amin	MS (ES ⁺) számított: 321, talált: 322,3 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃), δ: 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

4-L példa

(3-Fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-hidroklorid

(4-L) előállítása

1,09 g (2,82 mmól) (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4c) 6 ml metanollal készült oldatához 28,2 ml (28,2 mmól) dietil-éterrel készült 1 normál HCl oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 19 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A

maradékot 5 ml metanol és 40 ml dietil-éter elegyével egy éjszakán át újra szuszpendáljuk. Az így nyert barnás színű szilárd anyagot szűréssel elkülönítve és nagyvákuumban szárítva 745 mg cím szerinti vegyületet (4-L) kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ : 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 11H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 287, talált: 288,4 (M+1).

4-M példa

(3-Klór-benzil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4d) közbenső termék előállítása

0,25 ml (2,05 mmól) 3-klór-benzil-amin és 0,47 ml (2,1 mmól) di-terc-butil-dikarbonát 10 ml THF-fel készült oldatát szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítve és a maradékot kromatográfias művelettel tisztítva (40 g szilikagél, eluens: 10 % etil-acetát/hexán) 458 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-4d). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,4 (s, 9H), 4,3 (széles d, 2H), 4,8 (széles m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (széles m, 3H).

(3-Klór-benzil)-(6-klór-pirazin-2-il)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4e) közbenső termék előállítása

458 mg (1,9 mmól) (3-klór-benzil)-karbamidsav-terc-butil-észter 20 ml DMF-fel készült oldatához 152 mg (3,79 mmól) NaH-t adunk (ásványolajjal készült 60 %-os szuszpenzió formájában). Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten mindaddig keverjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik, ezután 282 mg (1,89 mmól) 2,6-diklór-pirazint adunk hozzá. A reakcióelegyet 80°C hőmérsékleten keverjük, amíg az LC/MS vizsgálat szerint a reakció teljessé nem válik. Az elegyet ezután lehűtjük, etil-acetáthoz öntjük, majd H_2O -val és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítva (Na_2SO_4) és betöményítve 199 mg cím szerinti vegyülethez jutunk (I-4e). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,5 (s,

9H), 5,1 (s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H). MS (ES)⁺ számított: 353, talált: 354,2 (M+1).

(3-Klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter (I-4f) közbelső termék előállítása

68 mg (0,19 mmól) (3-klór-benzil)-(6-klór-pirazin-2-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter (I-4e) és 99 mg (1,15 mmól) piperazin 2 ml etanollal készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 0,1 normál NaOH oldathoz öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist H₂O-val, telített nátrium-klorid-oldattal mosva, Na₂SO₄-gyel szárítva és betöményítve 38 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-4f). ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1,4 (s, 9H), 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES)⁺ számított: 403, talált: 404,3 (M+1).

(3-Klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin (4-M) előállítása

előállítása

37,5 mg (0,09 mmól) (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észtert (I-4f) 2 ml (8 mmól), dioxánnal készült 4 normál HCl oldattal kezelünk. Az elegyhez metanolt adunk, amíg tiszta oldat nem képződik, majd az oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet ezután 1 normál HCl oldathoz öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A vízes fázist 5 normál KOH-val 14-es pH-ra állítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (Na₂SO₄), majd betöményítjük; így 23,3 mg cím szerinti vegyületet kapunk (4-M). ¹H-NMR (MeOD), δ: 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,5 (széles s, 2H), 7,3 (széles m. 6H). MS (ES)⁺ számított: 303, talált: 304,3 (M+1).

4-N példa

(3-Klór-benzil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-fumarátsó

(4-N) előállítása

1,14 g (3,74 mmól) (3-klór-benzil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazin-6'-il)-amin (4-M) 15 ml metanol és 90 ml izopropil-éter elegyével készült oldatához 434 mg (3,74 mmól) metanollal készült fumársavoldatot (7,5 ml) adunk. Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Újabb adag izopropil-éter (120 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig tovább keverjük. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítve és nagyvákuumban szárítva 1,25 g cím szerinti vegyületet kapunk (4-N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ : 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 7,3 (széles m, 6H). MS (ES^+) számított: 303, talált: 304,2 (M+1).

4-O példa

(2-Klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-hidrokloridsó

(4-O) előállítása

A 4-A példában ismertetett általános módszer szerint eljárva és kiindulási vegyületként 2-klór-benzil-amint alkalmazva az első közbenső termék előállításánál BOC-vel védett vegyülethez jutunk. A védőcsoport eltávolításánál úgy járunk el, hogy 102 mg (0,25 mmól) (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter 1 ml metanollal készült oldatához 2,5 ml (2,53 mmól) dietil-éterrel készült 1,0 normál HCl oldatot adunk. Az így nyert elegyet keverjük, majd további metanolt adunk mindaddig hozzá, amíg az oldat fel nem tisztul. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután dietil-étert adunk az elegyhez, amíg fel nem tisztul, majd 15 percig tovább keverjük. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítve, dietil-éterrel mosva és levegőn szárítva 41,8 mg cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ : 3,3 (m, 4H), 4,7 (széles s, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 303, talált: 304,4 (M+1).

4-P példa

(2,5-Difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-hidro-kloridsó (4-P) előállítása

A 4-A példában ismertetett általános módszer szerint járunk el, az első közbenső termék előállításához 2,5-difluor-benzil-amint és 1 ekvivalens DMAP-t alkalmazunk, így BOC csoporttal védett vegyülethez jutunk. A védőcsoport eltávolításánál úgy járunk el, hogy 99,6 mg (0,24 mmól) (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter 1 ml metanollal készült oldatához 3,68 ml (3,68 mmól) dietil-éterrel készült 1,0 normál HCl oldatot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. További normál HCl/dietil-éter adagot adva az elegyhez (2 ml) a keverést szobahőmérsékleten egy éjszakán át folytatjuk. Minthogy a reakció ezen időpontban még nem vált teljessé, további 2 csepp koncentrált HCl-t adunk az elegyhez, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. 20 ml dietil-éter hozzáadása után a reakcióelegyet 1 óra hosszát tovább keverjük. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, dietil-éterrel mossuk, nagyvákuumban szárítjuk, így 64 mg cím szerinti vegyületet kapunk (4-P). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ : 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H). MS (ES^+) számított: 305, talált: 306,3 (M+1).

4-Q példa

6'-[Metil-(6-metil-pirid-2-il-metil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-4g) közbenső termék előállítása

50 mg (0,17 mmól) 6'-klór-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-1a), 29,6 mg (0,22 mmól) metil-(6-metil-pirid-2-il-metil)-amin, 45 mg (0,46 mmól) nátrium-terc-butoxid, 8,4 mg (0,014 mmól) BINAP, 6,2 mg (0,006 mmól) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) 2 ml toluollal készült ele-

gyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, majd Celiten átszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítve és a maradékot preparatív TLC művelettel tisztítva (5 % metanol/metilén-klorid) 14,2 mg (I-4g) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,5 (s, 9H), 2,6 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 3,5 (m, 8H), 4,9 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H). MS (ES^+) számított: 398, talált: 399,4 (M+1).

Metil-(6-metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin (4-Q) előállítása

6'-[metil-(6-metil-pirid-2-il-metil)-amino-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-4g) vegyületről a védőcsoportot TFA-val távolítjuk el; a műveletet a 4-A példában ismertetett módszer szerint végezzük; így a cím szerinti vegyületet kapjuk (4-Q). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 4,8 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4 (m, 3H). MS (ES^+) számított: 298, talált: 299,4 (M+1).

4-R példa

6-Metil-piridin-2-karbonitril (I-4h) közbenső termék előállítása

10,9 g (100 mmól) 2-metil-piridin-1-oxidot 100 ml metilén-kloridban feloldunk, majd az oldatot MgSO_4 -gyel szárítjuk. Az oldatot leszűrjük, a szűrletet szobahőmérsékleten 16,7 ml (125 mmól) trimetil-szilil-cianidhoz adjuk. Az elegyhez 11,5 ml (125 mmól) dimetil-karbamil-klorid 25 ml metilén-kloriddal készült oldatát csepegtetjük. Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. 10 %-os K_2CO_3 oldatot adunk óvatosan a reakcióelegyhez, majd az adagolás teljessé válása után a keverést 10 percig folytatjuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 2x50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat Na_2SO_4 -gyel szárítva és nagyvákuumban szárazra betöményítve 6,64 g cím sze-

rinti vegyülethez jutunk (I-4h). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 2,6 (s, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H).

C-(6-Metil-pirid-2-il)-metil-amin (I-4i) közbelső termék előállítása

35,6 ml (35,6 mmól) LiAlH_4 THF-fel készült 1,0 mól/l koncentrációjú 0°C -ra lehűtött oldatához 2,0 g (16,9 mmól) 6-metil-piridin-2-karbonitril (I-4h) 34 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet az adagolás befejeződése után 0°C hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd a reakciót 20 ml 1 normál NaOH oldat hozzáadásával leállítjuk. Az így nyert reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük, majd Celiten átszűrjük, a szűrőt dietil-éterrel alaposan átmossuk. A szűrletet 20 ml 1 normál NaOH oldattal meghígítjuk, majd a szerves fázist elkülönítjük. A szerves fázist ezután telített nátrium-klorid-oldattal mosva, szárítva (Na_2SO_4), majd vákuumban betöményítve 1,02 g (I-4i) előállítani kívánt terméket kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 2,5 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

(6-Metil-pirid-2-il-metil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4j) közbelső termék előállítása

A 4-A példában ismertetett általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a nyers terméket. A keletkezett vegyületet 40 g szilikagélen tisztítjuk (eluens: 20 % etil-acetát/hexán), így a cím szerinti vegyülethez jutunk (I-4j). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 4,4 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,5 (m, 1H). MS (ES^+) számított: 222, talált: 223,3 ($\text{M}+1$).

(6-Klór-pirazin-2-il)-(6-metil-pirid-2-il-metil)-karbamidsav-terc-butil-észter (I-4k) közbelső termék előállítása

A 4-A példában ismertetett általános művelet szerint eljárva állítjuk elő a nyers terméket. Az így nyert nyers terméket 40 g szilikagélen tisztítva (eluens: 15 % etil-acetát/hexán) a cím szerinti vegyületet (I-4k) kapjuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ :

1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 334, talált: 335,3 (M+1).

(6-Metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-karbamid-sav-terc-butyl-észter (I-4l) közbelső termék előállítása

A 4-A példában ismertetett általános módszer szerint eljárva állítjuk elő a nyers terméket. Ezt preparatív TLC művelettel tisztítjuk (eluens: 10 % metanol/metilén-klorid + 1 % NH₄OH), így az előállítani kívánt (I-4l) vegyülethez jutunk. ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H). MS (ES⁺) számított: 384, talált: 385,4 (M+1).

(6-Metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin (I-4m) közbelső termék előállítása

196,9 mg (0,51 mmól) (6-metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinil-6'-il)-karbamidsav-terc-butyl-észter (I-4l) 2 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0,39 ml (5,12 mmól) trifluor-ecetsavat adunk. Az így nyert elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután telített NaHCO₃ oldattal meghígítjuk, majd a vizes fázis pH-ját 1 normál NaOH oldattal mintegy 10-es értékre állítjuk. A reakcióelegyet metilén-kloriddal meghígítjuk, majd a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat szárítjuk (Na₂SO₄), majd szárazra betöményítjük; így az előállítani kívánt termékhez jutunk (I-4m). MS (ES⁺) számított: 284, talált: 285,3.

(6-Metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2-']bipirazinil-6'-il)-amin-fumarátsó (4-R) előállítása

A cím szerinti vegyület előállításánál a 4-N példában ismertetett általános művelet szerint járunk el, kiindulási anyagként (6-metil-pirid-2-il-metil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amint (I-4m) alkalmazunk. ¹H-NMR (MeOD), δ:

2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 1H). MS (ES⁺) számított: 284, talált: 285,3 (M+1).

4-S példa

3-[(6-Klór-pirazin-2-il-amino)-metil]-benzonitril (I-4n) előállítása

75 mg (0,503 mmól) 2,6-diklór-pirazin, 73 mg (0,553 mmól) 3-amino-metil-benzonitril, 58 mg (0,604 mmól) nátrium-terc-butoxid, 12,5 mg (0,020 mmól) BINAP és 9,2 mg (0,010 Pd₂(dba)₃ 2 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával és nitrogéngáz bevezetése közben 10 óra hosszat forraljuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd Celittel töltött szűrőn átszűrjük. A Celit szűrőt etil-acetáttal többször átmoszuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítve nyers cím szerinti vegyülethez jutunk. A terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 5 % MeOH/diklór-metán) 37,6 mg 3-[(6-klór-pirazin-2-il-amino)-metil]-benzonitrilt kapunk (I-4n).

3-[(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-amino)-metil]-benzonitril (4-S) előállítása

37,6 mg (0,154 mmól) 3-[(6-klór-pirazin-2-il-amino)-metil]-benzonitril (I-4n), 16 mg (0,185 mmól) piperazin, 18 mg (0,185 mmól) nátrium-terc-butoxid, 3,8 mg (0,006 mmól) BINAP és 2,8 mg (0,003 mmól) Pd₂(dba)₃ 2 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával és nitrogéngáz bevezetése közben 10 óra hosszat forraljuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, és Celiten átszűrjük. A Celit szűrőt etil-acetáttal többször átmoszuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítve nyers cím szerinti vegyülethez jutunk (4-S). A terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 10 % MeOH/diklór-metán + 1 % NH₄OH) 10 mg cím szerinti vegyületet kapunk (4-S). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H),

4,52 (s, 2H), 3,40 (t, 4H), 2,80 (t, 4H). MS (ES⁺) számított: 294,1, talált: 295,3 (M+1).

4-T példa

Indán-1-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-4o) közbenső termék előállítása

100 mg (0,33 mmól) 6'-klór-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-1a), 49 mg (0,37 mmól) (S)-1-amino-indán, 57 mg (0,46 mmól) nátrium-terc-butoxid, 21 mg (0,023 mmól) Pd₂(dba)₃ és 29 mg (0,073 mmól) Amphos 2 ml vízmentes toluollal készült elegyét nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd szilikagélen átszűrjük (eluens: EtOAc/hexán 9:1). A szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot preparatív TLC művelettel tisztítva (EtOAc/hexán 6:1) 26 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-4o) (hozam: 20 %). MS (ES⁺) számított: 395,2, talált: 396,2 (M+1).

Indán-1-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-hidroklorid (4-T) előállítása

26 mg (0,066 mmól) indán-1-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-4a) HCl-lel előállított (1,4-dioxánnal készült 4 mól/l koncentrációjú, 1,0 ml, 4 mmól) oldatát 23°C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az elegyhez dietil-étert adva, csapadék válik le. A keletkezett szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, a szilárd anyagot metanolban feloldjuk, vákuumban végzett betöményítés után 10 mg cím szerinti vegyületet kapunk (4-T) (hozam: 41 %). MS (ES⁺) számított: 295,2, talált: 296,2 (M+1).

5. példa

Az 5. példa szemlélteti a W helyében acetil-amino-csoportot tartalmazó vegyületek előállítását.

N-(6-Klór-pirazin-2-il)-acetamid (I-5a) közbenső termék előállítása

50 mg (0,38 mmól) 6-klór-pirazin-2-il-amin 1,9 ml ecetsavval készült oldathoz 0,04 ml (0,42 mmól) ecetsavanhidridet adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 30 ml telített NaHCO₃ oldathoz öntjük és kétszer 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd szárazra betöményítjük; így 58,6 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-5a). ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 9,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (széles s, 1H), 2,24 (s, 3H). MS (ES⁺) számított: 171,1, talált: 172,0 (M+1).

6'-Acetil-amino-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-5b) közbenső termék előállítása

58,6 mg (0,34 mmól) N-(6-klór-pirazin-2-il)-acetamid (I-5a) és 636 mg (3,42 mmól) piperazin-1-karbonsav-terc-butil-észter 2 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 24 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet 40 ml etil-acetáttal meghígítjuk, 3x35 ml 0,1 normál HCl oldattal, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (Na₂SO₄), szűrjük, majd szárazra betöményítjük. A nyers maradékot preparatív TLC művelettel tisztítva (eluens: etil-acetát) 36,9 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-5b). ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 8,75 (széles s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (széles s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS (ES⁺) számított: 321,1, talált: 322,3 (M+1).

6'-[Acetil-(3-klór-benzil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-5c) közbenső termék előállítása

36,9 mg (0,11 mmól) 6'-acetil-amino-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butil-észter (I-5b) és 15,8 μl (0,12 mmól) 1-bróm-metil-3-klór-benzol 1,1 ml DMF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten 5 mg (0,13 mmól) NaH-t adunk (ásványolajjal készült 60 %-os szuszpenzió formájában). A reakció-

elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd 10 ml H₂O-hoz öntjük és 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 3x10 ml H₂O-val, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd szárazra betöményítjük. Az így keletkezett nyers terméket preparatív TLC művelettel tisztítva (50 % etil-acetát/dietil-éter + 1 % NH₄OH) 27,4 mg cím szerinti vegyületet kapunk (I-5c). ¹H-NMR (CD₃OD), δ: 8,07 (s, 1H), 7,85 (széles s, 1H), 7,33-7,16 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,57-3,42 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS (ES⁺) számított: 445,2, talált: 446,2 (M+1).

N-(3-Klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid

(5-A) előállítása

27,1 mg (0,06 mmól) 6'-[acetyl-(3-klór-benzil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-karbonsav-terc-butyl-észter (I-5c) 1 ml metilén-kloriddal készült oldatához 1 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet mindaddig szobahőmérsékleten keverjük, amíg a reakció teljessé nem válik. Az elegyet ezután 20 ml telített NaHCO₃ oldathoz öntjük és 2x15 ml metilén-kloriddal extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-gyel szárítjuk, szűrjük, majd szárazra betöményítjük; így 26,2 mg cím szerinti vegyületet kapunk (5-A).

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 7,95 (s, 1H), 7,74 (széles s, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 3,57-3,52 (m, 4H), 3,00-2,96 (m, 4H), 2,26 (széles s, 1H), 2,13 (s, 3H). MS (ES⁺) számított: 345,1, talált: 346,2 (M+1).

6. példa

A 6. példa szemlélteti az (S)-2-[(1-[[3-(4-klór-fenil)-propil]-karbamoi]-ciklopentil)-metil]-4-metoxi-butánsav (NEPi vegyület) előállítását; e vegyületet a találmány szerinti vegyületekkel kombinálva női szexuális diszfunkció kezelésére adjuk.

1-[2-(*terc*-Butoxi-karbonil)-4-metoxi-butil]-ciklopentánkarbonsav (I-6a)

közbenső termék előállítása

Lítium-diizopropil-amid 52 ml hexánnal és 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához (130 ml) -78°C hőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése és keverés közben 12 g (49,5 mmól) 3-(1-karboxi-ciklopentil)-propánsav-*terc*-butil-észter (lásd az EP274234B1 számú szabadalmi leírás 35. példáját) 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk. 1 óra eltelte után -78°C hőmérsékleten 2-bróm-etil-metil-éter 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk az elegyhez. Ezután a reakcióelegyet egy éjszaka alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 100 ml vízzel meghígítjuk, 2 normál HCl oldattal 1-es pH-ra savanyítjuk, majd 2x150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, így nyers savszármazékhoz jutunk, amit szilikagélen kromatografálunk (eluens: növekvő arányú metanol/diklór-metán, tiszta diklór-metán $\rightarrow$ 1:50 arányú elegy), így 7,7 g (25,6 mmól) olajat kapunk (hozam: 52 %). $R_f = 0,3$, metanol/diklór-metán 1:20. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H). LRMS m/z : 299 (M-H^+).

1-[(2*S*)-2-(*terc*-Butoxi-karbonil)-4-metoxi-butil]-ciklopentánkarbonsav (I-6b)

közbenső termék előállítása

Az I-6a közbenső terméket és (+) peszeudo-efedrint hexánból kilencszer átkristályosítva fehér színű kristályos szilárd anyaghoz jutunk. Ezen söt etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 0,5 normál sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük; így (S)-savat kapunk halvány-sárga színű olaj formájában 31 %-os hozammal. Az enantiomer felesleg $> 90\%$ ee a (+)-pszeudo-efedrinsó NMR vizsgálata (δ 3,3 csúcs) szerint, $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, CDCl₃), δ : 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,9 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H). $[\alpha]_D = 5,2$ (EtOH, c = 1,2).

(2S)-2-([1-([3-(4-klór-fenil-propil)-amino]-karbonil)-ciklopentil-metil]-4-metoxi-butánsav-terc-butil-észter (I-6c) közbenső termék előállítása

73,9 g (0,45 mól) 1,1'-karbonil-diimidazol 339 ml azeotróposan szárított izopropil-acetáttal készült oldatához keverés közben 60°C hőmérsékleten nitrogéngáz atmoszférában 1,5 óra alatt az (I-6b) közbenső termék izopropil-acetáttal készült oldatát adagoljuk. Az adagoláshoz alkalmazott vezetéket ezután 50 ml vízmentes izopropil-acetáttal átmoszuk. Az így nyert oldatot 60°C hőmérsékleten további 4,5 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, amikor is 15 óra hosszat tovább keverjük. Az így nyert oldathoz 46,1 (0,46 mól) trietil-amint, ezután 94,3 g (0,46 mól) 3-(4-klór-fenil)-propil-amin-hidrokloridot [J. Med. Chem. 39, 4942-51 (1996)] adunk. A keletkezett elegyet 7 óra hosszat 60°C hőmérsékleten hőkezeljük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Keverés közben a reakcióelegyhez 100 ml ionmentesített vizet, majd 190 ml 5 normál vizes HCl oldatot adunk, amíg a vizes fázis pH-ja 2 és 3 között nem lesz. A vizes fázist elkülönítjük, a szerves fázist 50 ml 0,5 mól/l koncentrációjú vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist elkülönítjük, a szerves fázist 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A vizes fázist ezután elkülönítve, a szerves fázist vákuumdesztillációval betöményítve 200,3 g (443 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 98 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 1,45 (s, 9H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 6H), 1,74-2,11 (m, 7H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 5,75-5,85 (széles m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).

LRMS (ES pozitív) m/z: 452 (M+H)⁺ (³⁵Cl).

(2S)-2-[[1-({[3-(4-Klór-fenil)-propil]-amino}-karbonil)-ciklopentil]-metil]-4-metoxi-butánsav és e vegyület nátriumsójának (6-A) előállítása

9,6 g (21,1 mmól) (I-6c) közbenső termék 52 ml diklór-metánnal készült oldatához 16,3 ml (212 mmól) trifluor-ecetsavat adunk, majd az így nyert oldatot szobahőmérsékleten nitrogéngáz atmoszférában 3,75 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez ezután 95 ml 10 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk keverés közben, amíg a vizes fázis pH-ja 2 és 3 között nem lesz. A fázisokat ezután elkülönítjük, a szerves fázist 2x10 ml 10 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük, majd 80 ml telített nátrium-klorid-oldatot és 40 ml 2-butanont adunk hozzá. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist ismét 2x50 ml 2-butanonnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat atmoszféra nyomáson azeotrópos desztillációval 70 ml térfogatra betöményítjük, ekkor kristályosodás indul el, az elegyet ezután 70 ml 2-butanonnal meghígítjuk. A keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük, 65 óra hosszat vákuumban 50°C hőmérsékleten szárítjuk, így a cím szerinti vegyület nyers nátriumsóját kapjuk fehér színű szilárd anyag formájában (5,76 g); az így nyert anyagot átkristályosítással az alábbiak szerint tisztítjuk. A keletkezett nyers termékhez 87 ml etil-acetátot és 13 ml etanolt adunk, a még megmaradt oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk. Az etanolt ezután atmoszféra nyomáson azeotrópos desztillációval eltávolítjuk (110 ml oldószert ledesztillálva), a maradékhoz 145 ml etil-acetátot adunk, amikor is kristályosodás indul el. A keletkezett kristályos terméket ezután vákuumban szűréssel elkülönítve a cím szerinti vegyület tiszta nátriumsóját kapjuk fehér színű kristályos szilárd anyag formájában (4,51 g, 10,8 mmól, 51 %). Op.: 214-215°C (etil-acetát). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 1,26-1,58 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 3H), 2,57 (t,

2H), 3,03 (q, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 9,16 (széles t, 1H). LRMS (ES negatív): 789 (2M-H)⁻ (³⁵Cl), 394 (M-H)⁻ (³⁵Cl).

Analitikai célokra a cím szerinti vegyületet (azaz a szabad savat) oly módon különítjük el, hogy a nátriumsót vízben feloldjuk, az oldatot 5 normál sósavoldattal megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az oldószert oly módon távolítjuk el, hogy a minta fölött nitrogéngázt áramoltatunk át, így a cím szerinti vegyülethez jutunk. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 1,22-1,80 (m, 11H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,93-2,27 (m, 1H), 2,53 (t, 2H), 3,03 (q, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,51 (t, 1H). LRMS (ES negatív): 789 (2M-H)⁻ (³⁵Cl), 394 (M-H)⁻ (³⁵Cl). HPLC (oszlop: ChiralPak AS (25x0,46 cm); mobil fázis: hexán/IPA/ecetsav 95:5:0,5 térfogat/térfogat/térfogat); áramlási sebesség: 1,0 ml/perc; szobahőmérséklet; a beinjektált minta térfogata 20 μl; detektálás: UV[®] 220 nm; a minta koncentrációja: 1,0 mg/ml, ami mobilfázissal készült; retenciós idő: a kisebb arányban jelenlévő enantiomernél: 11,4 perc (5,7 %), a nagyobb arányban jelenlévő enantiomernél: 14,3 perc (94,3 %).

Monohidrát előállítás a 6-A jelzésű vegyület nátriumsójából

200 mg 6-A jelzésű nátriumsóhoz 1 ml 3,9 % víz/izopropanol oldatot adunk, az így nyert szuszpenziót 12 napig keverjük, majd a szilárd anyagot ezután szűréssel elkülönítjük. Az így nyert termék PXRD mintázatát az 5. táblázat szemlélteti.

5. Táblázat

szög 2-Theta °	inten- zítás %	szög 2-Theta °	inten- zítás %	szög 2-Theta °	inten- zítás %	szög 2-Theta °	inten- zítás %
3.552	30.8	17.708	13.5	22.881	35	30.672	15
7.154	8	17.93	29	23.141	23.2	30.952	17.5
9.526	3.1	18.313	12	23.478	15.1	31.437	15.7
10.359	15.7	18.545	23.9	24.088	13.9	31.788	13.9
10.608	14.3	18.811	14	24.313	12.6	32.114	24.6
11.03	5	19.7	34.2	24.588	22.7	32.998	13.3
12.369	3.7	19.978	100	25.013	25.8	33.375	18.8
12.939	13.2	20.273	90.6	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.266	14.4
13.835	14.2	20.829	29.4	27.107	18.2	35.705	15.7
14.345	37.9	20.926	28.4	27.395	30.6	35.989	14.1
14.887	16	21.443	52.7	27.869	19.2	36.514	16.7
15.16	16.8	21.611	41.6	28.716	21	38.151	14.6
16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.925	17
16.813	6.9	22.174	24.3	28.989	27.2	39.091	19
17.203	22.1	22.472	47.1	30.232	13.4	39.961	13
17.408	32.7						

Pásztázó differenciál kalorimetriás (DSC) vizsgálatot végzünk Perkin-Elmer DSC-7 típusú készülékkel, ami automata mintacserélővel van felszerelve. Mintegy 3 mg mintát mérünk le pontosan 50 µl térfogatú alumínium serpenyőbe, majd perforált tetővel lezárjuk. A mintákat 20°C/perc sebességgel felmelegítjük 40°C és 300°C között, közben nitrogéngáz átáramoltatást végezve. Dehidratáció következik be 50°C-nál és 150°C-nál; az anyag nagy része 212°C és 225°C között megolvad. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a minta szennyezettsége miatt az olvadáspont ezen határokon kívül is lehet.

Vízmentes só

A 6-A jelzésű vegyület nátriumsója a 6. táblázatban feltüntetett PXRD mintázatot mutatja.

6. Táblázat

szög 2-Theta °	intenzitás %	szög 2-Theta °	intenzitás %	szög 2-Theta °	intenzitás %	szög 2-Theta °	intenzitás %
5.463	12.2	17.714	95.6	22.735	30	28.926	23.8
6.654	100	18.083	31.7	23.36	56.5	29.802	23.5
7.546	66	18.64	28.8	24.126	31.9	30.454	30.7
9.336	31.3	18.902	82.4	24.388	45.2	30.885	29.2
10.953	9.7	19.696	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.9	20.406	33.9	25.298	26.7	32.66	16.8
12.56	10.9	20.502	31.8	25.579	20.4	34.027	23.1
13.287	22.9	20.683	45.4	26.718	17.6	34.494	17.6
15.125	33.6	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	92.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.403	17.2	21.898	66.2	27.737	20.2	38.704	21.2
17.024	62.2	22.274	36.6	28.56	27.1	39.961	18.7

Biológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek gyakorlati alkalmazhatóságát legalább egy alábbi biológiai vizsgálattal ellenőriztük.

5-HT_{2c} kötővizsgálat

A találmány szerinti vegyületeknek a szerotonin 5-HT_{2c} kötőhellyel szemben mutatott affinitását kompetíciós (versenyeztetési) kötési módszerrel határozzuk meg Swiss 3T3 egér sejtekben (szállító: American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA), ahol ezen sejtek 3H-5-HT-vel szemben humán 5HT_{2c} receptorral vannak transzfektálva. A vizsgálatot Roth és munkatársai módszere szerint végezzük [J. of. Pharm. and Exp. Therap., 260(3), 1362-1365 (1992)]. A sejteket magas glükóztartalmú DMEM közegben szaporítjuk, majd elkülönítjük, az elkülönített sejteket homogenizáljuk, centrifugáljuk, majd 50 mmól/l koncentrációjú Tris-HCl oldatban újra szuszpendáljuk. A szuszpenziót 37°C hőmérsékleten

15 percig inkubáljuk, centrifugáljuk, majd vizsgálati pufferban újra szuszpendáljuk (100 térfogat/g); a vizsgálati puffer összetétele: 50 mmól/l Tris-HCl, 4 mmól/l CaCl_2 , 0,1 % aszkorbinsav és 100 $\mu\text{mol/l}$ pargilin, pH = 7,7). A vizsgálati csövekbe 25 μl 10 nmól/l ^3H -5-HT-t (1 nmól/l végső koncentráció) és 25 μl vivőanyagot (vizsgálati puffer), vakot (10 $\mu\text{mol/l}$ mianserin) vagy vizsgálati vegyületet (a végső koncentráció 10-szeresét) adunk. 200 μl szövet homogenizátumot adunk minden egyes kémcsőbe, Vortex készülékkel keverést, majd 37°C hőmérsékleten 30 percig inkubálást végzünk. A mintákat ezután vákuumban gyorsan leszűrjük, ehhez SkatronTM sejt elkülönítő berendezést használva, szállító: Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA), a művelethez GF/B szűrőket használunk, amelyeket előzőleg 0,5 % polietilén-iminben (PEI) áztatunk és 2x5 ml hideg 50 mól/l koncentrációjú Tris-HCl oldattal átmosunk. A szűrőlapokat ezután eltávolítjuk, Wallac Betaplate számlálóberendezéssel számlálást végzünk (a készülék szállítója: PerkinElmer Life Sciences, Gaithersburg, MD). A találmány szerinti vegyületek esetében a specifikus kötés %-os gátlását meghatározzuk, ebből kiszámítjuk a K_i értéket vagy extrapolálással megállapítjuk a vizsgált vegyület azon koncentrációját, ami szükséges ahhoz, hogy az összes specifikus kötés felének kialakulását a vegyület gátolja.

A találmány szerinti vegyületek K_i értéke az 5-HT_{2c} kötés esetében mintegy 0,1 nmól/l és 586,5 nmól/l között van (1. példa-AW).

5-HT_{2A} kötés vizsgálata

A találmány szerinti vegyületeknek a szerotonin 5-HT_{2A} kötési hellyel szemben mutatott affinitását NIH 3T3 egérsejteken vizsgáljuk versenyeztető kötéssel, ahol az egérsejtek patkány 5-HT_{2A} receptorral vannak transzfektálva 1251-DOI-t alkalmazva. A műveletet Leonhardt és munkatársai szerint végezzük [Molecular Pharmacology, 42, 328-335 (1992)]. Fagyasztott sejtpasztát 50

mmól/l Tris-HCl pufferoldatban ($\text{pH} = 7,4$) homogenizálunk, a pufferoldat 2 mmól/l MgCl_2 -t tartalmaz; a homogenizálást PolytronTM készülékkel végezzük, majd ezután 45000 x g-vel 10 percig centrifugálást végzünk. Az így elkülönített sejteket friss, jéghideg 50 mmól/l koncentrációjú Tris-HCl pufferoldatban újra szuszpendáljuk ($\text{pH} = 7,4$, a pufferoldat 2 mmól/l MgCl_2 -t tartalmaz) a szuszpendáláshoz PolytronTM készüléket használunk, majd ismét 45000 x g-vel 10 percig centrifugálást végzünk. Az elkülönített sejteket 50 mmól/l Tris-HCl pufferoldatban újra szuszpendáljuk ($\text{pH} = 7,4$, a pufferoldat 2 mmól/l MgCl_2 -t tartalmaz, 5 mg/ml koncentrációnál). 96 lyukú lemezek lyukaiba 25 μl 0,7 nmól/l 1251-DOI-t töltünk (végkoncentrációja: 70 pmól/l), ehhez 25 μl vivőanyagot (vizsgálati puffer), vak oldatot (10 $\mu\text{mol/l}$ cinanszerin) vagy a vizsgálati vegyület oldatát (a végtérfogat 10-szerese) adjuk. 200 μl szövet homogenizátumot adunk minden egyes lyukba, majd rázóberendezésen 37°C hőmérsékleten 15 percig inkubálást végzünk. A mintákat ezután gyorsan vákuumban leszűrjük, ezt SkatronTM sejtelkülönítő berendezéssel végezzük, GF/B szűrőket alkalmazva, ahol a szűrőket előzetesen 0,5 %-os poletiléniminben (PEI) áztatjuk és 2x5 ml hideg 50 mmól/l koncentrációjú Tris-HCl oldattal mossuk. A szűrőlapokat ezután eltávolítjuk, szárítjuk, majd Wallac Betaplate számlálóberendezéssel megszámloljuk. A specifikus kötés gátlásának százalékát, valamint a vizsgált vegyület log-koncentrációját ábrázolva koncentráció-válaszgörbét készítenek, ebből megállapítjuk minden egyes vegyületre vonatkozóan az IC_{50} értéket, valamint a K_i értékét, ez utóbbit a Cheng-Prusof egyenlet alapján számítjuk ki ($K_i = \text{IC}_{50}/(1+(L/K_d))$), ahol L jelentése a kötésvizsgálathoz alkalmazott radioligandum koncentrációja, a K_D meghatározását pedig előzetesen a radioligandummal végzett telítési vizsgálatok alapján végezzük.

A példákban bemutatott vegyületek K_i értéke az 5-HT_{2A} kötés vonatkozásában 0,5 nmól/l és 1,0 μ mól/l között van (4-R példa). Az 1-AE, 1-AF, 1-AI és 1-AH példák szerinti vegyületek vonatkozásában nem állapítottunk meg 5-HT_{2A} kötési adatokat.

Funkcionális vizsgálat

r-5HT_{2C}, r-5HT_{2A}, h-5HT_{2C} vagy h-5HT_{2A} receptorokat expresszáló svájci 3T3 sejteket viszünk fel 12500 sejt/lyuk sűrűségben egy 384 lyukú fekete/átlátszó kollagénnel bevont lemezre. 48 óra eltelte után a sejtekre kalciumra érzékeny festéket, Fluo 4-AM-et viszünk fel (4 μ mól/l, DMSO-ban feloldva, ahol ez utóbbi pluronsvat is tartalmaz), a vizsgálatot szérummentes DMEM közegben végezzük 2,5 mmól/l koncentrációjú probenicid jelenlétében; az elegyet 37°C hőmérsékleten CO₂ atmoszférájú inkubátorban tartjuk 75 percig. A nem-beépült festéket puffer tartalmú sóoldattal háromszor mosva távolítjuk el (a sóoldat 2,5 mmól/l probenicidet tartalmaz, a mosást Skatron™ sejtmosó készülékkel végezzük; végső térfogat: 30 μ l).

A lemezeket fluorometriás lemezleolvasó készülékre visszük (FLIPR 384 típusú, szállító: Molecular Devices Corporation), egyenként végezzük a méréseket; a fluoreszcenciás leolvasások 2 másodpercenként történnek 85 másodpercig. A 20 másodpercig végzett alapvonal leolvasás után a vizsgálati vegyületeket egyidejűleg adjuk hozzá a 384 lyukhoz. A koncentráció-válaszgörbéket Graphpad Prism™ készülékkel készítjük el (szállító: GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) az agonista hatást a 10 μ mól/l 5-HT-re (100 %-nak tekintve) adott válasz százaléka formájában fejezzük ki. Az antagonist hatást (funkcionális K_i) az 5-HT-re (10 nmól/l 5-HT_{2C} és 50 nmól/l 5-HT_{2A}) adott válasznak a vizsgálati vegyület által való gátlása alapján állapítjuk meg, az értékeléshez a Cheng Prusoff-féle egyenletet alkalmazva.

A példákban bemutatott vegyületeknél kapott funkcionális adatokat (5-HT_{2C}-t expresszáló NIH 3T3 sejteket alkalmazva) az alábbiakban foglaljuk össze.

Az 1-A - 1-D, 1-G - 1-J, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-AC, 1-AD, 1-AG, 1-AI, 1-AK, 1-AM - 1-AR, 1-AU - 1-CJ, 2-A, 3-A - 3-S, 4-A, 4-B, 4-E - 4-T, valamint 5-A példák vegyületeinél az EC₅₀ értéke 0,1 µmól/l vagy ennél kisebb.

Az 1-E, 1-F, 1-K, 1-Q, 1-S, 1-X, 1-AB, 1-AJ és 1-AL példák vegyületeinél az EC₅₀ értéke 1,0 µmól/liternél nagyobb.

Az 1-N, 1-R, 1-U, 1-W, 1-Z, 1-AA, 1-AE, 1-AF, 1-AH, 1-AL, 1-AO, 1-AS, 1-AT, 4-C és 4-D példák szerinti vegyületek antagonistaként viselkednek.

Az 1-V példa szerinti vegyület nem mutatott hatást 10 µmól/liternél.

Spontán táplálékfelvétel

30 perccel a sötét ciklus kezdete előtt Wista patkányoknak orálisan vagy szubkután úton vizsgálati vegyületet adunk be 30 %-os β-ciklodextrin vivőanyagban. A táplálékfelvételt komputerezált rendszerrel ellenőriztük, ami követi az egyes állatoknál a táplálékfelvételt. A vizsgálati vegyület beadása után legalább 16 óra hosszat ellenőrizzük a táplálékfelvételt.

Szexuális diszfunkció

A) példa - MED kezelése

(I) általános képlet alá tartozó reprezentatív találmány szerinti vegyülettel növelhető volt az azeszméletnél lévő hím patkányoknál a penis üreg nyomása (ICP).

Vizsgálati vegyület: 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (I-K példa).

ICP vizsgálat: Az üregen belüli nyomást (ICP) az öntudatnál lévő patkányoknál telemetrikus módszerrel mérjük. A corpus cavernosumba sebészeti úton katétert helyezünk be. A katéter végét olyan műszerhez kapcsoljuk, amely érzékeli, fel-

dolgozza és digitálisan továbbítja az állat belsejéből nyert információt. Az implantátumból érkező radiofrekvenciás jeleket a készülék digitális impulzusáramlássá alakítja át, amit adatgyűjtő rendszer olvas le. A PC alapú rendszer az állatból telemetriás úton gyűjt adatokat.

Sebészeti beavatkozás: Általános érzéstelenítést végzünk 5 % Isoflurane[®]-t tartalmazó vivőgázzal, ami 0,5 l/perc oxigént és 1 l/perc nitrogén-oxidot szállít a narkózis beindítására; így a narkózis beálta után az izoflurán tartalmat 2 %-ra csökkentjük a narkózis fenntartására. A narkózis elindítására 5 mg/kg Carprofent (Rimadly[®], állatgyógyászati injekció, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) adunk szubkután úton (s.c.), majd hasonló adagot adunk az állatnak a sebészeti beavatkozás napjának estéjén, valamint a következő reggel a fájdalomérzet minimalisra csökkentése érdekében.

Észlelő beültetése az üreges szervbe: A hasi bőrt és a penis körüli bőrfelületet, valamint a ventrális scrotumot leborotváltjuk. A leborotvált felületet megtisztítjuk és fertőtlenítjük. A patkányt hanyatt fekvé a hátára helyezzük el. A penis külső bázisáról kiindulva középvonalú bemetszést végzünk, ami a farok felé halad mintegy 2 cm hosszúságban. A penis belső szerkezetét hozzáférhetővé tesszük és megkeressük a corpus cavernosumot. A középvonalban hasi bemetszést végzünk mintegy 4 cm hosszúságban, így a hasi üreget hozzáférhetővé tesszük. A farokvégi bemetszésen keresztül a hasfalat megfelelő funkciós kanüllel átszúrjuk, ügyelve arra, hogy a belső szerveket ne sértsük meg. Az implantátumot a hasüregbe elhelyezzük, a katétert a farok irányában helyezzük, a katéter hegyét az előre elhelyezett kanülön keresztül vezetjük ki. TA11PA-C40 típusú implantátumot használunk 8 mm-es katéterrel, 3 mm-es módosított hegygel (Data Sciences International Inc.). Az implantátumot a hasüreg falához rögzítjük nem abszorbeálódó varrat segítségével és a hasi bevágást részben lezárjuk. A penis hegyét a

fej irányában helyezzük el, a farok irányú bemetszést összehúzzuk, a sebészeti beavatkozás területét optimalizálva. Óvatosan a penis belső szerkezetéből mintegy 10 mm-es méretű részt elkülönítünk a környező szövetből. A corpus spongiosumot óvatosan az egyik oldalra helyezve a corpus cavernosumot hozzáférhetővé tesszük. A corpus cavernosum hozzáféréseinek biztosítására módosított tűs katéterrel a burkot átszúrjuk. A katéter hegyét az előre behelyezett katéterbe toljuk, amíg teljesen bent nincs. Óvatosan eltávolítjuk a segédkatétert, majd a bemetszés helyére megfelelő ragasztó szalagot helyezünk el. Ellenőrizzük nem maradtak-e szabad nyílások. A farok irányú bemetszésnél lezárjuk a bőr alatti zsírréteget, majd azt megfelelő abszorbeálódó varrattal lezárjuk. Mintegy 5 ml felmelegített nátrium-klorid-oldatot vezetünk be a hasi bemetszésen keresztül és lezárjuk a középvonal bevágást. Megfelelő abszorbeálódó varrattal a bőr bemetszést lezárjuk.

Műtétet követő ellátás: A műtétet követően legalább 7 napig ellenőrizzük a felvett táplálék és víz mennyiségét és naponta mérjük a testtömeget, majd ezen vizsgálatokat hetente 2-3 alkalommal megismételjük. A műtétet követő első három napon Lectade[®]-t (Pfizer Animal Health) adunk az állatok ivóvizéhez. A patkányokat egyesével helyezzük el ketrecekbe, majd a műtétet követő öt nap alatt váltakozó fény/sötét körülmények között tartjuk az állatokat. Két nappal a műtétet követően az állatorvos igazolja az állatok megfelelő állapotát. A műtétet követő 7. napon kezdjük el a kísérleteket.

Kísérleti körülmények: A kísérletet váltakozóan világos/sötét térben végezzük. A kísérlet napján a patkányt rögzítő lapra helyezzük el (Physio Tel[®] RPC-1 modell, Data Sciences International Inc.), majd az állatot mintegy 1 óra hosszat hagyjuk akklimatizálódni. A patkány számára a táplálékot és vizet szabadon hozzáférhetővé tesszük. Az intracavernosális nyomás alapértékét (ICP) mintegy 5 percre fel-

vesszük. Az adatokat floppy lemezen keresztül Excel lemezre visszük fel. A vizsgálati vegyületet a patkánynak szubkután vagy a nyaki vénán keresztül katéterrel (JVC) adjuk be. Amennyiben JVC-t használunk, úgy ezen keresztül steril nátrium-klorid-oldatot vezetünk be, majd nátrium-klorid/glükóz záróoldattal zárjuk. A vizsgálati vegyület beadása és az ICP mérése közötti idő függ a beadott vizsgálati vegyülettől. A szubkután beadott injekció után tartott 30-60 perces szünet kedvező lehet. A vizsgálati vegyületet 50 %-os β -ciklodextrin/nátrium-klorid-oldatban oldjuk fel. A vizsgálati vegyületek dózisa 5-10 mg/kg, amit szubkután (s.c.) adunk be. Pozitív kontrollként apomorfin-hidroklorid-hemihidrátot (Sigma A-4393) alkalmazunk 60 μ g/kg s.c. dózisban, minthogy e vegyület erekciót fokozó tulajdonságokat mutat. Az ICP értékeket 15 percig jegyezzük fel, az injekció beadását követő 30 perc eltelte után, azaz 30-35 perc után, majd 2x15 percig tartó periódusban a méréseket megismételjük, amikor is a méréseket az injekció beadását követő 60 perc és 120 perc eltelte után kezdjük. Az ICP értékeket 15 percig mérjük. A mérési helyről érkező jeleket Data Exchange Matrix[®]-on keresztül vezetjük a softwerhez (Dataquest ART[®] akvizíciós rendszer, Data Sciences International Inc.). Az adatokat floppy lemezen keresztül Excel lemezre visszük fel analízis céljából.

Az 1. táblázat szemlélteti az (I) általános képletű vegyületekkel nyert ICP adatokat. A 7. táblázat alátámasztja, hogy a 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiarzinil (I-7 képletű vegyület) erekciót fokozó hatást fejt ki eszméletlen lévő patkányoknál. Ez a vegyület számottevően fokozza az erektogén események számát 15 perces vizsgálati szakaszon belül, amennyiben a vegyületből 5 mg/kg-ot adunk be s.c. úton. Az erektogén események számában nem mutatkozott változás a kezelést követő 120 perc alatt.

7. T á b l á z a t

erektogén események száma/60 perc	1,5 ± 0,3
erektogén események száma/120 perc	1,3 ± 0,5

B) példa - (I) általános képletű vegyületek és PDE5i kombinációja MED kezelésre

(I) általános képletű vegyület és egy PDE5 inhibitor kombinációjának a penis intracavernosális nyomásra (ICP) kifejtett hatását anesztetizált nyúl erekciós modellnél ellenőrizzük az alábbi módszerrel.

Kísérleti módszer:

Mintegy 2,5 kg testtömegű hím New Zealand fajtájú nyulakat előzetesen Medetomidin (Domitor®) 0,5 ml/kg intramuszkulárisan (i.m.) beadott dózisával, valamint ketamin (Vetalar®) 0,25 ml/kg i.m. adagjával kezelünk, miközben az oxigénfelvételt az arcra helyezett kosárból biztosítjuk. A nyulakon tracheotómiát végzünk Portex™ endotracheális 3 ID csővel (belső átmérő), a csövet ventilátorral kötjük össze, a ventilálást 30-40 levegővétel/perc sebességre állítjuk be, ahol mintegy 18-20 ml térfogatot vezetünk be, maximálisan 100 Pa nyomással. Az érzéstelenítést ezután Isoflurane®-ra állítjuk át, majd a ventilálást 2 l/perc O₂ bevezetésével folytatjuk. A jobboldali fül szélső vénájába 23G vagy 24G katétert vezetünk, ezen keresztül tejsav tartalmú Ringer oldatot juttatunk be 0,5 ml/perc sebességgel. A sebészeti beavatkozás alatt az állatot 3 %-os izoflurán hatása alatt tartjuk, majd az anesztetizálás fenntartása érdekében az izoflurán koncentrációt 2 %-ra csökkentjük. A baloldali nyaki vénát feltárjuk, majd ebbe PVC katétert (17 méretű 17G) vezetünk, ezen keresztül adjuk a gyógyszereket és a vizsgálati vegyületeket.

A nyúl baloldali lágyék területét leborotváljuk, a csípő mentén mintegy 5 cm hosszúságú függőleges bemetszést végzünk. A femorális vénát és artériát hoz-

záférhetővé tesszük, ezekbe PVC katétert (17G) helyezünk a gyógyszerek és ve-
gyületek beadására. A kanül bevezetését megismételjük a femorális artériában, a
katétert 10 cm-es mélységben vezetjük be, így biztosítva, hogy a katéter elérje a
hasi aortát. Ezen artériás katétert Gould rendszerrel kapcsoljuk össze a vérnyo-
más mérésére. Az artériás katéteren keresztül mintákat veszünk le a vérgáz vizs-
gálatára is. Mérjük a szisztolés és diasztolés nyomást, majd az átlagos artéria
nyomást, amit az alábbi egyenlet alapján számítunk ki: $(\text{diasztolés} \times 2 + \text{sziszto-}$
 $\text{lés}) + 3$. A szívverés sebességét pulzus oximéterrel és Po-ne-mah data software
rendszerrel (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)
mérjük.

A hasi üregbe ventrális középvonalú bemetszést végzünk, a bemetszés
mintegy 5 cm hosszúságú közvetlenül a szeméremcsont felett. A zsírt és izom-
szövetet eltávolítva szabaddá tesszük a gyomor alatti ideget, ami a testüregben
halad lefele. A szeméremcsont-falhoz közeli hajlatot kell követni annak érdeké-
ben, hogy elkerüljük a femorális véna és artéria sérülését, ami a szeméremcsont
felett helyezkedik. Az ülőideg és medenceideg mélyebben található és a nyúl hát-
só oldalának további bemetszésével lokalizálhatók. Amikor az ülőideget megta-
láljuk, a medenceideg már könnyen lokalizálható. Az ülőideg kifejezés nincs
pontosan definiálva; az anatómia könyvekben az idegek nincsenek részletesen
azonosítva. Azonban ezen idegnek a stimulálása fokozza az intracavernosális
nyomást és a cavernosális véráramot, továbbá ingerli a medence régió idegháló-
zatát. A medence ideget megszabadítjuk az ezt körbevevő szövegtől, majd az
ideg köré Harvard-féle dipoláros stimuláló elektródát helyezünk el. Az ideget kis-
mértékben felelmeljük, hogy bizonyos feszültséget biztosítunk, majd az elektródát
a kívánt helyzetben rögzítjük. Az ideg és az elektróda köré mintegy 1 ml könnyű
paraffin olajat helyezünk el. Ez védő réteggént szolgál az ideg mellett és

megkádályozza, hogy az elektróda vérrel szennyeződjön. Az elektródát Grass S88 stimulátorral kapcsoljuk össze. A medenceideg stimulálása az alábbi paraméterek szerint történik: -5V, pulzálás szélessége 0,5 ms, a stimulus időtartama 20 másodperc, 16 Hz frekvenciával. Reprodukálható válaszokat kapunk, amennyiben az ideget 15-20 percenként stimuláljuk. A fenti paraméterek szerint többszöri stimulálást végzünk, így a kontroll válaszok átlaga megállapítható. A vizsgálati vegyületeket infúzió útján adjuk be a juguláris vénába Harvard típusú 22 infúziós szivattyút alkalmazva, ami lehetővé teszi, hogy 15 perces stimulálási ciklusokkal dolgozzunk. A bőrt és a penis körüli kötőszövetet eltávolítva a penist szabaddá tesszük. A tunica albicán keresztül katétert helyezünk be (Insite-W, Becton-Dickinson 20-as méretű 1,1x48 mm) a bal corpus cavernosális térbe, majd a tűt eltávolítva hajlékony katétert hagyunk a helyén. Ezen katétert nyomás-átvivő berendezésen keresztül (Ohmeda 5299-04) Gould rendszerhez kapcsoljuk, ami az intracavernosális nyomást (ICP) regisztrálja. Amikor az intracavernosális nyomást megállapítjuk, a katétert rögzítjük Vetbond (ragasztószalag, 3M) alkalmazásával. A szívverés sebességét pulzus oximéterrel és Po-ne-mah data software rendszerrel (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.) mérjük.

Az intracavernosális véráramot közvetlenül mérjük Flowmeter (áramlásmérő) segítségével Po-ne-mah data softwaret alkalmazva (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.) vagy nem közvetlenül regisztráljuk Gould rekorderen keresztül. A kísérlet kezdetén kalibrálást végzünk (O-125 ml/perc/100 g szövet).

Az adatokat átlag $\pm$ s.e.m. (az átlag standard hibája) formájában adjuk meg. A jelentős változásokat Student's-féle t-teszttel azonosítjuk. A vizsgálati ve-

gyületeket 50 % β -ciklodextrin/nátrium-klorid-oldatban oldjuk fel. A vizsgálati vegyületeket 5-10 mg/kg dózisban adjuk szubkután úton (s.c.).

A fenti módszer szerint eljárva azt találtuk, hogy az ICP-re kedvező hatást érhetünk el, amennyiben egyidejűleg adunk 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilt (5-10 mg/kg s.c.) és PDE5 szelektív inhibitoraként (3-etil-5-{5-[4-etil-piperazino)-szulfonil-2-propoxi-fenil]-2-(2-piridil-metil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ont (e vegyületet a WO 98/491066 számú nemzetközi közrebocsátási irat ismerteti) (1 mg/kg intravénás úton beadva i.v.). Ezen tanulmányokból arra lehet következtetni, hogy az (I) általános képletű vegyületeket PDE5 inhibitorral együtt beadva kedvező klinikai eredmények érhetők el. Ilyen kedvező eredményként tekintjük azon MED csoportok kezelését, amelyek egyéb MED monoterápiára nem mutatnak kedvező választ.

C) példa - FSAD kezelése

A szerotonin 5-HT_{2C} receptor agonisták fokozzák a medenceideg által stimulált női nemiszerv véráramlását a szexuális izgalom értékelésére alkalmazható anesztetizált nyúl modellnél.

A normális szexuális izgalmi válaszok számos olyan fiziológiai válaszból tevődnek össze, amelyek a szexuális izgalom állapota alatt megfigyelhetők. Ilyen változás például a vagina, ajkak és clitorális vérbősége, ami a véráramlás fokozódásának következménye. A vérbőség a vagina nedvesedésének fokozódását eredményezi plazma transzdukció révén, fokozódik a vagina alkalmassá válása (a vagina simaizomzatának relaxációja), valamint fokozódik a vagina és a clitoris érzékenysége.

A női szexuális izgalmi rendellenesség (FSAD) igen gyakori rendellenesség, ami a menopauza kora előtti, a menopauza korban lévő és azt követő korú ($\pm$ HRT) nők 40 %-át is érintheti. A FSAD következményeként először csökken a

nemiszervek vérbősége vagy duzzadása, ami a vagina nedvesedésének hiányában és a kellemes nemi észleletek hiányaként jelentkezik. Másodlagos következményként csökken a szexuális vágy, az aktus során fájdalom jelentkezik és az orgazmus nehezen alakul ki. Az FSAD jelentkezésének leggyakoribb oka a csökkenő véráramlás a nemiszervekben, ami a vagina, ajkak és clitoris vérbőségét csökkenti [Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T. és munkatársai (1999a)]. Kettős vak placeboval végzett vizsgálattal értékelték a sildenafilnek a női szexuális válaszokra kifejtett fiziológiai hatását [Goldstein, I., Berman, J. R., J. Urol., 161, 805 (1998)]. A vasculogén (érrendszeri) női szexuális diszfunkció: A vaginális és clitoris vérellátásának nem megfelelő volta [Park, K., Goldstein, I., Andry, C. és munkatársai, Int. J. Impot. Res., 10, 84-90 (1997)]. Az érrendszeri eredetű női szexuális diszfunkció: a vagina vérellátás elégtelenségének és clitoris erekciós elégtelenségének hemodinamikai bázisa [Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L. és munkatársai, Int. J. Impotence Res., 9, 27-37 (1999)]; „A szexuális stimulálás és kor hatása nőknél a nemiszervek véráramlására szexuális stimulálás esetén”, J. Urol., 161, 688].

Mint a fentiekben ismertettük, a női nemi szervben a véráramlás fokozásával az FSAD-ben szenvedő nőknél helyre lehet állítani vagy fokozni lehet a normális szexuális izgalmi válaszokat.

Vizsgálat módszer:

Mintegy 2,5 kg testtömegű nőtény New Zealand nyúlakat medetomidinnel (Domitor®) 0,5 mg/kg dózisban intramuszkulárisan kezelünk ketaminnal (Vetalar®) együtt (0,25 mg/kg dózis i.m.), miközben az oxigénfelvételt arcra helyezett kosáron keresztül biztosítjuk. A nyulakon tracheotómiát végzünk Portex™ 3 ID csövet alkalmazva (belső átmérő), ez ventilátorhoz van kötve, a ventilálás mértéke: 30-40 légzés/perc mintegy 18-20 ml térfogattal, maximális levegőnyomás 100 Pa. Az

anesztetizálást ezután Isoflurane®-ra kapcsoljuk át, majd a ventillálást O₂-vel folytatjuk 2 liter/perc sebességgel. A jobboldali fül szélső vénájába kanült helyezünk (23G vagy 24G katétert használva), ezen keresztül tejsav tartalmú Ringer oldatot áramoltatunk át 0,5 ml/perc sebességgel. A sebészeti beavatkozás alatt a nyulat 3 % Izoflurane® kezelés alatt tartjuk, majd az anesztetizálás fenntartására az Izoflurane® koncentrációt 2 %-ra csökkentjük.

A nyúlón a lágyék baloldali területét leborotváltuk és a csípő mentén mintegy 5 cm hosszúságú függőleges bevágást készítettünk. A femorális vénát és artériát szabaddá tesszük, ebbe PVC katétert (17G) vezetünk, ezen keresztül adjuk a gyógyszereket és a vizsgálati vegyületet tartalmazó infúziókat. A femorális artériánál a katéter bevezetést megismételjük, a katétert mintegy 10 cm mélységre helyezzük el, biztosítva, hogy a hasi aortát elérje. Ezen artériás katétert Gould rendszerhez kapcsoljuk a vényomás mérésére. Az artériás katéteren keresztül vérmintákat is leveszünk a vérben lévő gázok vizsgálatára. Mérjük a szisztolés és diasztolés nyomást, az arériás átlag nyomást az alábbi képlettel számoljuk ki: $(\text{diasztolés} \times 2 + \text{szisztolés}) + 3$. A szívverés sebességét pulzus oximéterrel és Po-ne-mah data szoftware rendszerrel (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.) mérjük.

A hasi üregbe ventrális középvonalú bemetszést végzünk, a bemetszés mintegy 5 cm hosszúságú közvetlenül a szeméremcsont felett. A zsírt és izomszövetet eltávolítva szabaddá tesszük a gyomor alatti ideget, ami a testüregben halad lefele. A szeméremcsont-falhoz közeli hajlatot kell követni annak érdekében, hogy elkerüljük a femorális véna és artéria sérülését, ami a szeméremcsont felett helyezkedik. Az ülőideg és medenceideg mélyebben található és a nyúl hátsó oldalának további bemetszésével lokalizálhatók. Amikor az ülőideget megtaláljuk, a medenceideg már könnyen lokalizálható. Az ülőideg kifejezés nincs

pontosan definiálva; az anatómia könyvekben az idegek nincsenek részletesen azonosítva. Azonban ezen idegnek a stimulálása fokozza az intracavernosális nyomást és a cavernosális véráramot, továbbá ingerli a medence régió ideghálózát. A medence ideget megszabadítjuk az ezt körbevevő szövetből, majd az ideg köré Harvard-féle dipoláros stimuláló elektródát helyezünk el. Az ideget kis-mértékben felelmeljük, hogy bizonyos feszültséget biztosítsunk, majd az elektródát a kívánt helyzetben rögzítjük. Az ideg és az elektróda köré mintegy 1 ml térfogatú könnyű paraffin olajat helyezünk el. Ez védő réteggé szolgál az ideg mellett és megakadályozza, hogy az elektróda vérrel szennyeződjön. Az elektródát Grass S88 stimulátorral kapcsoljuk össze. A medenceideg stimulálása az alábbi paraméterek szerint történik: -5V, pulzálás szélessége 0,5 ms, a stimulus időtartama 10 másodperc, 2-16 Hz frekvenciával. Reprodukálható válaszokat kapunk, amennyiben az ideget 15-20 percenként stimuláljuk. Minden egyes kísérlet kezdetén frekvencia-válasz-görbét veszünk fel annak érdekében, hogy megállapítsuk az alkalmazandó, maximális alatti optimális válasz kiváltásához szükséges frekvenciát, ami általában 4 Hz. A hason egy középbevágást végzünk az ágyéknak a farokhoz közeleső végénél, így az ágyék felületet szabaddá tesszük. A kötőszövetet eltávolítva hozzáférhetővé tesszük a clitoris bevonatát, biztosítva azt, hogy a falon ne legyenek jelen kis véresek. A vagina külső falát is hozzáférhetővé tesszük a kötőszövetek eltávolításával. A vaginába 3 cm mélységbe Laser Doppler áramlási érzékelőt helyezünk be oly módon, hogy az érzékelő fele még látható legyen. Egy másik érzékelőt úgy helyezünk el, hogy az a külső clitoris fal felett legyen. Ezen érzékelők helyzetét oly módon állítjuk be, hogy jelet kapjunk. A második érzékelőt úgy helyezzük el, hogy a külső vagina falon a vérér felszíne felett legyen. Mindkét érzékelőt csipesszel rögzítjük.

Vizsgálati vegyületek:

8,9-diklór-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-a]kinoxalin-5(6H)-on, ami a Chaki és Nakazato közlemény 75. vegyülete [Chaki és Nakazato, Expert Opin. Ther. Patents 11(11), 1677-1692, 3,9 szakasz - 5-HT_{2c} az 1687 oldalon, valamint a 7. ábrán az 1686. oldalon (2001) vagy Isaac: Drugs of the Future 26(4), 383-393 (2001) (6. vegyület, lásd a 385. oldalon a 2. ábrát)].

8,9-diklór-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-a]kinoxalin-5(6H)-ont 50 % β -ciklodextrin tartalmú sóoldatban feloldunk. E vegyületet 5 mg/kg dózisban szubkután adjuk be.

Adatok feljegyzése:

A vagina és clitoris véráramlására vonatkozó adatokat közvetlenül az áramlásmérőről olvassuk le Po-ne-mah softwaret alkalmazva (Ponema Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.) vagy az eredményeket közvetve Gould rekorderről kapjuk. A kísérlet elején kalibrálást végzünk (0-125 ml/perc/100 g szövet). Az adatokat mind átlag $\pm$ az átlag standard hiba (s.e.m.) alakjában adjuk meg. A jelentős változásokat a Student's-féle t-módszerrel azonosítjuk.

Eredmények:

A szerotonin 5H-T_{2c} receptor agonista, a 8,9-diklór-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-a]kinoxalin-5(6H)-on 5 mg/kg s.c. dózisban beadva, jelentősen fokozza a medenceideg által stimulált (PNS) vagina és clitoris véráramlást az anesztetizált nyulaknál (lásd a 8. táblázat adatait). A hatásfokozás 30 perccel az s.c. úton végzett kezelés után lép fel és mintegy 1 óra hosszat megmutatkozik. Az 5-HT_{2c} agonista nem fejt ki hatást a nemiszervek véráramlására PNS nélkül (lásd a 8. táblázat adatait). Ez megerősíti azon nézetünket, hogy az 5-HT_{2c} receptor agonista oly módon fokozza az izgalmi válaszokat, hogy potenciózza azon me-

chanizmust, ami szabályozza a szexuális izgalom/véráramlást a nemiszervekben; ez lehetővé teszi az FSAD rendelkezés kezelését, azonban nem lép fel izgalmi állapot szexuális stimulálás nélkül. Minthogy ezen szerek fokozzák a clitorisban a véráramlást, feltételezhető, hogy ezen szerekkel kezelhetők az orgazmus rendellenességei is.

A 8. táblázat adataiból kitűnik, hogy a 8,9-diklór-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-a]kinoxalin-5(6H)-on (5 mg/kg dózis s. c.) fokozza a medenceideg stimulálása esetén a nemiszervek véráramlását, a véráramlás növekedés mintegy 35 %-os a hatóanyag szubkután beadása után a szexuális izgalom vizsgálatára szolgáló anesztetizált nyúl modellnél.

8. T á b l á z a t

a 8,9-diklór-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-a]kinoxalin-5(6H)-on vegyület beadása után eltelt idő (perc)	nem stimulált vagina véráram (Laser Doppler egységek)	a medenceideg stimulálás fokozza a vaginális véráramlást (Laser Doppler egységek)	a stimulált vaginális véráramlás vizsgálati vegyülettel történő fokozása
a dózis beadása előtt	148+/-6	241 +/-10	-
15	185	292	21
30	162	325	34
45	150	295	22
60	127	325	34
75	137	252	4
90	132	247	2

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (IA) általános képletű vegyületek, valamint ezek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorja; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai, ahol a képletben

Y jelentése nitrogénatom;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} közül legalább az egyik jelentése a többiektől függetlenül az alábbi csoportból választott: halogénatom, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, ciano-, $-C(O)NH_2$, 1-4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és halogén-szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy R^{1a} és R^{1b} együtt 5- vagy 6 tagú aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez, vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{1c} jelentése hidrogénatom;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, valamint ezek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorja; a vegyületek, nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai, amelyek képletében

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, klóratom, fluoratom vagy metilcsoport;

(i) R^{1a} jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, metoxi- vagy trifluor-metoxi-csoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(ii) R^{1b} jelentése halogénatom, metil- vagy metoxicssoport, továbbá R^{1a} és R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(iii) R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1d} R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(iv) R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1a} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(v) R^{1a} és R^{1d} jelentése egyaránt halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(vi) R^{1a} és R^{1e} jelentése egyaránt halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} és R^{1d} jelentése egyaránt hidrogénatom vagy

(vii) R^{1a} és R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1e} jelentése hidrogénatom;

W jelentés oxi- vagy aminocsoport;

n értéke 1;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy hidrogénatom;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport; továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, valamint ezek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorja; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai, ahol a képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^{1a} jelentése halogénatom, metil- vagy trifluor-metil-csoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom;

(ii) R^{1b} jelentése halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1b} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom,

(iii) R^{1b} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1a} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom, vagy

(iv) R^{1a} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül halogénatom vagy metilcsoport, továbbá R^{1d} és R^{1e} jelentése egyaránt hidrogénatom;

W jelentése oxi- vagy aminocsoport;

n értéke 1;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy hidrogénatom;

R^{3a} jelentése hidrogénatom (2R)-metil- vagy (2R)-etil-csoport; továbbá

R^{3b} jelentése hidrogénatom; továbbá

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

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület az alábbiak közül választva:

6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,

6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril,

6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-fenil-amin,

6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin,
 6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-[2-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amino)-metil]-benzonitril,
 (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
 6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

valamint e vegyületek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-
 -oxidok prekursorja; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyó-

gyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az alábbiak közül választva:

- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
- N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
- 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

valamint e vegyületek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekursorja; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekursorok gyó-
gyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekursorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az alábbiak közül választva:

- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
- (3-fluor-benzil-oxi)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

valamint ezek nitrogén-oxidja, a vegyületek vagy nitrogén-oxidok prekurzorja; a vegyületek, a nitrogén-oxidok vagy prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyületek, nitrogén-oxidok, prekurzorok vagy sók szolvátjai vagy hidrátjai.

7. Az (I-1) képletű vegyület vagy a vegyület nitrogén-oxidja, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekurzorja; a vegyület, a nitrogén-oxid vagy prekurzor gyógyászatilag megfelelő sói vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekurzor vagy só szolvátjai vagy hidrátjai.

8. Az 1. igénypont szerinti 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil vegyület fumarát, hidroklorid, citrát, L-malát vagy D,L-tartarát só formájában.

9. Gyógyászati készítmény, ami tartalmaz

- (1) 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. vagy 8. igénypont szerinti vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekurzorját; a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekurzor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekurzor vagy só szolvátját vagy hidrátját; továbbá
- (2) gyógyászatilag megfelelő segédanyagot, hígítószer vagy vivőanyagot.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely legalább egy további gyógyászati szert is tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely legalább egy további gyógyászati szerként elhízás elleni szert tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely elhízás elleni szerként az alábbiak közül választott szert tartalmaz: apo-B/MTP inhibitor, MCR-4 agonista, CCK-A agonista, monoamin újrafelvétel inhibitor, szimpatomimetikus szer, β_3 -adrenergiás agonista, dopamin agonista, melanocita-stimuláló hormon receptor analóg, kannabinoid-1 receptor antagonist, melanin koncentráló hormon antagonist, leptin, leptin analóg, leptin receptor agonista, galanin antagonist, lipáz inhibitor, bombezin agonista, neuropeptid-Y antagonist, tiromimetikus szer, dehidroepiandroszteron vagy ennek analógja, glükokortikoid receptor agonista vagy antagonist, orexin receptor-antagonista, urokortin kötőfehérje antagonist, glükakonszerű peptid-1 receptor agonista, csillós neurotróp faktor, humán agouti-rokon fehérje, ghrelin receptor antagonist, hisztamin-3 receptor antagonist vagy reverz agonista, és neuromedin-U receptor agonista.

13. Gyógyászati készítmény, amely

- (1) (IB) általános képletű vegyületet vagy ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját; a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját,
- (2) elhízás elleni szert és
- (3) gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hígítószer vagy segédadnyagot tartalmaz,

ahol az (IB) általános képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, $-C(O)NH_2$, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely elhízás elleni szerként valamely alábbiak közül választott szert tartalmaz: apo-B/MTP inhibitor, MCR-4 agonista, CCK-A agonista, monoamin újrafelvétel inhibitor, szimpatomimetikus szer, β_3 -adrenergiás agonista, dopamin agonista, melanocita-stimuláló hormon receptor analóg, kannabinoid-1 receptor antagonist, melanin koncentráló hormon antagonist, leptin, leptin analóg, leptin receptor agonista, galanin antagonist, lipáz inhibitor, bombesin agonista, neuropeptid-Y antagonist, tiromimetikus szer, dehidroepiandroszteron vagy ennek analógja, glükokortikoid receptor agonista vagy antagonist, orexin receptor-antagonista, urokortin kötőfehérje antagonist, glükakonszerű peptid-1 receptor agonista, csillós neurotróp faktor, humán agouti-rokon fehérje, ghrelin receptor antagonist, hisztamin-3 receptor antagonist vagy reverz agonista, és neuromedin-U receptor agonista.

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol az (IB) általános képlet alá tartozó vegyület vagy ennek nitrogén-oxidja, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorja; a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatiilag megfelelő sója, vagy a vegyület nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátja vagy hidrátja az alábbiak közül választott:

- 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,

- 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-fenil-amin,
- 6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin,
- 6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-[2-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amino]-metil-benzonitril,
- (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,

(3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
 6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

16. A 13. vagy 14. igénypontok szerinti gyógyászati készítmény, ahol az (IB) általános képlet alá tartozó vegyület vagy ennek nitrogén-oxidja, az említett vegyület vagy említett nitrogén-oxid prekursorja; az említett vegyület, említett nitrogén-oxid vagy említett prekursor gyógyászatilag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, említett nitrogén-oxid, említett prekursor vagy említett só szolvátja vagy hidratja az alábbiak közül választott:

6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

(3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
 N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil és
 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,

17. A 13. vagy 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol az (IB) általános képletű vegyület vagy ennek nitrogén-oxidja, az említett vegyület vagy említett nitrogén-oxid prekursorja; az említett vegyület, említett nitrogén-oxid vagy említett prekursor gyógyászatiilag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, említett nitrogén-oxid, említett prekursor vagy említett só szolvátja vagy hidrátja az alábbiak közül választott:

6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
 (3-fluor-benzil-oxi)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil és
 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil,

18. Eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegség, állapot vagy rendelkezés kezelésére állatoknál, azzal jellemezve, hogy az említett állatnak gyó-

gyógyászatiilag hatásos mennyiségben valamely (IB) általános képletű vegyületet vagy ennek nitrogén-oxidját vagy az említett vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját; az említett vegyület, említett nitrogén-oxid vagy említett prekursor gyógyászatiilag megfelelő sóját vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol a képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, $-C(O)NH_2$, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0, 1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (IB) általános képletű vegyület az alábbiak közül választott:

- 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
- 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-nitro-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-benzonitril,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 5'-bróm-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-bróm-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il-oxi-metil)-fenil-amin,
- 6'-(2-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 5'-klór-6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(3-metil-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-amin,
 6'-(2-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-[2-(3-klór-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,4-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
 (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amino)-metil]-benzonitril,
 (2,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-klór-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (3-fluor-benzil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 (2,3-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
 N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
 6'-benzil-szulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil

vagy a vegyület nitrogén-oxidja vagy az említett vegyület vagy nitrogén-oxid
 prekursorja vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászati-
 lag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só
 szolvátja vagy hidrátja.

20. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (IB) általános képletű vegyület az alábbiak közül van választva:

- 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-diklór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- (3-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3-klór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-difluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (3,5-diklór-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- (2-klór-6-fluor-benzil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
- N-(3-klór-benzil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamid,
- 6'-(3-klór-benzil-szulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

vagy a vegyület nitrogén-oxidja vagy az említett vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorja; vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászati lag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátja vagy hidrátja.

21. A 18. igénypont szerinti eljárás, azal jellemezve, hogy az (IB) általános képletű vegyület az alábbiak közül van választva:

- 6'-benzil-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-fluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-4'-oxid,
- (3-fluor-benzil-oxi)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amin,
- 6'-(3-klór-benzil-oxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(3,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,
- 6'-(2,5-difluor-benzil-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és
- 6'-(indán-(1S)-il-oxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

vagy a vegyület nitrogén-oxidja vagy az említett vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorja vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászati lag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátja vagy hidrátja.

22. A 18., 19., 20. vagy 21. igénypont szerinti eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegségeként, állapotként vagy rendellenességeként 5-HT_{2c} receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek (IB) általános képletű vegyületet adunk.

23. A 18., 19., 20. vagy 21. igénypont szerinti eljárás, 5-HT₂ receptor által mediált betegségeként, állapotként vagy rendellenességeként testtömegvesztés, elhízottság, bulimia, menstruáció előtti szindróma vagy késői luteális fázis szindróma, depresszió, nem tipikus depresszió, bipoláros rendellenességek, pszichózisok, skizofrénia, migrén, alkoholizmus, dohányfüggés, pánik rendellenesség, szorongás, traumát követő szindróma, memóriavesztés, időskori dementia, szociális fóbia, figyelemhiánnyal kapcsolatos hiperaktivitási rendelle-

nesség, széteséses viselkedési rendellenességek, az indulatszabályozással kapcsolatos rendellenességek, a személyiségi rendellenességek határesetei, kényszeres rögeszmés rendellenesség, krónikus fáradtság szindróma, szexuális diszfunkció férfiaknál, szexuális diszfunkció nőknél, idegi alapú étvágytalanság, alvással kapcsolatos rendellenességek, autizmus, görcsös rendellenességek, epilepszia, némaság, gerincagy sérülés, a központi idegrendszer károsodása, szív- és érrendszeri rendellenességek, gyomor- és bél rendellenességek, diabetes insipidus, valamint II-típusú diabetes kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek (IB) általános képletű vegyületet adunk.

24. Eljárás az 5-HT₂ receptor által mediált betegségek, állapotok és rendellenességek kezelésére állatoknál, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó állatnak gyógyászatilag hatásos mennyiségben 9., 10., 11., 12. vagy 13. igénypont szerinti gyógyászati készítményt adunk.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegségként, állapotként és rendellenességként 5-HT_{2c} receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek (IB) általános képletű vegyületet adunk.

26. A 24. igénypont szerinti eljárás, ahol 5-HT₂ receptor által mediált betegségként, állapotként vagy rendellenességként valamely alábbiak közül választottat kezelünk: testtömegvesztés, elhízottság, bulimia, menstruáció előtti szindróma vagy késői luteális fázis szindróma, depresszió, nem tipikus depresszió, bipoláros rendellenességek, pszichózisok, skizofrénia, migrén, alkoholizmus, dohányfüggés, pánik rendellenesség, szorongás, traumát követő szindróma, memóriavesztés, időskori dementia, szociális fóbia, figyelemhiánnyal kapcsolatos hiperaktivitási rendellenesség, széteséses viselkedési rendellenességek, az indulatszabályozással kapcsolatos rendellenességek, a személyiségi rendellenes-

ségek határesetei, kényszeres rögeszmés rendellenesség, krónikus fáradtság szindróma, szexuális diszfunkció férfiaknál, szexuális diszfunkció nőknél, idegi alapú étvágytalanság, alvással kapcsolatos rendellenességek, autizmus, görcsös rendellenességek, epilepszia, némaság, gerincagy sérülés, a központi idegrendszer károsodása, szív- és érrendszeri rendellenességek, gyomor- és bél rendellenességek, diabetes insipidus, valamint II-típusú diabetes, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek (IB) általános képletű vegyületet adunk.

27. Eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelendő állatnak, akinek ilyen kezelésre szüksége van

a) gyógyászatiilag hatásos mennyiségben (IB) általános képletű vegyületet vagy ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját; a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatiilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol az (IB) általános képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, -C(O)NH₂, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített

kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport; és

(b) gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy további hatóanyagot adunk, ahol a további hatóanyag valamely alábbiak közül választott: apo-B/MTP inhibitor, MCR-4 agonista, CCK-A agonista, monoamin újrafelvétel inhibitor, szimpatomimetikus szer, β_3 -adrenergiás agonista, dopamin agonista, melanocita-stimuláló hormon receptor analóg, kannabinoid-1 receptor antagonist, melanin koncentráló hormon antagonist, leptin, leptin analóg, leptin receptor agonista, galanin antagonist, lipáz inhibitor, bombesin agonista, neuropeptid-Y antagonist, tiromimetikus szer, dehidroepiandroszteron vagy ennek analógja, glükokortikoid receptor agonista vagy antagonist, orexin receptor antagonist, urokortin kötőfehérje antagonist, glükakonszerű peptid-1 receptor agonista, csillós neurotróp faktor, egy AGRP, ghrelin receptor antagonist, hisztamin-3 receptor antagonist vagy reverz agonista, és neuromedin-U receptor agonista.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 24. igénypontban említett (IB) általános képletű vegyületet, ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját, valamint a legalább egy további hatóanyagot egyidejűleg adjuk be.

29. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 24. igénypontban említett (IB) általános képletű vegyületet, ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját, valamint a legalább egy további hatóanyagot egymást követően adjuk be.

30. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 24. igénypontban említett (IB) általános képletű vegyületet, ennek nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját, valamint a legalább egy további hatóanyagot egyetlen gyógyászati készítmény formájában adjuk be, ahol a gyógyászati készítmény (IB) általános képletű vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, a nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, a nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját és legalább egy további hatóanyagot, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hígítóanyagot, segédanyagot vagy ezek elegyét tartalmazza.

31. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (IB) általános képletű vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid

prekurzorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját és a fent említett legalább egy további gyógyászati hatóanyagot két egymástól elkülönített gyógyászati készítmény formájában adjuk, ahol a gyógyászati készítmény tartalmaz (i) egy első készítményt, amelyben (IB) általános képletű vegyület, e vegyület nitrogén-oxidja, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorja, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sója, a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátja vagy hidrátja, valamint gyógyászatilag megfelelő segédanyag, hígítószer vagy vivőanyag van jelen, továbbá (ii) egy második készítményt, amelyben legalább egy további gyógyászati hatóanyag, valamint gyógyászatilag megfelelő segédanyag, hígítószer vagy vivőanyag van jelen.

32. Eljárás sovány hústartalom növelésére étkezési állatnál, azzal jellemezve, hogy az étkezési állatnak sovány húst növelő mennyiségben (IB) általános képletű vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol az (IB) általános képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ha-

logénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, $-C(O)NH_2$, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

33. Eljárás sovány hústartalom növelésére étkezésre szánt állatnál, azzal jellemezve, hogy az étkezési állatnak sovány húst növelő mennyiségben 9. igénypont szerinti gyógyászati készítményt adunk.

34. (IC) általános képletű vegyület, vagy ennek nitrogén-oxidja, az említett vegyület vagy említett nitrogén-oxid prekursorja; az említett vegyület, említett nitrogén-oxid vagy említett prekursor gyógyászatiilag megfelelő sója, vagy az említett vegyület, említett nitrogén-oxid, említett prekursor vagy említett só szolvátja vagy hidrátja, ahol a képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

Q jelentése heteroarilcsoport az alábbiak közül választva: pirid-2-il-, pirid-3-il-, fur-3-il-, fur-2-il-, tien-2-il-, tien-3-il-, tiazol-2-il-, pirrol-2-il-, pirrol-3-il-, pirazol-3-il-, kinol-2-il-, kinol-3-il-, izokinol-3-il-, benzofur-2-il-, benzofur-3-il-, izobenzofur-3-il-, benzotien-2-il-, benzotien-3-il-, indol-2-il-, indol-3-il-, 2H-imidazol-2-il-, oxazol-2-il-, izoxazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-5-il-, 1,3,4-oxadiazol-2-il-, 1,3,4-oxadiazol-5-il-, 1,2,4-triazol-3-il-, 1,2,3-tiadiazol-4-il-, 1,2,3-tiadiazol-5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2-il-, 1,3,4-tiadiazol-5-il- és 1,2,4-oxatiazol-3-il-csoport, ahol ezen heteroarilcsoportok adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozhatnak, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport közül;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami hidroxilcsoporttal, fluoratómmal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal van szubsztituálva;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

35. A 34. igénypont szerinti vegyület az alábbiak közül választva:

6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

2-metil-6'-(pirid-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(tiofén-3-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-([1,2,3]tiadiazol-4-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(6-fluor-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

2-metil-6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil,

6'-(6-metil-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil és

6'-(6-klór-pirid-2-il-metoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil

vagy ennek nitrogén-oxidja, a fent említett vegyület vagy nitrogén-oxid prekurzorja; a fent említett vegyület nitrogén-oxid vagy prekurzor gyógyászatilag megfelelő sója vagy a fent említett vegyület, nitrogén-oxid, prekurzor vagy só szolvátja vagy hidratja.

36. Eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére egy állatnál, azzal jellemezve, hogy az állatnak gyógyászatilag hatásos mennyiségben 34. igénypont szerinti vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekurzorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekurzor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekurzor vagy só szolvátját vagy hidratját adjuk.

37. A 36. igénypont szerinti eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegségként, állapotként vagy rendellenességgként 5-HT_{2c} receptor által mediált betegség, állapot vagy rendellenesség kezelésére.

38. A 36. igénypont szerinti eljárás 5-HT₂ receptor által mediált betegségként, állapotként vagy rendellenességgként testtömegveszteség, elhízottság, bulimia, menstruáció előtti szindróma vagy késői luteális fázis szindróma, depresszió, nem tipikus depresszió, bipoláros rendellenességek, pszichózisok, ski-

zofrénia, migrén, alkoholizmus, dohányfüggés, pánik rendellenesség, szorongás, traumát követő szindróma, memóriavesztés, időskori dementia, szociális fóbia, figyelemhiánnyal kapcsolatos hiperaktivitási rendellenesség, széteséses viselkedési rendellenességek, az indulatszabályozással kapcsolatos rendellenességek, a személyiségi rendellenességek határesetei, kényszeres rögeszmés rendellenesség, krónikus fáradtság szindróma, szexuális diszfunkció férfiaknál, szexuális diszfunkció nőknél, idegi alapú étvágytalanság, alvással kapcsolatos rendellenességek, autizmus, görcsös rendellenességek, epilepszia, némaság, gerincagy sérülés, a központi idegrendszer károsodása, szív- és érrendszeri rendellenességek, gyomor- és bél rendellenességek, diabetes insipidus, valamint II-típusú diabetes kezelésére.

39. Eljárás a női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére, azzal jellemezve, hogy azon nőnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, gyógyászatilag hatásos mennyiségben 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 34. vagy 35. igénypont szerinti vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk.

40. Eljárás a női szexuális diszfunkció (FSD) kezelésére, azzal jellemezve, hogy azon nőnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, gyógyászatilag hatásos mennyiségben (IB) általános képletű vegyületet vagy e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidrátját adjuk, ahol a képletben

Y jelentése N;

X és Z jelentése egymástól függetlenül CR, ahol R jelentése mindegyik előfordulásánál hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport;

W jelentése oxi-, tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy acetil-amino-csoport;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} és R^{1e} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, $-C(O)NH_2$, R^{1a} és R^{1b} együttesen 5- vagy 6 tagú, aromás vagy részben vagy teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képeznek vagy R^{1a} R^{2a} -val vagy R^{2b} -vel együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

R^{2a} és R^{2b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, részben vagy teljes mértékben telített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy a R^{2a} és R^{2b} közül az egyik R^{1a} -val együtt 5- vagy 6 tagú, teljes mértékben telített kondenzált gyűrűt képez;

n értéke 0,1 vagy 2;

R^{3a} és R^{3b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal, fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport.

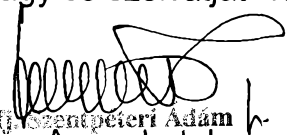
41. A 39. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az FSD kezelésére egy vagy több további hatóanyagot is adunk.

42. A 40. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az FSD kezelésére egy vagy több további hatóanyagot is adunk.

43. A 41. vagy 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több további hatóanyagként az alábbiak közül választottat adunk: (1) ösztrogén receptor modulátorok, ösztrogén agonisták, ösztrogén antagonisták vagy ezek kombinációja, (2) tesztoszteron pótló szer, tesztoszteron (Tostrelle), dihidrotesztoszteron, dehidroepiandroszteron (DHEA), tesztoszteron implantátum vagy fentiek kombinációja; (3) ösztrogén, ösztrogén és medroxipro-geszteron vagy medroxiprogeszteron acetát (MPA) kombinációja vagy ösztrogén és metiltesztoszteron hormonpótló gyógyászati szer; (4) egy vagy több dopaminergiás szer; (5) egy vagy több NPY (neuropeptid Y) inhibitor, (6) egy vagy több melanokortin receptor agonista vagy modulátor vagy melanokortin hatását fokozó szer; (7) egy vagy több NEP inhibitor; (8) egy vagy több PDE inhibitor; és (9) egy vagy több bombezin receptor antagonistája vagy modulátor.

44. A 40., 41. vagy 42. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol FSD-ként női szexuális izgalmi rendellenességet (FSAD), női orgazmus rendellenességet (FOD), hipoaktív szexuális vágy rendellenességet (HSDD) vagy szexuális fájdalom rendellenességet kezelünk.

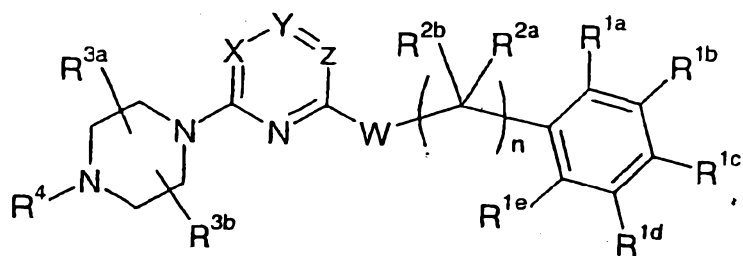
45. Eljárás férfiaknál az erekciós diszfunkció (MED) kezelésére, azzal jellemezve, hogy a férfinak, akinek erre szüksége van, gyógyászatiilag hatásos mennyiségben 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. vagy 8., 34. vagy 35. igénypontok szerinti vegyületet, e vegyület nitrogén-oxidját, a vegyület vagy nitrogén-oxid prekursorját, a vegyület, nitrogén-oxid vagy prekursor gyógyászatiilag megfelelő sóját vagy a vegyület, nitrogén-oxid, prekursor vagy só szolvátját vagy hidratját adjuk.


Dr. Szabados Ádám
szabados@szabados.hu
A meghatalmazott:
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

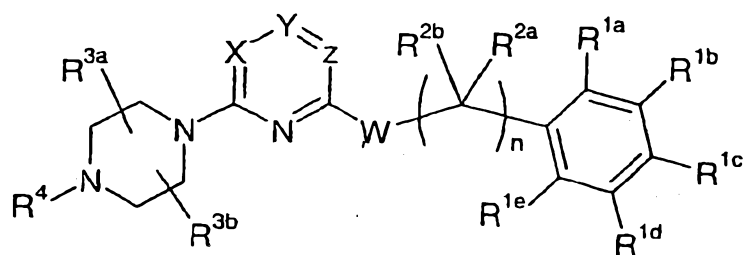
Góddal nyitva
2004. 06. 01. PK

P04 00251

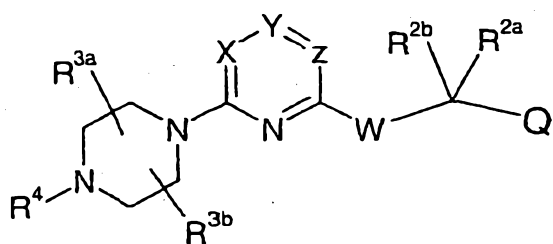
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



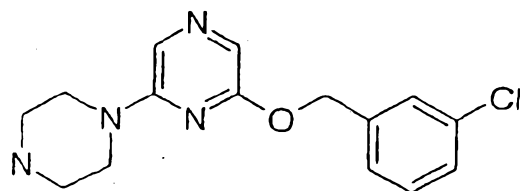
(IA)



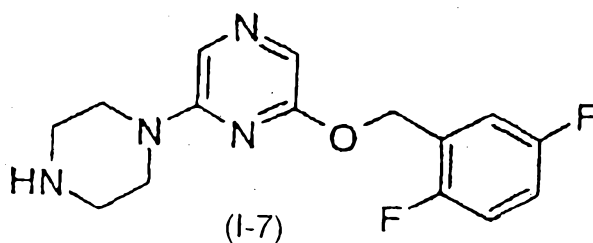
(IB)



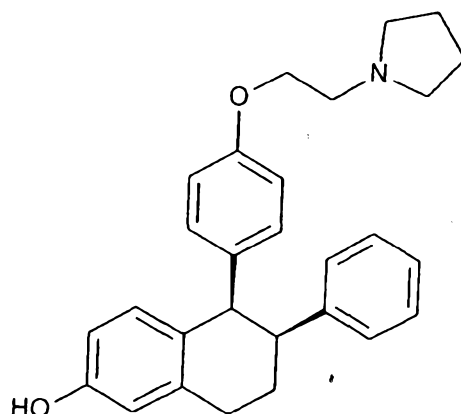
(IC)



(I-1)

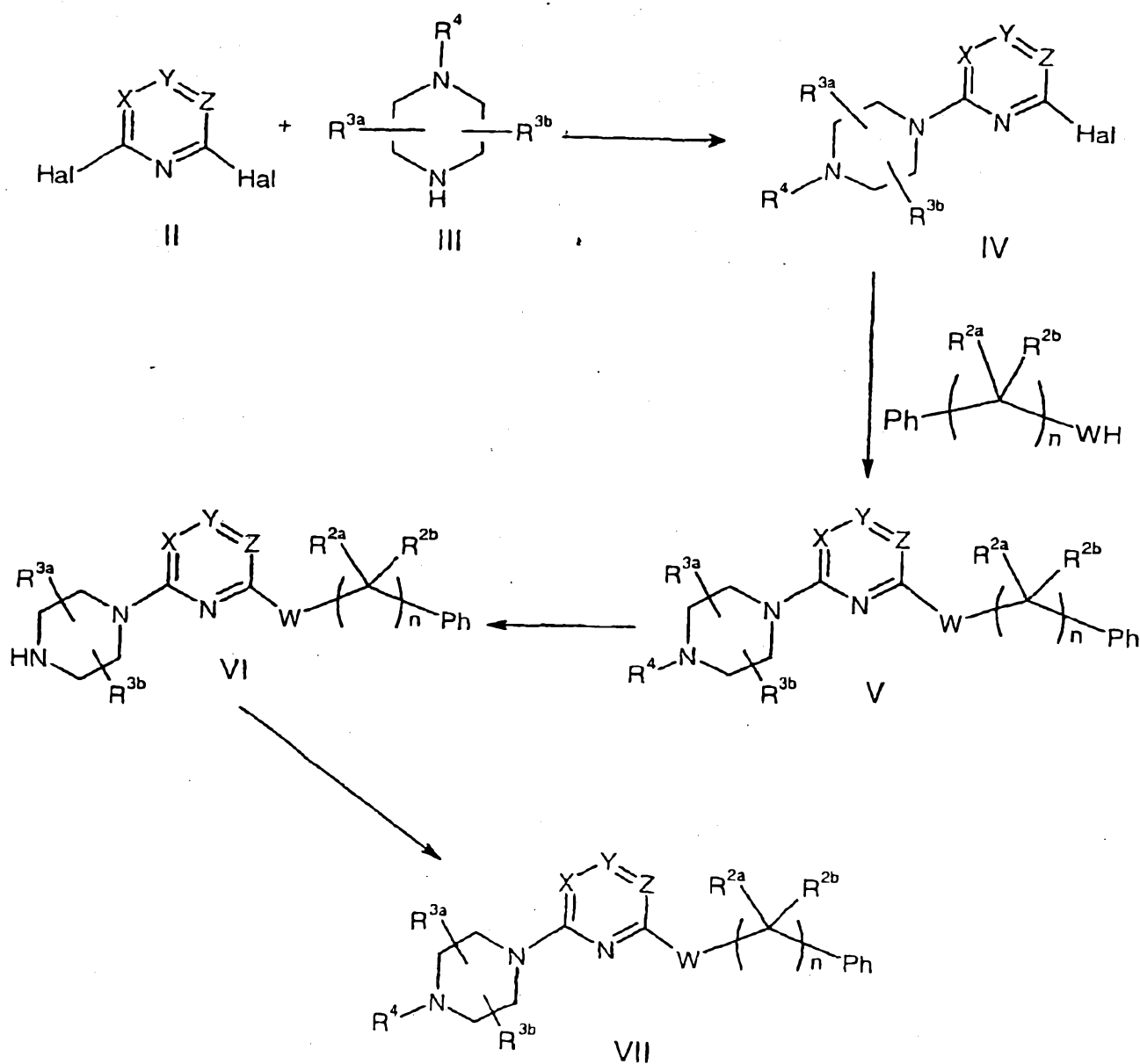


(I-7)



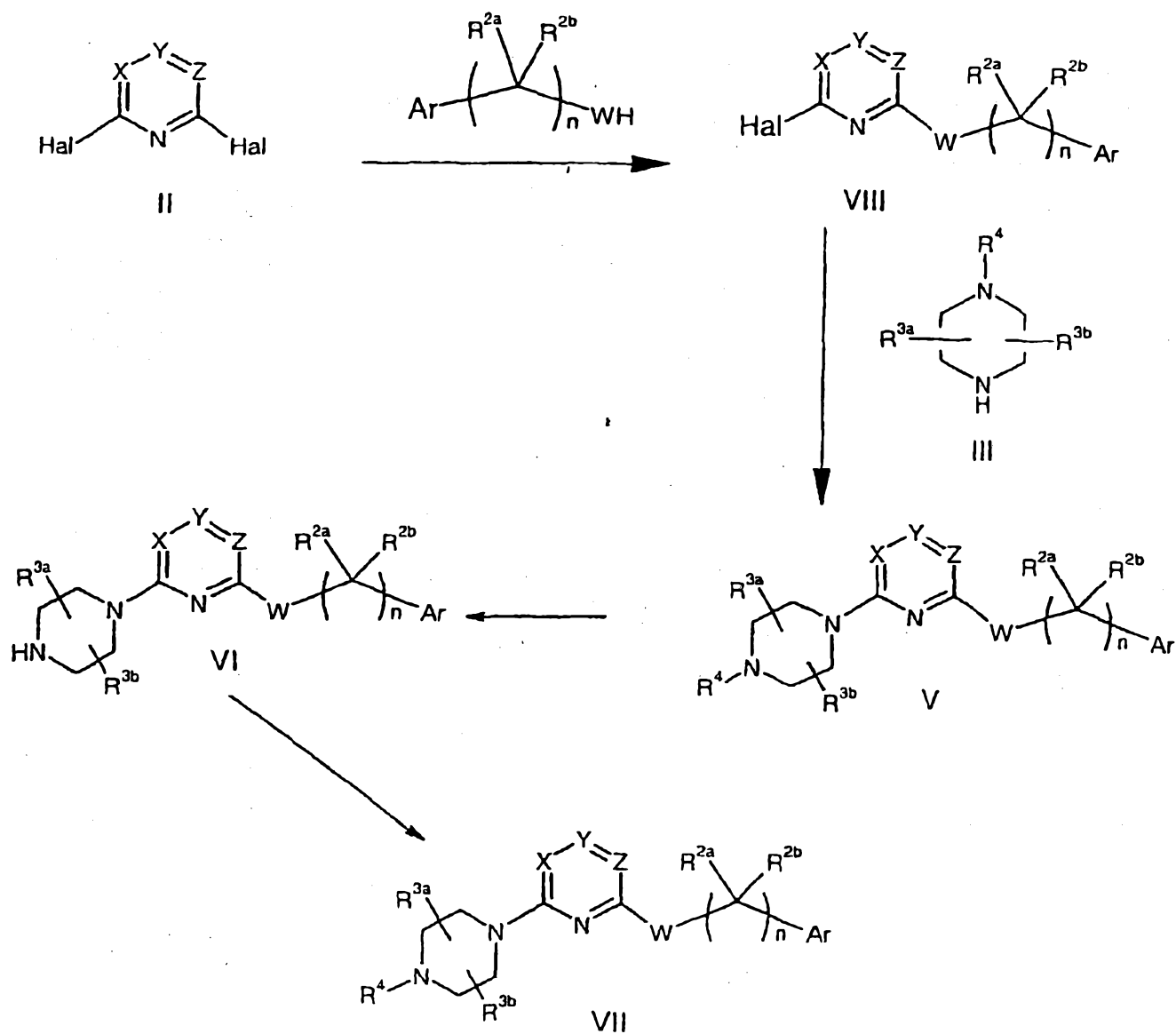
(A)

I. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

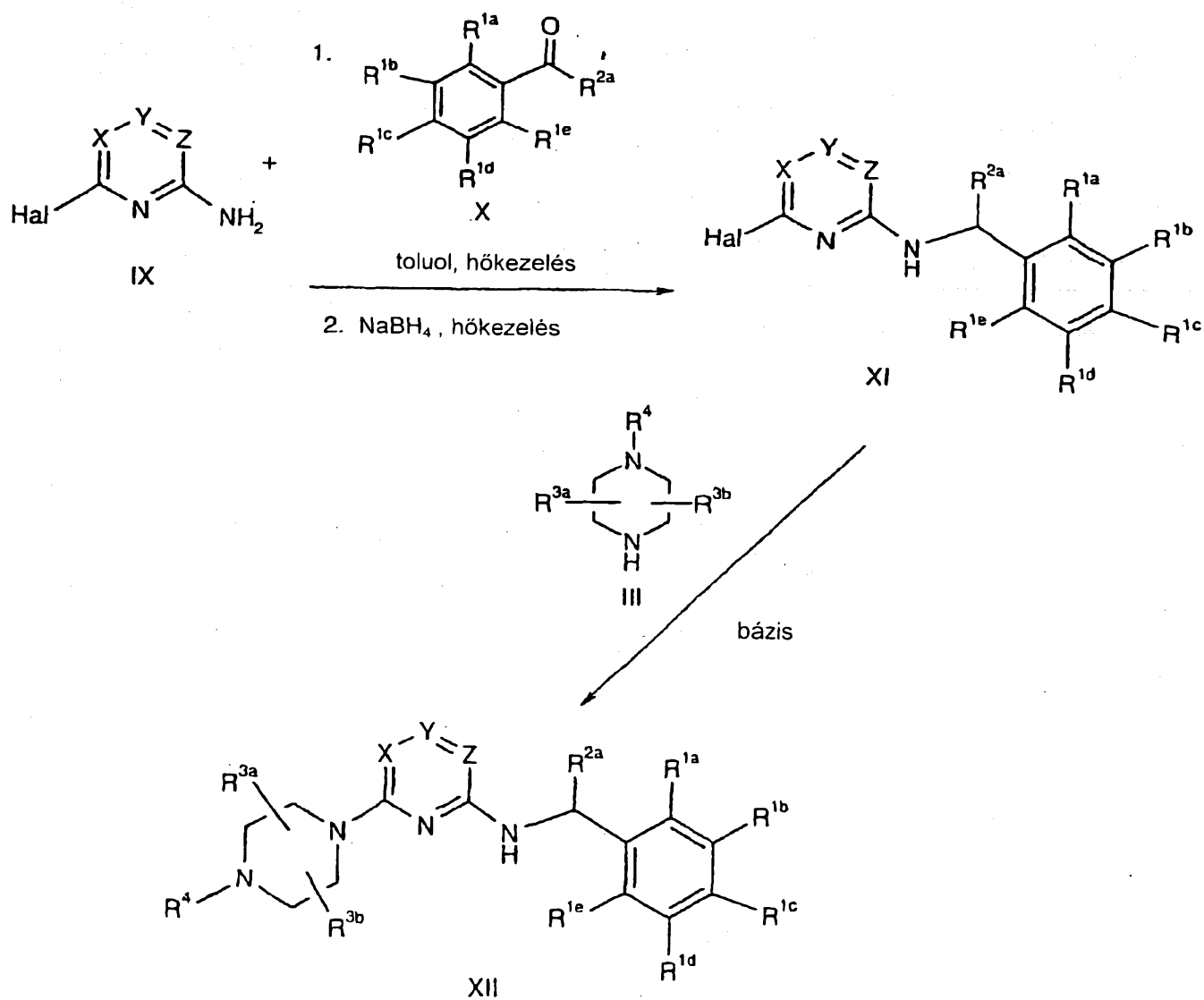
II. Reakcióvázlat



P04 00251

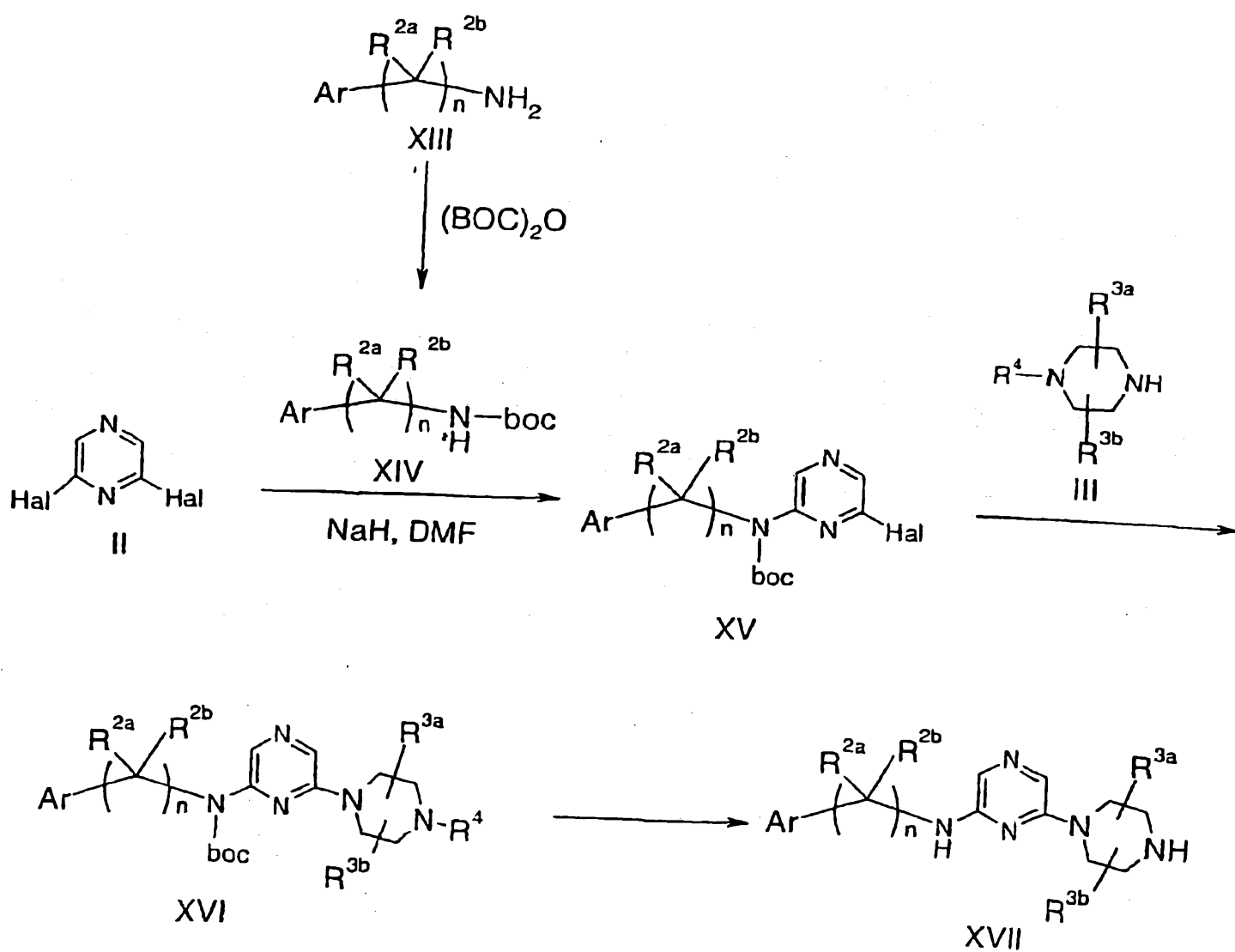
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

III. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

IV. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

V. Reakcióvázlat

