

ÚJ HETEROARIL-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA

ALKALMAZÁSUK ÉS
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sav-addíciós sóikra vonatkozik. Az (I) általános képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-N R^{16}$ vagy $-CR^4 R^5$ általános képletű csoport;

Y jelentése $-CR^6 R^7$, $-CR^6 R^7 - CR^8 R^9$, $-CR^6 = CR^7$ vagy $CO - CR^6 R^7$ általános képletű csoport; vagy

10

X és Y együtt $-CR^4 = CR^5$ vagy $-CR^4 = CR^5 - CR^6 R^7$ általános képletű csoportot alkot;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;

m értéke 2 vagy 3;

15

A jelentése oxigén- vagy kénatom;

W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aralkil-, alkoxi-, alkiltio-, hidroxi-, formil-, acil-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilamino-karbonilamino- vagy dialkilaminokarbonilaminocsoportot jelentenek;

20

R^{16} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aralkil-, formil- vagy acilcsoport;

25

R^{10} és R^{11} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilencsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot; és

R^{12} , R^{13} , R^{14} és R^{15} egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, heteroaril-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, hidroxi-, formil-, acil-, amino-, acilamino-, aminokarbonil-, alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilaminokarbonilamino- vagy dialkilaminokarbonilaminocsoportot vagy $-SO_2 NR^{20} R^{21}$ vagy $-NR^{20} R^{21}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletekben R^{20} és R^{21} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R^{20} és R^{21} 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy to-

30

35

vábbi heteroatomot tartalmazó, adott esetben alkil- vagy acilcsoporttal szubsztituált karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

- 5 A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók viselkedésbeli rendellenességek, így például általános szorongás, pánikrohamok, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió, szociális fóbia és étkezési rendellenességek, továbbá neurológiai rendellenességek, például pszichózis kezelésére. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

DK

Jelölő ábra (I) old. leplet

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

ÚJ HETEROARIL-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA,

ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

10

A találmány új, az 5-HT_{1A} receptorokhoz kötődni képes heteroaril-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a találmány szerinti vegyületek bizonyos pszichiátriai és neurológiai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik. Számos találmány szerinti vegyület ugyanakkor hatékony szerotonin újrafelvételt inhibáló aktivitású, így különösen eredményesen hasznosítható depresszió kezelésére.

15

Továbbá számos találmány szerinti vegyület hat a dopamin D₃ és D₄ receptorokon, így hasznosítható pszichózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására is.

20

Klinikai és farmakológiai tanulmányok megmutatták, hogy az 5-HT_{1A} agonisták és részleges agonisták felhasználhatók viselkedésbeli zavarok, így például általános szorongási zavar, pánikrendellenességek, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió és agresszió kezelésére.

Az is ismertetésre került a szakirodalomban, hogy az 5-HT_{1A} ligandumok felhasználhatók ischémia kezelésére.

25

Schechter és munkatársai a Serotonin, 2. kötet, 7. kiadás (1997) szakirodalmi helyen preklinikai és klinikai vizsgálati eredmények alapján áttekintést adnak az 5-HT_{1A} antagonisták és ezek lehetséges terápiás alkalmazásáról. Megállapítják, hogy az 5-HT_{1A} antagonisták hasznosíthatók lehetnek skizofrénia, időskori elmebaj és Alzheimer-kórral együtt járó elmebaj kezelésére, illetve SSRI-antidepresszánsokkal kombinációban depresszió kezelésére.

30

Az 5-HT_{1A} újrafelvételt inhibáló vegyületek jól ismert antidepresszáns hatóanyagok, így felhasználhatók pánikrendellenességek és szociális fóbiák kezelésére.

Egy, a szerotonin újrafelvételét gátló vegyület és egy 5-HT_{1A} receptor antagonista együttes alkalmazásának hatását számos tanulmányban vizsgálták [Innis, R. B. és munkatársai: Eur. J. Pharmacol., 143, 195-204 (1987); Gartside, S. E.: Br. J. Pharmacol., 115, 1064-

1070 (1995); Blier, P. és munkatársai: Trends Pharmacol. Sci., 15, 220 (1994)]. Ezekben a vizsgálatokban megállapították, hogy 5-HT_{1A} receptor antagonisták és szerotonin újrafelvétel gátló vegyületek együttes alkalmazása a terápiás hatás gyorsabb megjelenését teszi lehetővé.

5 A dopamin D₄ receptorok a dopamin D₂-típusú receptorok családjába tartoznak. Az utóbbiakat tekintik neuroleptikumok antipszichotikus hatásáért felelősöknek. A dopamin D₄ receptorok elsősorban az agynak a striatumból eltérő területein helyezkednek el, ami arra utal, hogy a dopamin D₄ receptor ligandumok antipszichotikus hatásúak és mentesek extrapiramidális aktivitástól.

10 Így tehát a dopamin D₄ receptor ligandumok pszichózis és skizofrénia pozitív szimptomái kezelése vonatkozásában potenciális hatóanyagok, továbbá olyan vegyületek, amelyek kombinált hatásokat fejtenek ki a dopamin D₄ receptorokon és a szerotonerg receptorokon, ami további járulékos előnyt jelenthet skizofrénia negatív szimptomái, így például szorongás és depresszió, továbbá alkoholizmus, kedélyállapot szabályozásával kapcsolatos rendellenes-
15 ségek, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, ischémiás megbetegedések, migrén, időskori elmebaj és kardiovaszkuláris rendellenesség kezelésében, illetve az alvásminőség javításában.

A dopamin D₃ receptorok is a dopamin D₂-típusú receptorok családjába tartoznak. Egy antipszichotikus hatóanyag D₃ antagonista tulajdonságai csökkenthetik a negatív szimptomákat és a kognitív tevékenység hiányait, aminek eredménye lehet javított mellékhatás-
20 profil EPS és hormonális változások vonatkozásában.

Így tehát az 5-HT_{1A} receptorokon ható ágensek - mind agonisták, mind antagonisták - feltételezhetően hatásosak pszichiátriai és neurológiai rendellenességek terápiájában, ezért irántuk igen nagy az igény az orvostudomány részéről. Továbbá olyan antagonisták, amelyek
25 egyidejűleg hatásos szerotonin újrafelvételt inhibáló aktivitásúak és/vagy D₄ és/vagy D₃ aktivitásúak, különösen hatékonyak lehetnek különböző pszichiátriai és neurológiai rendellenesség kezelésében.

Van Steen, Bart J. és munkatársai a J. Med. Chem., 37(17), 2761 – 2763 (1994) szakirodalmi helyen bizonyos rokon szerkezetű benzofurán- és benzodioxán-származékokat is-
30 mertetnek, amelyek affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptorok irányában és így felhasználhatók depresszió és szorongás kezelésére..

Felismertük, hogy heteroaril-származékok egy következőkben ismertetésre kerülő csoportja nagy affinitással kapcsolódik 5-HT_{1A} receptorokhoz, továbbá szerotonin újrafelvé-

telt inhibítáló aktivitásúak. Felismertük továbbá, hogy ezek a vegyületek hatékonyak D₃ és/vagy a D₄ receptorok vonatkozásában is.

A fentiek alapján a találmány az (I) általános képletű vegyületekre, ezek enantiomerjeire és az enantiomerek tetszőleges keverékeire, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik. Az (I) általános képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-N R^{16}$ vagy $-CR^4 R^5$ általános képletű csoport;

Y $-CR^6 R^7$, $-CR^6 R^7 - CR^8 R^9$ -, $-CR^6 = CR^7$ - vagy $CO - CR^6 R^7$ általános képletű csoport; vagy

X és Y együtt $-CR^4 = CR^5$ - vagy $-CR^4 = CR^5 - CR^6 R^7$ - általános képletű csoportot alkot;

10 Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;

m értéke 2 vagy 3;

A jelentése oxigén- vagy kénatom;

W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

15 Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R⁹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, hidroxi-, formil-, acil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, acilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot jelentenek;

R¹⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, formil- vagy acilcsoport;

R¹⁰ és R¹¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilencsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot; és

R¹², R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxi-, formil-, acil-, amino-, acilamino-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot vagy -SO₂NR²⁰R²¹ vagy -NR²⁰R²¹ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletekben R²⁰ és R²¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R²⁰ és R²¹ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó, adott esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy acilcsoporttal szubsztituált karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, továbbá gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyagok közül legalább egyet tartalmaznak.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók szerotonin újrafelvételének gátlása és az 5-HT_{1A} receptorok antagonizálása útján kezelhető rendellenességek vagy megbetegedések kezelésére.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyekkel 5-HT_{1A} receptorokra és dopamin D₄ receptorokra kifejtett hatásra érzékeny rendellenességek vagy megbetegedések kezelhetők.

Közelebbről, a találmány az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók viselkedésbeli rendellenességek, például általános szorongásos rendellenesség, pánikrohamok, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió, szociális fóbiák és táplálkozási rendellenességek, továbbá más pszichiátriai rendellenességek, így például pszichózis és neurológiai rendellenességek kezelésére.

Az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában kifejtett antagonistá hatásuk és a szerotonin újrafelvételt inhibáló hatásuk kombinált megjelenésére tekintettel a találmány szerinti vegyületek különösen értékesek abból a szempontból, hogy depresszió kezelésénél hatásuk megkezdése gyorsan jelentkezik. Így a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók depresszió kezelésére olyan betegeknél, akik rezisztensek a jelenleg forgalomban lévő antidepresszánsokkal végrehajtott kezelésre.

A találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} és D₄ receptorok vonatkozásában. Így a találmány szerinti vegyületek előnyösen alkalmazhatók olyan gyógyászati készítmények előállításánál, amelyekkel viselkedésbeli rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenességek, pánikrohamok, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió, szociális fóbiák és táplálkozásbeli rendellenességek, továbbá más pszichiátriai rendellenességek, így például pszichózis és neurológiai rendellenességek kezelhetők.

Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, Z jelentése előnyösen oxigénatom; Y jelentése előnyösen -CH₂CH₂- vagy -CH₂CO- képletű csoport; X jelentése előnyösen oxigénatom vagy iminocsoport; W jelentése előnyösen nitrogénatom; m értéke előnyösen 2; n értéke előnyösen 2, 3 vagy 4; és n értéke különösen előnyösen 2.

R¹, R² és R³ jelentése előnyösen hidrogén- vagy halogénatom vagy cianocsoport.

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ és R¹⁶ előnyösen egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy heteroaril-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, aril-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilszulfonil- vagy karbonilaminocsoportot vagy -NR²⁰R²¹ vagy -SO₂NR²⁰R²¹ általános képletű csoportot jelent.

Még inkább előnyösen R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ és R¹⁶ egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluoratomot vagy tiofén-, metil-, etil-, ciklopropil-, trifluormetil-, ciano-, piperazinil-, 4-metil-1-piperazinil-, 1-piperidinil-, 1-piperidinilszulfonil-, metánszulfonil-, metiltio-, fenil- vagy karbonilaminocsoportot jelent.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek közül a következőkben felsorolt vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik:

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril, 1a

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-trifluor-metilnikotinonitril, 1b

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-trifluormetilnikotinonitril, 1c

- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-trifluormetilnikotinonitril, 1d
 {2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-6-metilnikotinonitril, 1e
- 5 3-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1f
 2-klór-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1g
 2-bróm-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1h
 3-klór-5-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1i
 2-klór-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1j
- 10 2-bróm-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1k
 3-klór-5-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1l
 3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1m
 4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-3-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin, 1n
- 15 4-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-3-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin, 1o
 2-{4-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1p
 2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1q
- 20 2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1r
 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1s
- 25 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1t
 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1u
 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1v
- 30 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1x
 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}nikotinonitril, 2a

- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-metán-szulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2b
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2c
- 5 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-nikotinamid, 2d
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2e
- 4-ciano-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 2f
- 10 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid, 2g
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(piperidin-1-il)-nikotinonitril, 2h
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinonitril, 2i
- 15 6-ciklopropil-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-trifluor-metilnikotinonitril, 2j
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2k
- 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-3-fenil-szulfonilpiridin, 2l
- 20 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin, 2m
- 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotino-nitril, 2n
- 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilnikotino-
- 25 nitril, 2o
- 5-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2p
- 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2q
- 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotino-nitril, 2r
- 30 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-nikotinonitril, 2s
- 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-nikotinonitril, 2t

- 5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 2u
- 5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2v
- 5 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2x
- 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotinonitril, 2y
- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]nikotinonitril, 2z
- 10 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, 2aa
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4-metilnikotinonitril, 2ab
- 15 4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-6-metilnikotinonitril, 2ac
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, 2ad
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-nikotinonitril, 2ae
- 20 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-nikotinonitril, 2af
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-5-fluornikotinonitril, 2ag
- 25 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]nikotinonitril, 2ah
- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, 2ai
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4-metilnikotinonitril, 2aj
- 30 4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-6-metilnikotinonitril, 2ak
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, 2al

- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]nikotinonitril, 2am
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-nikotinonitril, 2an
- 5 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-5-fluornikotinonitril, 2ao
- 5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2ap
- 5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, 2aq
- 10 5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-pirimidin, 2ar
- 5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, 2as
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilpirimidin,
- 15 2at
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilpirimidin, 2au
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metoxinikotinonitril, 2av
- 20 6-klór-2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotinonitril, 2ax
- 6-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotinonitril, 2ay
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-etilpirimidin, 2az
- 25 2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, 2ba
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetoxipirimidin, 2bb
- 4-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilpirimidin, 2bc
- 30 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, 2bd.

Egyes (I) általános képletű vegyületek lehetnek optikai izomerek formájában. Szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi köre kiterjed ilyen optikai izomerekre is.

Az „1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó lán-
cú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-,
1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil- vagy 2-metil-1-propilcsoportot értjük.

Hasonló módon a 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok és 2-6 szénatomot tar-
5 talmazó alkinilcsoportok olyan, 2-6 szénatomot tartalmazó csoportok, amelyek legalább egy
kettős kötést, illetve hármas kötést tartalmaznak.

A „halogénatom” kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értjük.

A „3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport” kifejezés alatt monociklusos vagy
biciklusos, 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos csoportokat, így például a ciklopropil-,
10 ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot értjük.

Az „1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport”, „1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-
csoport” és „1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonilcsoport” kifejezések olyan csoportokat
jelölnek, amelyeknél az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport a korábbiakban definiált.

Az „arilcsoport” kifejezés alatt karbociklusos aromás csoportokat, így például a fenil-
15 és naftilcsoportot értjük.

A „heteroarilcsoport” kifejezés alatt legalább egy nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot
tartalmazó, mono- vagy biciklusos heterociklusos aromás csoportokat, így például a furil-,
pirrolil-, tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, imidazolil-, piridil-, pirimidinil-,
tetrazolil-, benzofuranil-, benztienil-, benzimidazolil- és indolilcsoportot értjük. Előnyös
20 heteroarilcsoportok a monociklusos arilcsoportok, különösen előnyös a tienil- és piperi-
dinilcsoport.

Az „acilcsoport” kifejezés alatt olyan $-CO-$ alkil csoportot értünk, amelynél az alkil-
csoport a fentiekben definiált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

Az aminocsoport $-NH_2$ csoportot jelöl.

25 Az (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminocsoport alatt olyan $-NH-$ alkil csoportot és a
di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminocsoport alatt olyan $-N-(alkil)_2$ csoportot értünk, ame-
lyeknél az alkilcsoport a fentiekben definiált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

Az „acilaminocsoport” kifejezés alatt az $-NH-$ acilcsoportot értjük, ahol „acil” jelenté-
se a korábban megadott.

30 A karbonilaminocsoport a $-CONH-$ csoportot jelenti.

Az „(1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilaminocsoport” alatt az alkil-
-O-CO-NH- csoportot értjük, amelynél az alkilcsoport a fentiekben definiált 1-6 szénatomot
tartalmazó alkilcsoport.

Az „(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoport” alatt az alkil-NH-CO-NH- csoportot értjük, amelynél az alkilcsoport a fentiekben definiált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A „di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoport” alatt az (alkil)₂-NH-CO-NH- csoportot értjük, amelynél az alkilcsoport a fentiekben definiált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A leírásban a szubsztituált fenilcsoport alatt olyan fenilcsoportot értünk adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 helyettesítővel, éspedig halogénatomok vagy nitro-, ciano-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, hidroxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino- és di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminocsoportok közül megválasztott helyettesítővel.

A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sói előnyösen olyan, gyógyászatilag elfogadható sók, amelyeket a találmány szerinti vegyületek nem-toxikus savakkal képeznek. Az ilyen szerves sókra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavval, fumársavval, benzoesavval, aszkorbinsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilénszalicilsavval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkőssavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnaminsavval, citrakonsavval, aszparáginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-aminobenzoesavval, glutaminsavval vagy benzolszulfonsavval, illetve teofillin-ecetsavakkal, valamint 8-halogén-teofillinekkal, így például 8-brómteofillinnel képzett sókat. Az ilyen szervetlen sókra példaképpen megemlíthetjük a hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétromsavval képzett sókat.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek továbbá nem-szolvatált formában, valamint gyógyászatilag elfogadható oldószerekkel, így például vízzel vagy etanollal alkotott szolvátok formájában. Általában a szolvatált formák ekvivalensek a nem-szolvatált formákkal a találmány céljai szempontjából.

Néhány találmány szerinti vegyület királis centrumokat tartalmaz, az ilyen vegyületek izomerek (így például enantiomerek) formájában lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az összes ilyen izomert és ezek elegyeit, beleértve a racém elegyeket.

A racém formák rezolválhatók optikai antipódjaikra ismert módszerekkel, így például úgy, hogy a diasztereomer sókat egy optikailag aktív savval szeparáljuk, majd az optikailag aktív aminvegyületet egy bázissal végzett kezelés útján felszabadítjuk. A racémátok optikailag aktív antipódokra történő rezolválására egy másik módszer egy optikailag aktív mátrixon történő kromatografáláson alapul. A találmány szerinti racém vegyületek rezolválhatók to-

vábbá optikai antipódjaikra például a megfelelő D- vagy L-(tartarát, mandelát- vagy kámfor-szulfonát)sók frakcionált kristályosítása útján. A találmány szerinti vegyületek rezolválhatók továbbá diasztereomer származékaik képzése útján is.

Az optikai izomerek rezolválására további módszerek ismeretesek a szakirodalomból.

- 5 Ilyen módszereket ismertetnek például Jaques, J., Collet, A. és Wilen, S. "Enantiomers, Racemates and Resolutions" című könyvükben, amely megjelent 1981-ben New Yorkban a John Wiley and Sons kiadó gondozásában.

Optikailag aktív vegyületek előállíthatók optikailag aktív kiindulási anyagokból is.

- 10 A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban ismertetett módszerek valamelyikével állíthatók elő:

a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel - a képletekben n , m , R^1 - R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} - R^{15} , Q , W , X , Y , Z , A és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - reagáltatunk egy redukálószer jelenlétében;

- 15 b) valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel - a képletekben n , m , R^1 - R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} - R^{15} , Q , W , X , Y , Z , A és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott és L jelentése alkalmas kilépő csoport, így például klóratom - reagáltatunk egy alkalmas bázis jelenlétében; és

egy így kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

- 20 Az (I) általános képletű vegyületek tehát elkülöníthetők szabad bázisos formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában.

Az a) eljárás szerinti reduktív aminálást előnyösen egy közömbös szerves oldószerben, így például dimetilformamidban vagy tetrahidrofuranban, egy redukálószer, így például triacetoxibórhidrid jelenlétében szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

- 25 A b) eljárás szerinti arilezést célszerűen egy közömbös szerves oldószerben, így például dimetilformamidban egy bázis, így például kálium-terc-butylát jelenlétében $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, a leginkább előnyösen $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli hőmérséklet hajtjuk végre.

- 30 A (II) általános képletű arilpiperazin-származékok kereskedelmi forgalomban vannak vagy egyszerűen előállíthatók megfelelő arilaminokból Martin és munkatársai által a J. Med. Chem., 32, 1052 (1989) szakirodalmi helyen vagy Kruse és munkatársai által a Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 107, 303 (1988) szakirodalmi helyen ismertetett módon. A kiindulási anyagként használt arilaminok kereskedelmi forgalomban vannak vagy egyszerűen előállíthatók a szakirodalomból jól ismert módszerekkel.

A (II) általános képletű ariltetrahidropiridin-származékok a szakirodalomból, például a 2 891 066 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból vagy a J. Amer. Chem. Soc., 72, 3134 (1959) szakirodalmi helyről ismertek. Célszerűen úgy járunk el, hogy egy megfelelő arilbromid-származékba lítiumot viszünk be lítiumbromiddal végzett reagáltatás
 5 útján, majd 1-benzil-4-piperidont adagolunk. Az ezt követő savas kezelés eredményeképpen egy megfelelő N-benzil-ariltetrahidropiridin-származékot kapunk. A benzilcsoport eltávolítható ezután katalitikus hidrogénezés vagy például klórhangyasav-etilészterrel végzett kezelés útján, majd egy így kapott megfelelő etilkarbamát-származékot savas vagy lúgos hidrolízisnek vetünk alá. A kiindulási arilbromid-származékok kereskedelmi forgalomban vannak vagy
 10 a szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A (III) általános képletű aldehidek előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő példákban leírt módon. A kiindulási klórpipridin-származékok kereskedelmi forgalomban vannak vagy a szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani, anélkül
 15 azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a példákra korlátoznánk.

Az olvadáspontokat Büchi SMP-20 típusú berendezéssel határoztuk meg, a megadott értékek nem korrigált értékek. Az analitikai LC-MS értékeket PE Sciex API 150EX típusú, IonSpray forrással (D módszer) vagy melegített permetezőegységgel (APCI, A és B módszerek) és Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC rendszerrel felszerelt berendezésen vettük fel. A fo-
 20 lyadékkromatográfiás (LC) vizsgálatok során 30 · 4,6 mm méretű, 3,5 µm szemcseméretű töltettel töltött YMC ODS-A oszlopot hasznosítottunk, lineáris gradiens-elválást végeztünk víz, acetonitril és trifluorecetsav 90:10:0,05 és 10:90:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel négy percen át 2 ml/perc átfolyási sebességgel. A tisztaságot az ibolyántúli nyom (254 nm) integrálása útján határoztuk meg. Az R_t retenciós időket percekben adjuk meg.

25 A tömegspektrumokat alternáló pásztázó módszerrel mértük molekulatömeggel kapcsolatos információkat kapva. A molekulaiont (MH⁺) kis nyílásfeszültségnél (5-20 V) és a fragmentációt nagy nyílásfeszültségnél (100 V) határoztuk meg.

A preparatív LC-MS szeparálást ugyanezen a berendezésen végeztük. A folyadékkromatográfiás (LC) vizsgálatokhoz tehát 50 · 20 mm méretű, 5 µm szemcseméretű töltettel ellá-
 30 tott YMC ODS-A oszlopot használtunk és lineáris gradiens-elválást végeztünk víz, acetonitril és trifluorecetsav 80:20:0,05 és 10:90:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel hét percen át 22,7 ml/perc átfolyási sebességgel. A frakciókat úgynevezett "split-flow" MS-detektálás alapján választottuk szét.

Az ^1H -NMR-spektrumokat 250,13 MHz értéknél Bruker AC 250 típusú berendezéssel vagy 500,13 MHz értéknél Bruker DRX 500 típusú berendezéssel vettük fel. Oldószerként deuterált kloroformot (99,8 % D) vagy dimetilszulfoxidot (99,9 % D) használtunk. Belső referenciaként tetrametilszilánt hasznosítottunk. A kémiai eltolódásokat p.p.m. értékekben adjuk meg. Az NMR-jelek multiplicitásának jelölésére a következő rövidítéseket használjuk: s=szingulett, d=doblett, t=triplett, q=kvartett, qv=kvintett, h=heptett, dd=kettős dublett, dt=kettős triplet, dq=kettős kvartett, tt=triplettek triplettje, m=multipllett, b=széles szingulett. A savas protonoknak megfelelő NMR-jeleket általában elhagyjuk. A kristályos vegyületekben a víztartalmat Karl-Fischer titrálással határozzuk meg. „Szokásos feldolgozási módszer” alatt a megadott szerves oldószerrel megfelelő vizes oldatokból végzett extrahálást, az egyesített szerves extraktum szárítását (vízmentes magnéziumsulfát vagy nátriumsulfát fölött), szűrést és az oldószer vákuumban végzett elpárologtatását értjük. Az oszlopkromatografáláshoz 230-400 mesh (ASTM) méretű, Kiesegel 60 típusú szilikagélt hasznosítottunk. Ioncserés kromatografáláshoz a következő anyagokat használtuk: Varian Mega Bond Elut márkanévű 1 g-os SCX-oszlopok, a Chrompack cég 220776 katalógusszám alatt szállítja. Felhasználás előtt az SCX-oszlopokat előkondicionáltuk 3 ml 10 % ecetsavat tartalmazó metanollal.

1. példa

4,6-Dimetil-2-(2-oxo-etilszulfanil)nikotinonitril

3,0 g 4,6-dimetil-2-merkaptonikotinonitril 40 ml dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 19,2 ml 1 mol/l koncentrációjú, terc-butanollal készült kálium-terc-butilát-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 10 percen át keverjük és ezután cseppenként hozzáadjuk 3,2 g brómacetaldehid-dimetilacetál 10 ml dimetilformamiddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor 5,3 g mennyiségben kapott olajat feloldjuk 40 ml dioxánban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 20 ml 3 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatot. Az így kapott keveréket 30 °C hőmérsékleten két órán át keverjük, majd addig adunk hozzá nátriumhidrogénkarbonátot, míg pH-értéke 5 és 6 közé áll be. A vizes elegyet ezután etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 2,9 g mennyiségben olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2,45 (s, 6H); 3,35 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 9,55 (t, 1H).

2-{2-[4-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril - 1a

2,9 g 4,6-dimetil-2-(2-oxo-etilszulfanil)nikotinonitril 150 ml 1,2-diklóretánnal készült oldatához hozzáadjuk 2,6 g 4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin 150 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd 14,9 g nátrium-triacetoxibórhidridet adagolunk és ezután két órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezt követően vízbe öntjük, majd a vizes elegy-hez addig adunk hozzá nátriumkarbonátot, míg pH-értéke 7 és 8 közé áll be. Ekkor a vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és heptán elegyét használva. Az ekkor kapott olajat acetonból oxalátsóként csapjuk ki. Így 0,36 g mennyiségben a lépés címadó vegyületének oxalátsóját kapjuk.

10 LC/MS (m/z) 397 (MH⁺), R_t = 1,91, tisztaság: 97 %.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-trifluormetilnikotinonitril, **1b**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), R_t = 2,17, tisztaság: 73 %.

15 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-trifluormetilnikotinonitril, **1c**: LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), R_t = 2,21, tisztaság: 82 %.

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-trifluormetilnikotinonitril, **1d**: LC/MS (m/z) 533 (MH⁺), R_t = 2,38, tisztaság: 86 %.

{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril, **1e**: LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), R_t = 1,95, tisztaság: 98 %.

20 3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, **1f**: LC/MS (m/z) 356 (MH⁺), R_t = 1,04, tisztaság: 97 %.

2-klór-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1g**: LC/MS (m/z) 376 (MH⁺), R_t = 1,54, tisztaság: 95 %.

25 2-bróm-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1h**: LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), R_t = 1,63, tisztaság: 90 %.

3-klór-5-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1i**: LC/MS (m/z) 376 (MH⁺), R_t = 1,54, tisztaság: 95 %.

2-klór-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1j**: LC/MS (m/z) 401 (MH⁺), R_t = 1,54, tisztaság: 94 %.

30 2-bróm-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1k**: LC/MS (m/z) 445 (MH⁺), R_t = 1,63, tisztaság: 92 %.

3-klór-5-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **1l**: LC/MS (m/z) 401 (MH⁺), R_t = 1,59, tisztaság: 90 %.

3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, **1m**: LC/MS (m/z) 381 (MH⁺), $R_t = 1,08$, tisztaság: 100 %.

4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-(piperidin-1-ilszulfonil)piridin, **1n**: LC/MS (m/z) 530 (MH⁺), tisztaság: 88 %.

5 4-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-(piperidin-1-ilszulfonil)piridin, **1o**: LC/MS (m/z) 505 (MH⁺), $R_t = 1,87$, tisztaság: 100 %.

2-{4-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluor-metilpiridin, **1p**: LC/MS (m/z) 454 (MH⁺), $R_t = 2,14$, tisztaság: 75 %.

10 2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, **1q**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), $R_t = 2,14$, tisztaság: 82 %.

2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, **1r**: LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), $R_t = 2,08$, tisztaság: 71 %.

2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-5-trifluor-metilpiridin, **1s**: LC/MS (m/z) 440 (MH⁺), $R_t = 2,07$, tisztaság: 98 %.

15 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-4,6-dimetil-nikotinonitril, **1t**: LC/MS (m/z) 425 (MH⁺), $R_t = 1,99$, tisztaság: 100 %.

2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-4,6-dimetil-nikotinonitril, **1u**: LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), $R_t = 2,05$, tisztaság: 82 %.

20 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, **1v**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), $R_t = 2,07$, tisztaság: 97 %.

2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, **1x**: LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), $R_t = 2,00$, tisztaság: 98 %.

2. példa

2-[4-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilmerkaptán

25 4,5 g 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin és 1,75 g tiirán 200 ml dimetil-formamiddal készült oldatát egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd bepároljuk és a maradékot tetrahidrofuránban újraoldjuk. Az így kapott oldatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkro-matográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és heptán elegyét használva. Így
30 2,2 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk olajként.

MS m/z (%): 261 (MH⁺, 100 %), 202 (100 %), 159 (23 %).

2-{2-[4-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il-etilszulfanil]}nikotinonitril, 2a

2,2 g 2-[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilmerkaptánt feloldunk 0,81 g kálium-terc-butilát 25 ml dimetilformamiddal készült oldatában, majd 15 percen át keverést

végzünk és ezt követően a reakcióelegyet 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután cseppenként beadagoljuk 1,91 g 2-klórnikotinonitril 25 ml dimetilformamiddal készült oldatát, majd a keverést 50 °C hőmérsékleten további két órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot tetrahydrofuránban feloldjuk. Az így kapott oldatot telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát, heptán és trietilamin elegyét használva. Így olaj formájában az előállítani kívánt vegyületet kapjuk, amelyet ezután oxalátsóként csapunk ki acetontól, 1,45 g mennyiségű terméket kapva.

10 LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), R_t = 1,70, tisztaság: 87 %.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, **2b**: LC/MS (m/z) 551 (MH⁺), R_t = 2,20, tisztaság: 77 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-
15 -metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, **2c**: LC/MS (m/z) 505 (MH⁺), R_t = 2,33, tisztaság: 87 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinamid, **2d**: LC/MS (m/z) 440 (MH⁺), R_t = 1,58, tisztaság: 90 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
20 nikotinonitril, **2e**: LC/MS (m/z) 408 (MH⁺), R_t = 1,75, tisztaság: 96 %;

4-ciano-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, **2f**:
LC/MS (m/z) 367 (MH⁺), R_t = 1,62, tisztaság: 82 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid,
2g: LC/MS (m/z) 399 (MH⁺), R_t = 1,55, tisztaság: 97 %;

25 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, **2h**: LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), R_t = 2,24, tisztaság: 98 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinonitril, **2i**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), R_t = 1,34, tisztaság: 79 %;

6-ciklopropil-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-
30 -trifluormetilnikotinonitril, **2j**: LC/MS (m/z) 475 (MH⁺), R_t = 2,29, tisztaság: 99 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, **2k**: LC/MS (m/z) 510 (MH⁺), R_t = 2,16, tisztaság: 98 %;

2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-3-fenilszulfonilpiridin, **2l**: LC/MS (m/z) 526 (MH⁺), R_t = 2,11, tisztaság: 92 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin,
2m: LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), R_t = 1,67, tisztaság: 87 %;

2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-
nikotinonitril, **2n**: LC/MS (m/z) 412 (MH⁺), R_t = 2,02, tisztaság: 96 %;

5 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-
-metilnikotinonitril, **2o**: LC/MS (m/z) 432 (MH⁺), R_t = 2,00, tisztaság: 93 %;

5-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotino-
nitril, **2p**: LC/MS (m/z) 418 (MH⁺), R_t = 1,90, tisztaság: 73 %;

10 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotino-
nitril, **2q**: LC/MS (m/z) 418 (MH⁺), R_t = 1,91, tisztaság: 72 %;

6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluor-
nikotinonitril, **2r**: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), R_t = 1,95, tisztaság: 89 %;

2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-
-dimetilnikotinonitril, **2s**: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), R_t = 2,04, tisztaság: 78 %;

15 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
-4-metilnikotinonitril, **2t**: LC/MS (m/z) 457 (MH⁺), R_t = 2,04, tisztaság: 87 %;

5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
-4,6-dimetilnikotinonitril, **2u**: LC/MS (m/z) 471 (MH⁺), R_t = 2,24, tisztaság: 81 %;

20 5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
nikotinonitril, **2v**: LC/MS (m/z) 443 (MH⁺), R_t = 1,97, tisztaság: 81 %;

6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
nikotinonitril, **2x**: LC/MS (m/z) 443 (MH⁺), R_t = 1,91, tisztaság: 87 %;

6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-
-5-fluornikotinonitril, **2y**: LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), R_t = 1,62, tisztaság: 84 %;

25 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-
nikotinonitril, **2z**: LC/MS (m/z) 431 (MH⁺), R_t = 1,62, tisztaság: 94 %;

2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-
-dimetilnikotinonitril, **2aa**: LC/MS (m/z) 459 (MH⁺), R_t = 1,87, tisztaság: 72 %;

30 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfa-
nil]-4-metilnikotinonitril, **2ab**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), R_t = 1,91, tisztaság: 97 %;

4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszul-
fanil]-6-metilnikotinonitril, **2ac**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), R_t = 1,87, tisztaság: 85 %;

5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszul-
fanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, **2ad**: LC/MS (m/z) 493 (MH⁺), R_t = 2,12, tisztaság: 98 %;

5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]nikotinonitril, **2ae**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), R_t = 1,87, tisztaság: 96 %;

6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]nikotinonitril, **2af**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), R_t = 1,79, tisztaság: 98 %;

5 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-5-fluornikotinonitril, **2ag**: LC/MS (m/z) 483 (MH⁺), R_t = 1,83, tisztaság: 96 %;

2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]nikotinonitril, **2ah**: LC/MS (m/z) 417 (MH⁺), R_t = 1,75, tisztaság: 93 %;

10 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, **2ai**: LC/MS (m/z) 445 (MH⁺), R_t = 2,04, tisztaság: 96 %;

6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-4-metilnikotinonitril, **2aj**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), R_t = 2,08, tisztaság: 96 %;

4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-6-metilnikotinonitril, **2ak**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), R_t = 1,95, tisztaság: 89 %;

15 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-4,6-dimetilnikotinonitril, **2al**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), R_t = 2,24, tisztaság: 97 %;

5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]nikotinonitril, **2am**: LC/MS (m/z) 451 (MH⁺), R_t = 2,00, tisztaság: 96 %;

20 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-nikotinonitril, **2an**: LC/MS (m/z) 451 (MH⁺), R_t = 1,95, tisztaság: 74 %;

6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil]-5-fluornikotinonitril, **2ao**: LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), R_t = 2,00, tisztaság: 96 %;

5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil}-pirimidin, **2ap**: LC/MS (m/z) 384 (MH⁺), R_t = 1,66, tisztaság: 99 %;

25 5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, **2aq**: LC/MS (m/z) 507 (MH⁺), R_t = 2,49, tisztaság: 93 %;

5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil}pirimidin, **2ar**: LC/MS (m/z) 409 (MH⁺), R_t = 1,70, tisztaság: 98 %;

30 5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, **2as**: LC/MS (m/z) 532 (MH⁺), R_t = 2,49, tisztaság: 91 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etil-szulfanil}-4,6-dimetilpirimidin, **2at**: LC/MS (m/z) 387 (MH⁺), R_t = 1,66, tisztaság: 95 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilpirimidin, **2au**: LC/MS (m/z) 413 (MH⁺), R_t = 1,70, tisztaság: 80 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metoxi-nikotinonitril, **2av**: LC/MS (m/z) 414 (MH⁺), R_t = 1,8, tisztaság: 83 %;

5 6-klór-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluor-nikotinonitril, **2ax**: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), R_t = 2,0, tisztaság: 86 %;

6-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotinonitril, **2ay**: LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), R_t = 2,0, tisztaság: 84 %;

10 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-etilpirimidin, **2az**: LC/MS (m/z) 387 (MH⁺), R_t = 1,8, tisztaság: 83 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-pirimidin, **2ba**: LC/MS (m/z) 427 (MH⁺), R_t = 1,8, tisztaság: 78 %;

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetoxi-pirimidin, **2bb**: LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), R_t = 1,9, tisztaság: 70 %;

15 4-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilpirimidin, **2bc**: LC/MS (m/z) 433 (MH⁺), R_t = 1,8, tisztaság: 78 %;

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, **2bd**: LC/MS (m/z) 434 (MH⁺), R_t = 2,0, tisztaság: 84 %;

Farmakológiai vizsgálatok

20 A találmány szerinti vegyületeknek 5-HT_{1A} receptorokhoz való affinitását meghatározhatjuk úgy, hogy mérjük egy radioaktív ligandumnak az 5-HT_{1A} receptorokhoz való kötése inhibítlását a következő módon:

³H-5-CT humán-5-HT_{1A} receptorokhoz való kötésének inhibítlása

E módszerrel *in vitro* meghatározzuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e az 5-HT_{1A} agonista hatású ³H-5-karboxamidotriptamin (³H-5-CT) kötését transzfektált HeLa sejtekben (HA7) stabilan kifejezett klónozott humán 5-HT_{1A} receptorokhoz [a HA7 sejtek vonatkozásában lásd Fargin, A. és munkatársai: J. Biol. Chem., 264, 14848 (1989)]. A vizsgálatot Harrington, M. A. és munkatársai által a J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, 1098 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosításával hajtjuk végre. Humán 5-HT_{1A} receptorokat (40 µg sejthomogenizátum) 15 percen át 37 °C hőmérsékleten inkubálunk 50 mM Tris-pufferben (pH-értéke: 7,7) ³H-5-CT jelenlétében. A nem-specifikus kötést meghatározzuk 10 µM metergoline adagolása útján. A reakciót Tomtec Cell Harvester típusú berendezésben Unifilter GF/B típusú szűrőkön át végzett gyors szűréssel szakítjuk meg. A szűrleteket Packar Top Counter típusú számlálóberendezésben számlálásnak vetjük

alá. Az 1a, 1b, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ab, 2ah és 2aj vegyületeket vizsgáltuk, ezek IC_{50} értéke kisebb, mint 300 nM.

Vizsgáltuk továbbá a találmány szerinti vegyületeknek a szerotonin újrafelvételére kifejtett hatását a következő tesztben.

5 **³H-5-HT patkány agyi szinaptoszómák által történő felvételének gátlása**

E módszert használva *in vitro* meghatározhatjuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e a ³H-5-HT akkumulációját patkánytól vett agyi szinaptoszómákban. A vizsgálatot Hyttel, J. által a *Psychopharmacology*, **60**, 13 (1978) szakirodalmi helyen ismertett módon hajtjuk végre. Az 1a, 1r, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ab, 2ah és 2aj vegyületeket vizsgáltuk, ezek IC_{50} értéke kisebb, mint 20 nM.

Néhány találmány szerinti vegyület 5-HT_{1A} antagonistá aktivitását meghatároztuk *in vitro* klónozott, transzfektált HeLa (HA 7) sejtekben expresszált 5-HT_{1A} receptoroknál. Ennél a vizsgálatnál az antagonistá aktivitást úgy határozzuk meg, hogy mérjük a kísérleti vegyületeknek forskolinnal kiváltott cAMP akkumuláció 5-HT által kiváltott inhibíciójával szemben mutatott antagonizáló képességét. A vizsgálatot Pauwels, P.J. és munkatársai által a *Biochem. Pharmacol.*, **45**, 375 (1993) szakirodalmi helyen ismertett módszer módosított változata szerint hajtjuk végre. Az 1a, 1b, 1e és 1v vegyületeket vizsgáltuk, ezek IC_{50} -értéke kisebb, mint 7000 nM.

Néhány találmány szerinti vegyülettel vizsgálatot végeztünk az 5-HT_{1A} receptorokon *in vivo* kifejtett hatásuk megállapítása céljából a Sánchez, C. és munkatársai által az *Eur. J. Pharmacol.*, **315**, 245 (1996) szakirodalmi helyen ismertett módszerrel. Ennél a vizsgálatnál a kísérleti vegyületek antagonistá hatásait állapítjuk meg úgy, hogy mérjük a kísérleti vegyületeknek az 5-MeO-DMT által kiváltott 5-HT szindróma gátlásában kifejtett képességét.

A találmány szerinti vegyületek értékes aktivitást mutatnak mint szerotonin újrafelvételét inhibáló anyagok és az 5-HT_{1A} receptorokon antagonizáló hatásúak. A találmány szerinti vegyületeket ezért hasznosíthatóknak tekintjük olyan megbetegedések és rendellenességek kezelésére, amelyek szerotonin újrafelvételét inhibáló anyagokra és az 5-HT_{1A} receptorokon antagonizáló hatású anyagokra reagálnak. A szerotonin újrafelvételét inhibáló anyagokra reagáló megbetegedések a szakirodalomból jól ismertek, ide tartoznak a viselkedésbeli zavarok, így például depresszió, pszichózis, továbbá szorongásos rendellenességek, így például általános szorongás, pánikrendellenességek és obszesszív-kompulzív rendellenességek.

Miként a korábbiakban kifejtettük, a találmány szerinti vegyületek által az 5-HT_{1A} receptorokon kifejtett antagonizáló hatás ellensúlyozza a szerotonin újrafelvételének inhibálá-

sa útján kiváltott negatív „feed back” mechanizmust és így a találmány szerinti vegyületek által kifejtett, szerotonin újrafelvételét inhibáló aktivitás általi hatás javul.

A találmány szerinti vegyületek ezért különösen előnyösen hasznosíthatók mint depresszió kezelésében igen gyorsan hatásos gyógyászati készítmények hatóanyagai. A találmány szerinti vegyületekkel olyan depressziók is kezelhetők, amelyek eddig nem voltak kezelhetők a jelenleg forgalomban lévő SSRI-antidepresszánsokkal.

Néhány találmány szerinti vegyületet ugyanakkor hatékonyak találtunk a dopamin D₃ és D₄ receptorokon az alábbi vizsgálatokban.

[³H]-YM-09151-2 humán dopamin D₄ receptorokhoz való kötésének inhibálása

E módszerrel meghatározzuk *in vitro* a kísérleti vegyületeknek azt a hatását, hogy képesek-e inhibálni [³H]-YM-09151-2 0,06 nM mennyiségének kötődését humán klónozott dopamin D_{4,2} receptorok CHO-sejtekben kifejezett membránjaihoz. E módszert a NEN Life Science Products, Inc. amerikai egyesült államokbeli cég által módosított változatban, a PC2533-10/96 jelölésű technikai ismertetése szerint hajtjuk végre.

[³H]-Spiperone humán D₃ receptorokhoz való kötésének inhibálása

E módszerrel *in vitro* meghatározzuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e 0,3 mM mennyiségben vett [³H]-Spiperone CHO-sejtekben kifejezett humán klónozott dopamin D₃ receptorok membránjaihoz való kötődését. E módszert MacKenzie, R. G. és munkatársai ismertetik az Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec., 266, 79-85 (1994) szakirodalmi helyen, mi egy módosított változatot hasznosítottunk.

A fenti vizsgálatokból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában, gátló aktivitást fejtenek ki a szerotonin újrafelvételére szolgáló helyeken, továbbá affinitást mutatnak a dopamin D₃ és D₄ receptorok vonatkozásában. Miként a korábbiakban említettük, a találmány szerinti vegyületek ezért hasznosíthatók pszichiátriai és neurológiai rendellenességek kezelésére.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Tablettákat például előállíthatunk úgy, hogy a hatóanyagot szokásos hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverhetjük, majd a kapott keveréket hagyományos tablettázóberendezésben sajtolásnak vetjük alá. A hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokra példaképpen a következőket említhetjük: kukoricakeményítő, burgonyakeményítő, talkum, magnéziumtíarát, zselatin, aktáz és gyanták. Ilyen célokra használhatunk bármely más hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot, így például színezékeket, ízesítőszereket és konzerválószereket, feltéve, hogy a hatóanyaggal összeférhetők. Az injektlásra alkalmas oldatok elkészíthetők úgy, hogy a hatóanyagot és esetleges adalékanyagokat feloldjuk az injektlásra al-

alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, ezután az oldat térfogatát a kívánt értékre beállítjuk, az oldatot sterilizáljuk, végül alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Adalékanyagként a szakirodalomból e célra ismert bármely adalékanyagot, így például a tonicitás beállítására alkalmas ágenseket, konzerválószeret és antioxidánsokat alkalmazhatunk.

5 A találmány szerinti gyógyászati készítmények beadhatók bármely alkalmas módon, így például orálisan például tabletta, kapszula, por vagy szirup formájában vagy parenterálisan injektálásra alkalmas oldat formájában. Az ilyen készítmények – mint említettük – a szakirodalomból jól ismert módon állíthatók elő bármely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy más adalékanyag felhasználásával.

10 A találmány szerinti vegyületeket Célszerűen olyan dózisegységek formájában adhatjuk be, amelyek a hatóanyagból mintegy 0,01 mg és 1000 mg közötti mennyiséget tartalmaznak. A napi összdózis egy találmány szerinti hatóanyagból rendszerint mintegy 0,05 mg és 500 mg, a leginkább előnyösen mintegy 0,1 mg és 50 mg közötti.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ezek enantiomerjei és az enantiomerek tetszőleges keverékei, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói – a képletben

- 5 X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-N R^{16}$ vagy $-CR^4 R^5$ általános képletű csoport;
Y jelentése $-CR^6 R^7$, $-CR^6 R^7-CR^8 R^9$, $-CR^6=CR^7$ vagy $CO-CR^6 R^7$ általános képletű csoport; vagy

X és Y együtt $-CR^4=CR^5$ - vagy $-CR^4=CR^5-CR^6 R^7$ általános képletű csoportot alkot;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

- 10 n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;

m értéke 2 vagy 3;

A jelentése oxigén- vagy kénatom;

W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

- 15 a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, hidroxil-, formil-, acil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, acilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot jelentenek;

20 R^{16} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluormetil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, formil- vagy acilcsoport;

30

R¹⁰ és R¹¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilénecsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot; és

5 R¹², R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, formil-, acil-, amino-, acil-
10 amino-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot vagy -SO₂NR²⁰R²¹ vagy -NR²⁰R²¹ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletekben R²⁰ és R²¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8
15 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R²⁰ és R²¹ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó, adott esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy acilcsoporttal szubsztituált karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol Z jelentése oxigén-
20 atom.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol Y jelentése -CR⁶R⁷ vagy -CH₂CO- általános képletű csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése oxigénatom vagy iminocsoport.

25 5 Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol W jelentése nitrogénatom.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 2, 3 vagy 5.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 2.

30 8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R¹, R² és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy cianocsoportot jelent.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R¹², R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, ciano-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, acil-, nitro-, trifluormetil- vagy trifluor-
5 metoxicsoportot jelent.

10. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R¹², R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy heteroaril-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, aril-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilszulfonil-, acilamino- vagy aminokarbonilcsoportot
10 vagy -NR²⁰R²¹ vagy -SO₂NR²⁰R²¹ általános képletű csoportot jelent.

11. A 10. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ és R¹⁶ egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluoratomot vagy tiofén-, metil-, etil-, ciklopropil-, trifluormetil-, ciano-, piperazinil-, 1-piperidinil-, 1-piperidinilszulfonil-, metánszulfonil-, metilszulfidil-, fenil-, acilamino- vagy aminokarbonilcsoportot jelent.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül az alábbi vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik:

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril,
1a

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-trifluor-
20 metilnikotinonitril, 1b

2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-4-
-trifluormetilnikotinonitril, 1c

2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-
-trifluormetilnikotinonitril, 1d

25 {2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-
nikotinonitril, 1e

3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1f

2-klór-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1g

2-bróm-3-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1h

30 3-klór-5-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1i

2-klór-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1j

2-bróm-3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1k

- 3-klór-5-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 1l
- 3-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1m
- 4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-3-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin, 1n
- 5 4-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-3-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin, 1o
- 2-{4-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1p
- 2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluor-
10 metilpiridin, 1q
- 2-{4-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-5-trifluor-
metilpiridin, 1r
- 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-5-trifluor-
metilpiridin, 1s
- 15 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-4,6-dimetil-niko-
tinonitril, 1t
- 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]butilsulfanil}-4,6-dimetil-niko-
tinonitril, 1u
- 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-5-trifluor-
20 metilpiridin, 1v
- 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}-4,6-dimetil-
nikotinonitril, 1x
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}nikotinonitril, 2a
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-3-metán-
25 szulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2b
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-4-metil-6-
-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2c
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}-6-metil-
nikotinamid, 2d
- 30 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilsulfanil}nikotinonitril,
2e
- 4-ciano-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}piridin, 2f

- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid, 2g
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi)-4-metil-6-(piperidin-1-il)-
nikotinonitril, 2h
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi)-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinonitril, 2i
- 5 6-ciklopropil-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi)-4-trifluor-
metilnikotinonitril, 2j
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-
-fenilpiridin, 2k
- 10 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-3-fenil-
szulfonilpiridin, 2l
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin, 2m
- 2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotino-
nitril, 2n
- 15 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilnikotino-
nitril, 2o
- 5-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2p
- 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2q
- 6-klór-2-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotino-
nitril, 2r
- 20 2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-
nikotinonitril, 2s
- 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-
nikotinonitril, 2t
- 25 5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-
-dimetilnikotinonitril, 2u
- 5-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}niko-
tinonitril, 2v
- 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotino-
nitril, 2x
- 30 6-klór-2-{3-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluor-
nikotinonitril, 2y

- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]nikotino-
nitril, 2z
- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetil-
nikotinonitril, 2aa
- 5 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4-
-metilnikotinonitril, 2ab
- 4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-6-
-metilnikotinonitril, 2ac
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-
10 -dimetilnikotinonitril, 2ad
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-
nikotinonitril, 2ae
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-
nikotinonitril, 2af
- 15 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-5-
-fluornikotinonitril, 2ag
- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]nikotinonitril, 2ah
- 2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-dimetil-
nikotinonitril, 2ai
- 20 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4-metil-
nikotinonitril, 2aj
- 4-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-6-metil-
nikotinonitril, 2ak
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-4,6-
25 -dimetilnikotinonitril, 2al
- 5-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]niko-
tinonitril, 2am
- 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-
nikotinonitril, 2an
- 30 6-klór-2-[2-[4-(6-klór-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)piperazin-1-il]etilszulfanil]-5-fluor-
nikotinonitril, 2ao
- 5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2ap

- 5-ciano-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-szulfanil-2-fenilpirimidin, 2aq
- 5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-pirimidin, 2ar
- 5 5-ciano-4-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, 2as
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilpirimidin, 2at
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetil-
- 10 pirimidin, 2au
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metoxinikotinonitril, 2av
- 6-klór-2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluornikotinonitril, 2ax
- 15 6-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-fluor-nikotinonitril, 2ay
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-5-etilpirimidin, 2az
- 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-pirimidin, 2ba
- 20 2-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetoxipirimidin, 2bb
- 4-klór-2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metil-pirimidin, 2bc
- 2-{2-[4-(8-ciano-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-
- 25 pirimidin, 2bd.

13. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy prodrugját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinációban.

- 30 14. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szerotonin újrafelvételét inhibáló és az

5-HT_{1A} receptorokon antagonizáló hatású vegyületek együttes hatására reagáló megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

15. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazása és az 5-HT_{1A} receptorokon és dopamin D₄ receptorokon hatásos vegyületekre reagáló megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

16. A 14. vagy 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a megbetegedés vagy rendellenesség általános szorongásos rendellenesség, pánikrendellenesség, obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, szociális fóbia és táplálkozásbeli rendellenesség, továbbá neurológiai rendellenességek, például pszichózis.

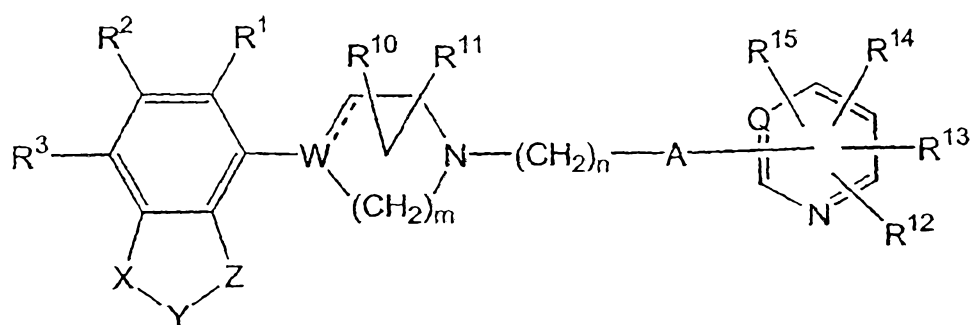
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Molnár Imre
Szabadalmi ügyvivő

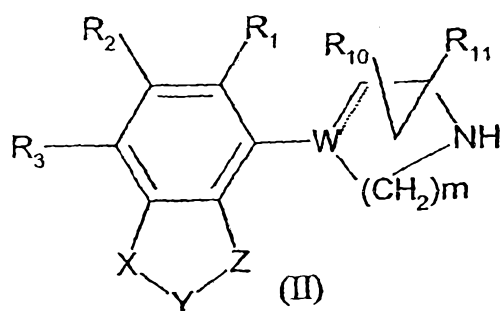
1 oldal nyitól

2004. 06. 25.

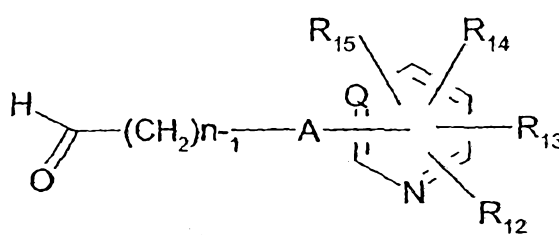
HK



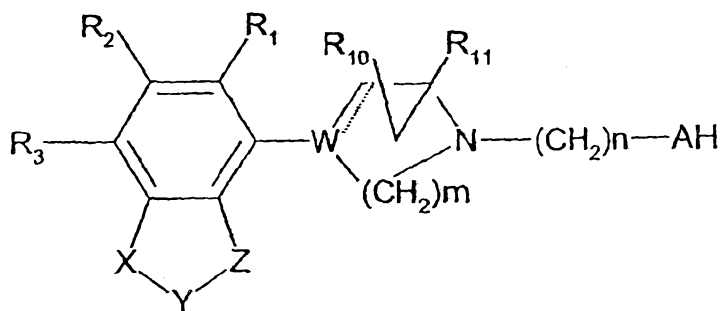
(I)



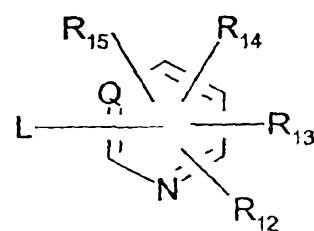
(II)



(III)



(IV)



(V)