

24753
A2

E2EKET

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre és savaddíciós sóikra - az (I) általános képletben

- Y jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
10 X jelentése oxigén- vagy kénatom;
m értéke 1 vagy 2;
p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
q értéke 0, 1 vagy 2;
s értéke 0, 1, 2 vagy 3;
15 r értéke 0, 1 vagy 2;
Q jelentése szénatom, szulfinilcsoport vagy P-OR⁵ általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
A jelentése OR⁶ általános képletű csoport és az utóbbi képletben R⁶ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy arilalkilcsoport, mimellett az utóbbi két csoport
20 esetén az arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet;
AR jelentése fenil- vagy heteroarilcsoport;
mindegyik R⁴ egymástól függetlenül alkilcsoportot, cikloalkilcsoportot vagy cikloalkilalkilcsoportot jelent;
a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
25 mindegyik R¹ azonos vagy eltérő jelentéssel alkilcsoportot jelent vagy ugyanazon szénatomhoz kapcsolódó két R¹ helyettesítő spiro-kapcsolódású cikloalkilcsoportot alkothat;
mindegyik R² azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül, halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, ^{alkoxy}alkoxi-, ^{alkenyl}alkeniloxi- vagy ^{alkinyl}alkiniloxics csoportot, ~~alkilszulfanil-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot,~~
30 hidroxilcsoportot, hidroxialkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogénalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogénkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxics csoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, acilcsoportot, alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportot, alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot vagy -NR⁹R¹⁰ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R⁹

és R^{10} egymástól függetlenül hidrogénatomot, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot vagy cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^9 és R^{10} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó gyűrűt képez;

- 5 az AR csoporthoz kapcsolódó mindegyik R^3 azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül ^{halogén} halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxicsop^{alkil}ortot, ^{alkil}alkilszulfamit-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot, hidroxilcsoportot, hidroxialkil-, -alkenil- vagy -alkinil- csoportot, halogénalkil-, ^{csoportot jelent} -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogénalkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxicsop^{csoportot}ortot, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, arilcsoportot, arilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, arilalkoxi-, -alkeniloxi- vagy alkiniloxicsop^{csoportot}ortot, -NHCOalkil-, -alkenil- vagy alkinilcsoportot, acilcsoportot, alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportot, alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot, -CONR¹¹R¹² általános képletű csoportot - ebben a képletben R^{11} és R^{12} egymástól függetlenül hidrogénatomot, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^{11} és R^{12} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó gyűrűt képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - vagy -NR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenilalkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^{13} és R^{14} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - jelent;
- 25 vagy két szomszédos R^3 szubsztituens együtt az AR-gyűrűvel kondenzált gyűrűt, és pedig az (a), (b), (c), (d) vagy (e) általános képletű gyűrűt alkot, mimellett az utóbbi öt általános képletben W jelentése oxigén- vagy kénatom, R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;
- 30 vagy pedig két szomszédos R^3 szubsztituens olyan heteroarilcsoportot alkot, amely 1 vagy 2, az AR gyűrűvel kondenzált heteroatomot tartalmaz -

- vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületek skizofrénia - beleértve a skizofrénia pozitív és negatív szimptomáit egyaránt -, más pszichózisok, továbbá olyan megbetegedéseknél a kognitív tevékenység javításá^{alkil}ra, amelyeknél a kognitív folyamatok károsodtak, azaz az Alzheimer

A feldolgozott képlet a vegyületet tartalmazó gyűrűnek készítményekre is

jelölő ábra (I),

PK

P 0 4 0 2 3 2 0

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

ARILOXIFENIL- ÉS ARILSZULFANILFENIL-SZÁRMAZÉKOK,
 EZEKET TARTALMAZÓ CYCLOXSER KÉSZÍTMÉNYEK ÉS
 ALKALMAZÁSUK

10 A találmány olyan új ariloxifenil- és arilszulfanilfenil-származékokra vonatkozik, amelyek glicin-transzporter inhibitorok és mint ilyenek hatékonyak a központi idegrendszer rendellenességei kezelésére.

A glutaminsav az emlősök központi idegrendszerében (angolszász rövidítéssel: (CNS)) az egyik fő serkentő hatású aminosav, és receptorok kétféle osztályán, és pedíg az ionotrop és
 15 metabotróp receptorokon át hat. Az ionotrop glutamát receptorokat háromféle altípusra osztják az ilyen receptorok vonatkozásában hatékony agonisták affinitásai alapján, és pedíg az N-metil-D-aszpartát (NMDA), (R,S)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilizoxazol-4-il)propionsav (AMPA) és kainsav (vagy kainát) receptorokra.

Az NMDA receptor kötőhelyeket tartalmaz moduláló hatású vegyületekhez, például a
 20 glicinhez és poliaminokhoz. A glicin receptorjához való kötődése fokozza az NMDA receptor aktiválódását. Az ilyen NMDA receptor aktiválódás egy potenciális cél lehet skizofrénia és más, az NMDA receptor diszfunkciójához köthető megbetegedések kezelésénél. Egy aktiválás elérhető a glicin-transzporter egy inhibitorával.

Molekuláris klónozás segítségével sikerült megállapítani, hogy a glicin-transzpor-
 25 tereknek kétféle típusuk van, és pedíg a GlyT-1 és GlyT-2 típusok, melyek közül a GlyT-1 tovább csoportosítható GlyT-1a, GlyT-1b és GlyT-1c típusokra.

Az NMDA receptor blokkolható olyan vegyületekkel, mint például a fenciklidin, ame-
 lyek a skizofréniára emlékeztető pszichotikus állapotot váltanak ki. Hasonló módon az NMDA antagonisták, így például a ketamin, negatív és kognitív, a skizofréniához hasonló
 30 szimptomákat váltanak ki. Ez arra utal, hogy az NMDA receptor diszfunkció részt vesz a skizofrénia patofiziológiájában.

Az NMDA receptort összefüggésbe hozták számos megbetegedéssel, így például fájdalommal [Yaksh: Pain, 37, 111-123 (1989)], spasztikussággal, izomrángással és epilepsziá-

val [Traong és munkatársai: Movement Disorders, 3, 77-87 (1988)], valamint tanulási és memóriazavarokkal [Rison és munkatársai: Neurosci. Biobehav. Rev., 19, 533-552 (1995)].

A glicin transzport antagonistákról vagy inhibitorokról feltételezik, hogy a skizofrénia kezelésében nagy mértékben hasznosak (lásd a WO 97/20533 számú nemzetközi közrebocsá-
5 tási iratot).

A glicin transzport antagonisták vagy inhibitorok hasznosak lehetnek a skizofrénia és más pszichózisok pozitív és negatív szimptomái kezelésében egyaránt, továbbá a felismerés javításában olyan állapotoknál, amikor a kognitív folyamatok leromlottak, így például Alzheimer-kór-
10 ciánál, multi-infarktusos demenciánál, AIDS szövődményeként jelentkező demen-
ciánál, Huntington-kór-
Parkinson-kór-
amiotróf laterális szklerózisnál vagy olyan meg-
betegedéseknél, ahol az agy károsodott belső vagy külső befolyás hatására, így például fejsé-
rülés vagy sztrók hatása. Hasonló módon konvulzív rendellenességek, például epilepszia,
spaszitikusság vagy izomrángás esetén a glicin transzporter antagonisták jótékony hatásúak
lehetnek.

Javított és munkatársai az Am. J. Psychiatry, 151, 1234-1236 (1994) szakirodalmi he-
15 lyen, illetve Leiderman és munkatársai a Biol. Psychiatry, 39, 213-215 (1996) szakirodalmi
helyen glicinnel folytatott klinikai kísérletekről számoltak be. Nagy dózisban glicinnel végzett
kezelés a beszámolók szerint a skizofrénia szimptomáit javítja. Az NMDA-val kapcsolatos
megbetegedések kezelésére azonban fennáll az orvostudomány részéről az igény hatékonyabb
20 vegyületekre.

A jelen találmány kidolgozásakor célul tűztük ki olyan vegyületek megtalálását, ame-
lyek a glicin-transzporter hatékony inhibitorai és következésképpen felhasználhatók az
NMDA diszfunkcióval kapcsolatos megbetegedések kezelésére.

A fenti célkitűzést az (I) általános képletű vegyületek és ezek savaddíciós sói megtalá-
25 lásával értük el. Az (I) általános képletben

Y jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

m értéke 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

30 q értéke 0, 1 vagy 2;

s értéke 0, 1, 2 vagy 3;

r értéke 0, 1 vagy 2;

Q jelentése szénatom, szulfonilcsoport vagy P-OR⁵ általános képletű csoport, és az utób-
biban R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

- A jelentése OR^6 általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aril(1-6 szénatomos)alkilcsoport, mimellett az utóbbi két csoport esetén az arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy trifluormetil-, trifluormetoxi-, ciano-, nitro- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal;
- 5 AR jelentése fenil- vagy heteroarilcsoport;
- mindegyik R^4 egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy a cikloalkilrészben 3-8 szénatomot és az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoportot jelent;
- 10 a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
- mindegyik R^1 azonos vagy eltérő jelentéssel 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy ugyanazon szénatomhoz kapcsolódó két R^1 helyettesítő 3-6-tagú, spiro-kapcsolódású cikloalkilcsoportot alkothat;
- mindegyik R^2 azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, 1-6 szénatomos alkilszulfanil-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot, hidroxilcsoportot, hidroxil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)alkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxics csoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)-cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, acilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot vagy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben
- 20 R^9 és R^{10} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot vagy 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^9 és R^{10} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez;
- 25 az AR csoportokhoz kapcsolódó mindegyik R^3 azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, 1-6 szénatomos alkilszulfanil-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot, hidroxilcsoportot, hidroxil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halo-

- gén(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)-alkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxics csoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil-(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, arilcsoportot, aril(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, aril(1-6 szénatomos)alkoxi-, -alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, -NHCO(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy alkinilcsoportot, acilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot, -CONR¹¹R¹² általános képletű csoportot - ebben a képletben R¹¹ és R¹² egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R¹¹ és R¹² adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - vagy -NR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot - ebben a képletben R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil-(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R¹³ és R¹⁴ adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - jelent;
- vagy két szomszédos R³ szubsztituens együtt az AR-gyűrűvel kondenzált gyűrűt, és pedig az (a), (b), (c), (d) vagy (e) általános képletű gyűrűt alkot, mimellett az utóbbi öt általános képletben W jelentése oxigén- vagy kénatom, R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;
- vagy pedig két szomszédos R³ szubsztituens olyan heteroarilcsoportot alkot, amely 1 vagy 2, az AR gyűrűvel kondenzált heteroatomot tartalmaz.
- Ha p, q, r vagy s értéke 0, akkor a megfelelő szubsztituensek jelentése hidrogénatom. Ha Y jelentése szénatom, akkor a szaggatott vonal kettőskötést jelent. A kettőskötés nincs jelen, ha Y jelentése nitrogénatom vagy metincsoport.
- A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati készítmények hatóanyagaiként való alkalmazására vonatkozik. A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok közül legalább eggyel összekeverve.

Közelebbről a találmány az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik olyan gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek a következőkben felsorolt megbetegedések kezelésére alkalmasak: skizofrénia - beleértve a skizofrénia pozitív és negatív szimptómáit egyaránt -, más pszichózisok, továbbá olyan megbetegedéseknél a kognitív tevékenység javítása, amelyeknél a kognitív folyamatok károsodtak, azaz az Alzheimer-kór, multi-infarktusos demencia, AIDS szövőd-
 5 ményeként jelentkező demencia, Huntington-kór, Parkinson-kór, amiotróf laterális szklerózis vagy olyan megbetegedések, ahol az agy károsodott belső vagy külső befolyás hatására, így például fejsérülés vagy sztrók hatására, konvulzív rendellenességek, például epilepszia, spasztikusság vagy izomrángás.

Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, Y jelentése előnyösen nitrogénatom, X jelentése előnyösen kénatom, Q jelentése előnyösen szénatom, A jelentése előnyösen hidroxilcsoport, p értéke előnyösen 1 vagy 2, m értéke előnyösen 1, q értéke előnyösen 0, r
 15 értéke előnyösen 0 vagy 1, s értéke előnyösen 1 vagy 2, AR előnyösen fenil-, tiofén-, piridil-, pirimidil-, tiazolil-, imidazolil- vagy benzotiazolilgyűrűt jelent; és R⁴ jelentése előnyösen metilcsoport.

Különösen előnyösek az olyan találmány szerinti vegyületek, amelyeknél AR fenil-
 csoportot jelent, r és q értéke egyaránt 0, p értéke 1 vagy 2, s értéke 1 vagy 2, r értéke 0 vagy
 1, m értéke 1, R¹ jelentése metilcsoport, A jelentése hidroxilcsoport, Q jelentése szénatom, Y
 20 jelentése nitrogénatom és X jelentése kénatom.

Méginkább előnyösek az olyan találmány szerinti vegyületek, amelyeknél mindegyik
 R³ egymástól függetlenül halogénatomot, 1-6 szénatomos alkoxics csoportot vagy 1-6 szénato-
 mos alkilcsoportot jelent.

Méginkább előnyösek az olyan találmány szerinti vegyületek, amelyeknél R³ jelentése
 25 klór- vagy fluoratom vagy metoxi-, terc-butil-, 2-propil- vagy metilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek közül a leginkább előnyösek a következőkben felsorolt vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik:

- (+/-)-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-klórifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 30 (+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-fluorfenilszulfanil)-fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}propionsav

- {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 {4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R),5(S)-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[5-klór-2-(4-trifluormetilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 5 {4-[5-klór-2-(3-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-fenilfeniloxi)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-metilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(2,4-dimetilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 10 (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butylfenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav
 {4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]piperazin-1-il}-ecetsav
 (+/-)-2-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav.

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

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

- Hasonló módon a 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok és 2-6 szénatomot tar-
 talmazó alkinilcsoportok olyan, 2-6 szénatomot tartalmazó csoportok, amelyek legalább egy
 kettőskötést, illetve hármaskötést tartalmaznak. Példaképpen megemlíthetjük az etenil-,
 20 propenil-, butenil-, etinil-, propinil- és butinilcsoportot.

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

- A „3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkenilcsoport” kifejezés alatt értelemszerűen
 25 monociklusos vagy biciklusos, 3-8 szénatomot és egy kettőskötést tartalmazó karbociklusos
 csoportokat értünk.

- A (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil- vagy -cikloalkenil(1-6 szénatomot tartalma-
 zó)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportokban a 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport,
 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkenilcsoport, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-6
 30 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport és 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport a korábbi-
 akban definiált.

Az 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportokban, 1-6
 szénatomot tartalmazó alkilszulfanil-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportokban,
 hidroxil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportokban, halogén(1-6

szénatomot tartalmazó)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportokban, halogén(1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxicssoportokban, valamint az (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportokban az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport és 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport a korábbiakban definiált.

Az (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportok (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-O-CO-, (2-6 szénatomot tartalmazó)-alkenil-O-CO- vagy (2-6 szénatomot tartalmazó)alkinil-O-CO- képletű csoportok, az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport és 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport a korábbiakban definiált.

Az „acilcsoport” kifejezés alatt a formil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, arilkarbonil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkilkarbonil- vagy (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonilcsoportot értjük. Az említett csoportokban az arilcsoport jelentése a korábban megadott.

A 3-7 tagú, adott esetben további heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportokra például képpen a következő csoportokat említhetjük: 1-morfolinil-, 1-piperidinil-, 1-azepinil-, 1-piperazinil-, 1-homopiperazinil-, 1-imidazolil-, 1-pirrolil- vagy pirazolilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben tovább szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkilcsoporttal.

A két szomszédos R^3 szubsztituens által alkotott és a parens gyűrűvel kondenzált heterociklusok gyűrűs csoportokat, például 5-tagú monociklusos gyűrűket, így például a 3H-1,2,3-oxatiazol-, 1,3,2-oxatiazol-, 1,3,2-dioxazol-, 3H-1,2,3-ditiazol-, 1,3,2-ditiazol-, 1,2,3-oxadiazol-, 1,2,3-tiadiazol-, 1H-1,2,3-triazol-, izoxazol-, oxazol-, izotiazol-, tiazol-, 1H-imidazol-, 1H-pirazol-, 1H-pirrol-, furán- vagy tioféngyűrűt, továbbá 6-tagú monociklusos gyűrűket, így például az 1,2,3-oxatiazin-, 1,2,4-oxatiazin-, 1,2,5-oxatiazin-, 1,4,2-oxatiazin-, 1,4,3-oxatiazin-, 1,2,3-dioxazin-, 1,2,4-dioxazin-, 4H-1,3,2-dioxazin-, 1,4,2-dioxazin-, 2H-1,5,2-dioxazin-, 1,2,3-ditiazin-, 1,2,4-ditiazin-, 4H-1,3,2-ditiazin-, 1,4,2-ditiazin-, 2H-1,5,2-ditiazin-, 2H-1,2,3-oxadiazin-, 2H-1,2,4-oxadiazin-, 2H-1,2,5-oxadiazin-, 2H-1,2,6-oxadiazin-, 2H-1,3,4-oxadiazin-, 2H-1,2,3-tiadiazin-, 2H-1,2,4-tiadiazin-, 2H-1,2,5-tiadiazin-, 2H-1,2,6-tiadiazin-, 2H-1,3,4-tiadiazin-, 1,2,3-triazin-, 1,2,4-triazin-, 2H-1,2-oxazin-, 2H-1,3-oxazin-, 2H-1,4-oxazin-, 2H-1,2-tiazin-, 2H-1,3-tiazin-, 2H-1,4-tiazin-, pirazin-, piridazin-, pirimidin-, 4H-1,3-oxatiin-, 1,4-oxatiin-, 4H-1,3-dioxin-, 1,4-dioxin-, 4H-1,3-ditiin-, 1,4-ditiin-, piridin-, 2H-pirán- vagy 2H-tiingyűrűt képezhetik.

Az "arilcsoport" kifejezés alatt karbociklusos aromás csoportokat, például a fenil- vagy a naftilcsoportot értjük.

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, benzooesavval, aszkorbinsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilénszalicilsavval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkőssavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnaminsavval, citrakonsavval, aszparáginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-aminobenzooesavval, glutaminsavval vagy benzolszulfonsavval, illetve teofilin-ecetsavakkal, valamint 8-halogén-teofilinokkal, így például 8-brómteofillinnel képzett sókat. Az ilyen szervesetlen 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 solvátok formájában. Általában a solvátált 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 tartóznak 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 továbbá 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. 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.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például tabletták állíthatók elő úgy, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, majd a kapott keveré-

ket hagyományos tablettázóberendezésben sajtoljuk. A hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokra példaképpen megemlíthetjük a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatin, laktózt és gyantákat. Használhatunk más, további adalékokat is, így például színezékeket, konzerválószerket és ízesítőszerket, feltéve, hogy azok a hatóanyaggal kompatibilisek.

Az injektálásra alkalmas oldatok elkészíthetők úgy, hogy a hatóanyagot és a szükséges esetben használt segédanyagokat feloldjuk injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, a kapott oldat térfogatát ezután a kívánt értékre beállítjuk, az oldatot sterilizáljuk és végül alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Az ilyen oldatok előállításánál szokásos adalékokat, így például tonicitás beállítására alkalmas ágenseket, konzerválószerket vagy antioxidánsokat hasznosíthatunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő, továbbá beadhatók a szakirodalomból ugyancsak jól ismert bármely módon, így például orálisan tabletták, kapszulák, porok vagy szirupok formájában, vagy paren-
terálisan például injektálásra alkalmas oldatok formájában. Az ilyen gyógyászati készítményekhez a szakirodalomból jól ismert, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat, hígítóanyagokat, továbbá egyéb segédanyagokat hasznosíthatunk.

Célszerűen a találmány szerinti vegyületeket olyan dózisegységek formájában adjuk be, amelyek e vegyületekből mintegy 0,01 mg és mintegy 100 mg közötti mennyiséget tartalmaznak. A napi összdózis rendszerint mintegy 0,05 mg és mintegy 500 mg közötti, a leginkább előnyösen mintegy 0,1 mg és mintegy 50 mg közötti.

A találmány szerinti vegyületek a következő általános módszerekkel állíthatók elő.

Valamely (II) általános képletű aminvegyületet valamely (III) általános képletű alkilezőszerrel - a képletekben L jelentése alkalmas kilépő csoport, például halogénatom vagy tozilátcsoport, míg AR, R¹-R⁴, Y, Q, X, A, m, p, q, r és s jelentése a korábban megadott - alkilezőnk. A reagáltatást jellegzetesen egy alkalmas oldószerben, például etanolban, N,N-dimetilformamidban vagy acetonitrilben egy szervetlen bázis, például káliumkarbonát vagy céziumkarbonát vagy egy szerves bázis, például N-etil-diizopropilamin jelenlétében 40 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Q helyén szénatomot és A helyén OR⁶ általános képletű csoportot - ebben a képletben R⁶ jelentése hidrogénatom - tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő, COOR⁶ általános képletű csoportot - a képletben R⁶ jelentése egy oldhatatlan polimer vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aril-(1-6 szénatomos)alkilcsoport - tartalmazó észterekből. Az átalakítást végrehajthatjuk bá-
zikus körülmények között például vizes nátriumhidroxid-oldatot használva egy alkoholos ol-

dószerben, vagy savas körülmények között, ha R^6 jelentése terc-butilcsoport vagy egy oldhatatlan polimer.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók a következőkben felsorolt reakciók bármelyikével.

- 5 a) Valamely (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , m, p, q, X, Y és Z jelentése a korábban megadott - egy megfelelő diazónium-származékká alakítunk, majd az utóbbit valamely $HX-AR-(R^3)_s$ általános képletű vegyülettel - ebben a képletben AR, X, R^3 és s jelentése a korábban megadott - reagáltatjuk.
- 10 b) Az 1. reakcióvázlatban bemutatott kémiai szintézist hajtjuk végre. Az 1. reakcióvázlatban AR, R^1 , R^2 , R^3 , s, m, p, q és X jelentése a korábban megadott, míg a körbezárt S szilárd hordozóra utal.
- c) A 2. reakcióvázlatban bemutatott kémiai szintézist hajtjuk végre. Ebben a reakcióvázlatban X jelentése oxigénatom és Y jelentése nitrogénatom.
- 15 d) Valamely (V) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , X, s és q jelentése a korábban megadott, míg G jelentése bróm- vagy jódatom - valamely (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 , m és p jelentése a korábban megadott - reagáltatunk.
- e) Valamely (VII) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q és s jelentése a korábban megadott, míg R jelentése hidrogénatom vagy BOC-csoport - dehidratálásnak és adott esetben egyidejűleg a védőcsoport lehasítására szolgáló műveletnek vetünk alá.
- 20 f) Valamely (VIII) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q és s jelentése a korábban megadott - kettőskötését hidrogénezzük.
- g) Valamely (VII) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q és s jelentése a korábban megadott, míg R jelentése hidrogénatom vagy BOC-csoport - oxigénmentesítésnek és a védőcsoport eltávolításának vetünk alá.
- 25 Az a) eljárás értelmében végrehajtott diazotálás, majd valamely $HA-AR-(R^3)_s$ általános képletű vegyülettel végzett reagáltatás során úgy járunk el, hogy egy megfelelő anilinszármazék diazóniumsóját hozzáadjuk egy tiofenol nátriumsója vízzel készült, réz-szuszpenziót tartalmazó oldatához. A kiindulási anyagként használt (IV) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy egy fluornitrobenzol-származékot egy piperazin-származékkal reagáltatunk oldószerben, például dimetilformamidban, NMP rövidítésű oldószerben vagy egy másik dipoláros aprotikus oldószerben egy szerves bázis, így például trietilamin jelenlétében, amikor egy megfelelő ortonitrofenilpiperazin-származékot kapunk. Az utóbbi vegyület

nitrocsoportját ezután a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel redukáljuk, amikor egy (IV) általános képletű kiindulási vegyületet kapunk.

A 2,5-dimetilpiperazin-származékok közül az N-benzil-2(R),5(S)-dimetilpiperazin előállítható a szakirodalomból ismert módszerekkel, például Aicher és munkatársai által a J. Med. Chem., 43, 236-249 (2000) szakirodalmi helyen ismertetett módon. Az N-benzil-2(S),5(R)-dimetilpiperazin előállítható a WO 00/71535 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

A b) eljárás szerinti reagáltatást a WO 01/49681 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módszerekkel hajthatjuk végre. A diaminok kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel előállíthatók. A vas-komplexeiket, például a η^6 -1,2-diklórbenzol- η^5 -ciklopentadienilvas(II)hexafluorofoszfátot és szubsztituált analógjait előállíthatjuk a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel, így például Pearson és munkatársai által a J. Org. Chem., 61, 1297-1305 (1996) szakirodalmi helyen ismertetett módon.

A c) eljárás kiindulási anyaga előállítható úgy, hogy egy orto-brómfenol-származékot egy alkalmas arilbórsav-származékkal vagy -boronát-észterrel kondenzációs reakcióba viszünk Evans és munkatársai által a Tet. Lett., 39, 2947-2940 (1998) szakirodalmi helyen ismertetett módon. Az így kapott diariléter-bromid-származékot ezután kondenzációs reakcióba visszük egy védett piperazinnal palládiumkatalizátor jelenlétében, amikor védőcsoportként jellegzetesen, de nem kizárólagosan egy terc-butiloxikarbonilcsoportot (BOC) vagy benzil-oxikarbonilcsoportot (CBZ) használunk, illetve a PG jelölésű védőcsoportot később savas hasítással - például alkoholos közegben hidrogénkloridot használva a BOC csoport eltávolítására, vagy katalitikus hidrogenolízist alkalmazva CBZ védőcsoport eltávolítására - távolítjuk el. Így X helyén oxigénatomot és Y helyén nitrogénatomot hordozó (II) általános képletű köz-titermékek állíthatók elő. Az említett védőcsoportok eltávolítására alkalmas általános módszereket ismertetnek a "Protective Groups in Organic Synthesis" című könyvben, amely megjelent Greene, T. W. és Wuts, P. G. M. szerkesztésében a Wiley Interscience kiadó gondozásában 1991-ben (ISBN-szám: 0471623016).

A d) eljárás értelmében valamely (V) általános képletű vegyület valamely (VI) általános képletű diaminnal végzett reagáltatását Nishiyama és munkatársai által a Tetrahedron Lett., 39, 617-620 (1998) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon hajtjuk végre. A kiindulási (VI) általános képletű vegyületek előállíthatók Schopfer és munkatársai által a Tetrahedron, 57, 3069-3073 (2001) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon.

Az e) eljárás során egy (VII) általános képletű vegyület dehidratálását és adott esetben a védőcsoport egyidejű eltávolítását Palmer és munkatársai által a J. Med. Chem., 40, 1982-1989 (1997) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon hajtjuk végre. A kiindulási (VII) általános képletű vegyület előállítható egy megfelelő, R helyén BOC-csoportot hordozó (VII) általános képletű vegyületből a védőcsoport sósavval metanolban végzett eltávolítása útján. A kiindulási (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók Palmer és munkatársai által a J. Med. Chem., 40, 1982-1989 (1997) szakirodalmi helyen ismertetett módon.

Az f) eljárás értelmében a kettőskötés redukálását általában katalitikus hidrogénezéssel alacsony nyomáson (3 atmoszféránál kisebb nyomáson) Parr-féle hidrogénezőberendezésben, vagy pedig redukálószereket, például *in situ* nátrium-bórhidridből trifluorecetsavban előállított diboránt vagy hidrobórsav-származékokat használva közömbös oldószerekben, például tetrahidrofuranban, dioxánban vagy dietiléterben hajtjuk végre.

A g) eljárás értelmében a (VII) általános képletű tercier alkohol köztitermékek oxigénmentesítését - ha R jelentése BOC-csoport - végrehajthatjuk az úgynevezett módosított Barton-redukálással, Hansen és munkatársai által a Synthesis, 1925-1930 (1999) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon. A köztitermék tercier alkoholok előállíthatók megfelelően szubsztituált 1-bróm-fenilszulfanilbenzol-származékokból vagy megfelelő éte-
rekből fém-halogén csere útján, majd ezt követően valamely (IX) általános képletű megfelelő elektrofil addicionáltatásával Palmer és munkatársai által a J. Med. Chem., 40, 1982-1989 (1997) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon. Megfelelően szubsztituált 1-bróm-fenilszulfanilbenzol-származékok hasonló módon állíthatók elő, mint Schopfer és Schlapbach által a Tetrahedron, 57, 3069-3073 (2001) szakirodalmi helyen, vagy Bates és munkatársai által az Org. Lett., 4, 2803-2806 (2002) szakirodalmi helyen vagy Kwong és munkatársai által az Org. Lett., 4, (2002) (sajtó alatt) szakirodalmi helyen megfelelően szubsztituált tiofenolok megfelelően szubsztituált ariljodidok közötti reagáltatására ismert módszerekhez hasonló módon. A megfelelő szubsztituált 1-bróm-fenoxibenzol-származékok előállíthatók Buck és munkatársai által az Org. Lett., 4, 1623-1626 (2002) szakirodalmi helyen ismertetett módon. A BOC-csoport eltávolítását a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel hajthatjuk végre.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

Általános módszerek

Az analitikai LC-MS értékeket PE Sciex API 150EX típusú, IonSpray forrással és Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC rendszerrel felszerelt berendezésen vettük fel. Oszlopként

30 · 4,6 mm méretű, 3,5 µm szemcseméretű töltettel töltött Waters Symmetry C18 oszlopot hasznosítottunk. Eluálószerke: A= víz és trifluorecetsav 100:0,05 térfogatarányú elegye, B = víz, acetonitril és trifluorecetsav 5:95:0,03 térfogatarányú elegye. Módszer: lineáris gradiens eluálás 4 percen át 90 % A → 100 % B összetétellel, 2 ml/perc átfolyási sebességgel. A tisztaságot az ibolyántúli (254 nm) és ELSD nyom integrálása útján határoztuk meg. Az R_t retenció időket percekben adjuk meg. A preparatív LC-MS szeparálást ugyanezen a berendezésen végeztük. A folyadékkromatográfiás (LC) vizsgálatokhoz tehát 50 · 20 mm méretű, 5 µm szemcseméretű töltettel ellátott YMC ODS-A oszlopot használtunk és lineáris gradiens-eluálást végeztünk 80 % A → 100 % B összetétellel 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 metilénkloridot (99,8 % D), deuterált kloroformot (99,8 % D) vagy deuterált dimetilszulfidot (99,8 % 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=dublett, t=triplett, q=kvartett, qv=kvintett, h=heptett, dd=kettős dublett, dt=kettős triplet, dq=kettős kvartett, tt=triplettek triplette, m=multipllett, b=széles szingulett.

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 %-os ecetsav-oldatot tartalmazó metanollal. Besugárzásos komplexlebontáshoz a Phillips cég 300 W teljesítményű ibolyántúli fényforrását használtuk. A szilárd fázisú szintézisekhez kiindulási polimer hordozóanyagként 1,03 mmol/g arányban a Rapp-Polymere tübingeni német cég által szállított Wangyántát alkalmaztuk.

(IV) általános képletű köztitermékek előállítása

2-(3-Metilpiperazin-1-il)fenilamin

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt 7,1 g (50 mmol) 2-fluornitrobenzol 100 ml, 10 g (100 mmol) trietilamint tartalmazó dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 5,0 g (50 mmol) 2-metilpiperazint, majd az így kapott reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk úgy, hogy a reakcióelegy térfogata a felére csökkenjen. Ekkor 200 ml etilacetátot és 250 ml jeges vizet adagolunk, majd 200-200 ml dietiléterrel kétszer extrahálást végzünk. A vizes fázist nátriumkloriddal telítjük, majd 200-200 ml etilacetáttal extraháljuk. A

szerves fázisokat kombináljuk, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 10,5 g terméket feloldjuk 250 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadunk 2,2 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, és ezután Parr-féle berendezésben 3 bar nyomáson 3 órán át hidrogénezést végzünk. A reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk, amikor 8,0 g (83 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A következő köztitermékek analóg módon állíthatók elő.

2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamin

2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenilamin

10 4-metoxi-2-(3-metilpiperazin-1-il)fenilamin.

2-[2(S),5(R)-Dimetilpiperazin-1-il]fenilamin

100 ml dimetilformamid és 6,4 ml (44 mmol) trietilamin elegyében feloldunk 6,0 g (29 mmol) 2(R),5(S)-dimetil-1-N-benzilpiperazint, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogén-gáz-atmoszféra alatt helyezzük el. A reakcióelegyhez ezután hozzáadunk 3,5 ml (31 mmol) 2-fluor-nitrobenzolt, majd 100 °C hőmérsékleten 72 órán át melegítést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot 100 ml etilacetátban újraoldjuk. Az így kapott oldatot 100 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát, metanol és trietilamin 85:10:5 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor 8,2 g mennyiségben kapott terméket 250 ml etanolban feloldjuk, majd az oldathoz 2,2 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, Ezután a reakcióelegyet Parr-féle berendezésben 3 bar nyomáson három órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 5,2 g (87 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A következő köztitermék analóg módon állítható elő:

2-(2(R),5(S))-dimetilpiperazin-1-il)fenilamin.

4-Klór-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenilamin

30 9,55 g (84 mmol) 2,2-dimetilpiperazin 140 ml dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 12,07 ml (83,6 mmol) trietilamint, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogén-gáz-atmoszféra alatt helyezzük el. Ezután a reakcióelegyet 80 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd hozzáadunk 13,5 g (76 mmol) 4-klór-2-fluor-nitrobenzolt 35 ml dimetilformamiddal készült oldat formájában. A reakcióelegyet ezt követően 40 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 250 ml etanolban feloldjuk,

5 majd az oldathoz 28 g ammóniumkloridot és 17 g cinkport adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 80 °C hőmérsékleten egy órán át forraljuk, majd 40 °C hőmérsékleten 72 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etilacetáttal, majd kis mennyiségű metanollal mossuk. Így 16,04 g (88 %) mennyiségben a címadó vegyületet kapjuk.

A következő közttermékek analóg módon állíthatók elő:

4-klór-2-(3-(R)-metilpiperazin-1-il)fenilamin,

4-klór-2-(3-(S)-metilpiperazin-1-il)fenilamin.

(II) általános képletű közttermékek előállítása az a) eljárással

10 *1-[2-(4-Klórfenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin*

0,96 g (5 mmol) 2-(3-metilpiperazin-1-il)fenilamin 30 ml, 0,28 ml (5,2 mmol) tömény kénsavoldatot tartalmazó vízzel készült oldatát 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 0,36 g (5,2 mmol) nátriumnitritet adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 30 percen át keverjük, majd pH-értékét nátriumacetáttal 7-re beállítjuk. A diazóniumsós így kapott oldatát ezután cseppenként hozzáadjuk 4-klórtiofenol 4 ml 2 M vizes nátriumhidroxid-oldattal készült oldatához, amely 15 0,3 g (5 mmol) mennyiségben réz-szuszpenziót tartalmaz. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 60 °C hőmérsékletre felmelegítjük 30 perc alatt, ezután pedig szobahőmérsékletre visszahűlni hagyjuk és 10 ml etilacetátot adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 10-10 ml etilacetáttal kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és 20 vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélén, eluálószerként etilacetát, metanol és ammónia 96:3:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta terméket mint szintelen olajat különítjük el. Mennyisége 0,18 g, hozama 11 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,12 (d, 3H); 2,6-2,72 (széles m, 2H); 3,0-3,15 (m, 5H); 6,9 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H).

Tömegspektrum: (MH⁺) 319,1.

A következő vegyületek analóg módon állíthatók elő:

1-[2-(4-klórfenilszulfanil)fenil]-3,5-dimetilpiperazin

30 (+/-)-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin

(+/-)-{4-[2-(4-klórfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin

(+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin

(+/-)-{4-[2-(4-fluorfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin

(+/-)-4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin

(+/-)-4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin

4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin

4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R),5(S)-dimetilpiperazin

(II) általános képletű köztitermékek előállítása a b) eljárással, ahol A oldhatatlan poli-

5 mert jelent

Vas-komplexek előállítása

η^6 -1,2-diklórbenzol- η^5 -ciklopentadienilvas(II)-hexafluorofoszfát

167 g ferrocén, 238 g vízmentes alumíniumtriklorid és 24 g porított alumíniumoxid 500 ml 1,2-diklórbenzollal készült szuszpenzióját 90 °C hőmérsékleten 5 órán át melegítjük intenzív keverés közben nitrogéngáz-atmoszféra alatt, majd a reakcióelegyet szobahőmérsék-
10 letre lehűtjük és óvatosan, kis adagokban 1000 ml vizet adunk hozzá úgy, hogy jeges fürdő-
ben hűtést végzünk. Ezt követően 500 ml dietilétert adagolunk, majd a reakcióelegyet szoba-
hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután 300-300 ml dietiléttel háromszor extrahálást
végzünk, majd a vizes fázist szűrjük, ezt követően pedig keverés közben kis adagokban hoz-
15 záadjuk 60 g ammóniumhexafluorofoszfát 50 ml vízzel készült oldatát. A terméket szobahő-
mérsékleten kicsapódni hagyjuk. 3 óra elteltével a csapadékot kiszűrjük, vízzel intenzíven
moszuk és vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 81 g (21 %) mennyiségben az elő-
állítani kívánt vegyületet kapjuk halványsárga színű porként.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): 5,29 (s, 5H); 6,48 (m, 2H); 7,07 (m, 2H).

20 Polisztirolhoz kötött aminok előállítása

4-[(Piperazin-1-il)karboniloximetil]fenoximetil-polisztirol

267 g (235 mmol) 4-[(4-nitrofenoxi)karboniloximetil]fenoximetil-polisztirol 2 l víz-
mentes N,N-dimetilformamiddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 238,0 g (2,35 mól) N-
metilmorfolint és 102,0 g (1,17 mól) piperazint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahő-
25 mérsékleten 16 órán át keverjük. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd 1-1 l N,N-dimetilform-
amiddal kétszer, 1-1 l tetrahidrofuránnal kétszer, 500 ml vízzel egyszer, 1-1 l metanollal két-
szer, 1-1 l tetrahidrofuránnal kétszer és 1 l metanollal mossuk. Végül 500-500 ml diklór-
metánnal háromszor mosást, majd 25 °C hőmérsékleten vákuum alatt 36 órán át szárítást vég-
zünk. Így 240,0 g mennyiségben csaknem színtelen gyantát kapunk.

30 A következőkben említett, polisztirolhoz kötött diaminok analóg módon állíthatók elő.

4-[(2,5-dimetilpiperazin-1-il)karboniloximetil]fenoximetil-polisztirol

4-[(3-metilpiperazin-1-il)karboniloximetil]fenoximetil-polisztirol.

Gyantához kötött η^6 -aril- η^5 -ciklopentadienilvas(II)-hexafluorofoszfátok előállítása

4-({4-[η^6 -(2-Klórfeil)- η^5 -ciklopentadienilvas(II)]piperazin-1-il}karboniloximetil)fenoximetil-polisztirol-hexafluorofoszfát

115,1 g (92 mmol) 4-[(piperazin-1-il)karboniloximetil]fenoximetil-polisztirol 1,6 l vízmentes tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 76,0 g (184 mmol) η^6 -1,2-diklórbenzol- η^5 -ciklopentadienilvas(II)-hexafluorofoszfátot, majd 50,9 g (368 mmol) káliumkarbonátot. Az így kapott reakcióelegyet ezután 60 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és a gyantát kiszűrjük. A gyantát ezt követően 500-500 ml tetrahydrofuránnal kétszer, 250-250 ml vízzel kétszer, 500-500 ml tetrahydrofuránnal kétszer, 250-250 ml vízzel kétszer, 250-250 ml metanollal kétszer, 250-250 ml diklórmétánnal kétszer és 250-250 ml metanollal kétszer mossuk. Végül a gyantát 500-500 ml diklórmétánnal háromszor mossuk, majd 25 °C hőmérsékleten 36 órán át vákuumban szárítjuk. Így 142 g mennyiségben sötét narancs színű gyantát kapunk.

A következő, polisztirolhoz kötött vas-komplexek analóg módon állíthatók elő.

15 4-({4-[η^6 -(2-klórfeil)- η^6 -ciklopentadienilvas(II)]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}karboniloximetil)fenoximetilpolisztirol-hexafluorofoszfát
4-({4-[η^6 -(2-klórfeil)- η^6 -ciklopentadienilvas(II)]-3-metilpiperazin-1-il}karboniloximetil)fenoximetilpolisztirol-hexafluorofoszfát

Orto-(arilsulfanil)fenilpiperazin-származékok előállítása

20 (+/-)-1-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin

Szobahőmérsékleten 1,4 g (9,8 mmol) 4-metiltiofenol tetrahydrofurán és dimetilformamid 1:1 térfogatarányú elegyéből 5 ml-rel készült oldatához óvatosan hozzáadunk 7,4 mmol 60 tömeg%-os ásványolajos nátriumhidrid-diszperziót (vigyázat: hidrogéngáz fejlődik), majd az így kapott reakcióelegyet további 30 percen át keverjük, amikorra a hidrogéngáz fejlődése alábbhagy. Ezt követően a reakcióelegyhez hozzáadunk 3,5 g (2,45 mmol) 4-({4-[η^6 -(2-klórfeil)- η^5 -ciklopentadienilvas(II)]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}karboniloximetil)fenoximetil-polisztirol-hexafluorofoszfátot, majd 55 °C hőmérsékleten 6 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a katalizátort kiszűrjük, ezt követően pedig 50-50 ml tetrahydrofuránnal kétszer, tetrahydrofurán és víz 1:1 térfogatarányú elegyéből 50-50 ml-rel kétszer, 50-50 ml N,N-dimetilformamiddal kétszer, 50-50 ml vízzel kétszer, 50-50 ml metanollal háromszor, 50-50 ml tetrahydrofuránnal háromszor, majd 50-50 ml metanollal és tetrahydrofuránnal egymás után 5 ciklusban mossuk. Végül a gyantát 50-50 ml diklórmétánnal háromszor mossuk, majd 25 °C hőmérsékleten 12 órán át vákuumban szárítjuk, amikor sötét narancsszínű gyantát kapunk. Az így kapott gyanta

és 1,10-fenantrolin piridin és víz 3:1 térfogatarányú elegyéből 20 ml-re készült, 0,5 M koncentrációjú oldatának keverékét elhelyezzük egy fényáteresztő reakciócsőben, majd a kapott szuszpenziót forgatással keverjük látható fénnel 12 órán át végzett besugárzás alatt. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd 25-25 ml metanollal kétszer, 25-25 ml vízzel kétszer és 25-25 ml tetrahidrofuránnal háromszor mossuk mindaddig, míg a mosófolyadékok szinttelenné nem válnak (körülbelül 5 ciklus után). Ezt követően a besugárzási műveletet megismétljük mindaddig, míg a komplexmentesítés teljessé nem válik (körülbelül 5 ciklus). A komplexmentesítés befejezése után a gyantát 25-25 ml diklórmétánnal háromszor mossuk, majd 25 °C hőmérsékleten 12 órán át vákuumban szárítjuk. Az ekkor kapott halványbarna gyantából 3,7 g-ot (24 mmol) trifluorecetsav és diklórmétán 1:1 térfogatarányú elegyéből 2 ml-ben szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd 0,5-0,5 ml diklórmétánnal kétszer mossuk. Ezt követően a szűrletből az illékony oldószereket vákuum alatt eltávolítjuk, majd az így kapott narancsszínű olajat mint nyers terméket preparatív LC-MS alkalmazásával, ezt követően pedig ioncserés kromatografálással tisztítjuk.

LC/MS (m/z) 313,2 (MH⁺); Rt = 2,17; tisztaság (UV, ELSD): 87,1 %, 98,7%; kitermelés: 47,8 mg (6%).

A következő arilpiperazinok analóg módon állíthatók elő:

- (+/-)-1-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin,
- (+/-)-1-[2-(2,4-dimetilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin,
- (+/-)-1-[2-(4-terc-butylfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5- dimetilpiperazin,
- (+/-)-1-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin,
- (+/-)-1-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-piperazin.

(III) általános képletű köztitermékek - A jelentése oldhatatlan polimer - előállítása

25 4-[Klóracetoximetil]fenoximetil-polisztirol

10 g (10,3 mmol) Wang-gyanta 100 ml diklórmétánnal készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 9 ml diizopropiletilamint, majd lassan klóracetilkloridot. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd a gyantát kiszűrjük, 100-100 ml N,N-dimetilformamiddal háromszor, 100-100 ml diklórmétánnal kétszer, 100-100 ml dimetilformamiddal háromszor és végül 100-100 ml diklórmétánnal kétszer mossuk, ezt követően pedig 25 °C hőmérsékleten 16 órán át vákuumban szárítjuk.

A következő gyanta analóg módon állítható elő:

4-[2-Klórpropioniloximetil]fenoximetil-polisztirol

(II) általános képletű köztitermékek előállítására a c) eljárással

4-(2-Brómfenoxi)bifenil

2,08 g (12 mmol) 2-brómfenol, 4,75 g (24 mmol) 4-bifenilbórsav, 2,20 g (12 mmol) rézacetát és 6,1 g (60 mmol) trietilamin 100 ml dioxánnal készült keverékét 48 órán át keverjük, majd a nyers keveréket szilikagélre párologtatjuk. Ezután oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk, eluálószerként etilacetát és heptán 1:9 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,73 g (19 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H).

MS (m/z): 325,1.

(+/-)-1-[2-(Bifenil-4-iloxi)fenil]-3-metilpiperazin

Argongáz atmoszféra alatt 0,73 g (2,25 mmol) 4-(2-brómfenoxi)bifenil, 0,285 g (0,285 mmol) rac-2-metilpiperazin, 0,022 g (1 mol%) Pd_2dba_3 , 0,043 g (3 mol%) rac-binap és 0,300 g (3,12 mmol) nátrium-terc-butylát 15 ml vízmentes toluollal készült keverékét 90 °C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. A szűrletet szilikagélre pároljuk, majd oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk, eluálószerként etilacetát és heptán 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,264 g (34 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,55 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 5H), 3,30-3,35 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,62-2,80 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,60-2,00 (széles, 1H), 0,99 (d, 3H).

MS (m/z): 345,1.

A találmány szerinti vegyületek előállítása

1. példa

1a (+/-)-{4-[2-(4-Metoxifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid

Nitrogéngáz-atmoszféra alatt 0,5 g (1,5 mmol) 4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin és 0,315 ml (1,8 mmol) N-etildizopropilamin 10 ml acetonitrillel készült oldatához hozzáadunk 0,19 ml (1,7 mmol) brómcetsav-etilésztert, majd az így kapott reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén 16 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez kis mennyiségű szilikagélt adunk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A szilikagélen abszorbeáltatott terméket ezután tisztításnak vetjük alá úgy, hogy szilíciumdioxid-töltetre felvisszük, majd diklórmétán, heptán és etilacetát 60:35:5 térfogatarányú elegyével eluálást végzünk. A megfelelő frakciókból 300 mg (48 %) mennyiségben könnyű olajként az észter külö-

níthető el. Ezt azután feloldjuk 10 ml etanolban, majd a kapott oldathoz 5 ml 2 mol/l koncentrációjú vizes nátriumhidroxid-oldatot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etilacetátban, majd a kapott oldathoz 15 ml 2 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatot adunk. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, majd a vizes fázist 50-50 ml etilacetáttal kétszer újraextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kis mennyiségű diklórmetánban feloldjuk, majd heptánnal kicsapást végzünk. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 280 mg (100 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 0,87 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 4,11 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,42 (d, 2H).

LC-MS (m/z) (MH)⁺ 387,4; Rt=2,22 (UV, ELSD) 98 %, 97%.

A következőkben felsorolt vegyületek analóg módon állíthatók elő:

1b (+/-)-{4-[2-(4-klórfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid 420 mg mennyiségben

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 0,80 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 2,92-3,18 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,50 (m, 4H);

LC-MS (m/z) (MH⁺) 391,2; Rt=2,43 (UV, ELSD) 99%, 99%;

1c (+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid - 550 mg mennyiségben

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 0,76 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,47 (d, 2H);

LC-MS (m/z) (MH⁺) 412,9; Rt=2,70 (UV, ELSD) 95%, 99%.

1d (+/-)-{4-[2-(4-Fluorfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid 180 mg mennyiségben.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 0,80 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,87 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,54 (dd, 2H);

LC-MS (m/z) (MH⁺); Rt=2,24 (UV, ELSD) 95%, 99%;

1e (+/-)-{4-[2-(4-terc-butil-fenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid 10,4 mg mennyiségben

LC/MS (m/z) 399,2 (MH⁺); Rt = 2,54; tisztaság: (UV, ELSD): 100 %, 100 %.

1f (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav-
-hidroklorid 11 mg mennyiségben

LC/MS (m/z) 385,1 (MH⁺); Rt = 2,45; tisztaság: (UV, ELSD): 88 %, 100 %.

1g (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butil-fenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-
5 *propionsav-hidroklorid* 27 mg mennyiségben

LC/MS (m/z) 427,0 (MH⁺); Rt = 2,76; tisztaság: (UV, ELSD): 86 %, 98 %.

1h {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav-
-hidroklorid 225 mg mennyiségben

10 ¹H-NMR (DMSO, 500 MHz) 1,40 (d, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,25-3,48 (m, 4H), 3,63 (m,
1H), 3,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (d, 1H), 4,30 (d, 1H) 6,55 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13
(dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,42 (d, 2H);

LC/MS (m/z) 407,3 (MH⁺); Rt = 2,79; tisztaság: (UV, ELSD): 95 %, 100 %.

1i {4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R),5(S)-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-
-hidroklorid 607 mg mennyiségben

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 0,85 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,05 (m, 2H)
3,53 (d, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,02
(d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,42 (d, 2H);

LC/MS (m/z) 387,3 (MH⁺); Rt = 2,22; tisztaság: (UV, ELSD): 97 %, 96,9 %.

1j {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-
20 -hidroklorid 1,18 g mennyiségben

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 1,58 (s, 6H), 3,20 (s, 2H), 3,20-3,60 (széles m, 4H),
3,80 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (s, 1H),
7,40 (d, 2H);

LC/MS (m/z) 421,1 (MH⁺); Rt = 2,41; tisztaság: (UV, ELSD): 96 %, 98 %;

1k {4-[5-klór-2-(4-trifluormetilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav-
25 -hidroklorid

LC/MS (m/z) 445,1 (MH⁺); Rt = 2,50; tisztaság: (UV, ELSD): 88 %, 72 %;

1l {4-[5-klór-2-(3-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav-
-hidroklorid 1,26 g mennyiségben

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 1,32 (d, 3H), 3,05 (m, 1H) 3,10-3,40 (m, 4H), 3,50-
3,60 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,2 (s,
1H), 7,38 (dd, 1H).

LC/MS (m/z) 407,2 (MH⁺); Rt = 2,41; tisztaság: (UV, ELSD): 99,6 %, 100, %;

1m {4-[2-(bifenil-4-iloxi)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-ecetsav-hidroklorid 0,116 g mennyiségben

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,95-7,20 (m, 6H), 5,00-6,50 (széles, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,05-3,15 (m, 1H), 1,17 (m, 3H);

LC/MS (m/z) 403,0; Rt= 2,45; tisztaság: (UV/ELSD): 96,7 % , 99,4;

2. példa

2a (+/-)-{4-[2-(4-Metilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid

100 mg (0,09 mmol) 4-[klóracetoximetil]fenoximetil-polisztirolhoz hozzáadjuk 10 mg (0,03 mmol) [2-(4-metilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin és 0,02 ml (0,11 mmol) diizopropiletilamin oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten egy éjszakán át rázatással keverjük. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd 4 ml N,N-dimetilformamiddal, 4 ml metanollal és végül 4 ml diklórmétánnal mossuk. Ezt követően a gyantát trifluorecetsav és diklórmétán 1:1 térfogatarányú elegyből 1,5 ml-ben szuszpendáljuk, majd szobahőmérsékleten egy órán át rázatjuk. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd 1 ml diklórmétánnal mossuk. A szerves fázisokat összegyűjtjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket preparatív LC/MS alkalmazásával tisztítjuk. Így 1,6 mg terméket kapunk.

LC/MS (m/z) 371,1 (MH⁺); Rt = 2,24; tisztaság: (UV, ELSD): 100 %, 100 %.

A következő vegyületek analóg módon állíthatók elő:

2b (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-ecetsav-hidroklorid 2,2 mg mennyiségben;

LC/MS (m/z) 399,0 (MH⁺); Rt = 2,48; tisztaság: (UV, ELSD): 98,3 %, 100 %;

2c (+/-)-{4-[2-(2,4-dimetilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-ecetsav-hidroklorid 4,7 mg mennyiségben;

LC/MS (m/z) 385,0 (MH⁺); Rt = 2,37; tisztaság: (UV, ELSD): 99,8 %, 100 %;

2d (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav-hidroklorid 3,2 g mennyiségben

LC/MS (m/z) 386,7 (MH⁺); Rt = 2,14; tisztaság: (UV, ELSD): 91,9 %, 99,2 %;

2e (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]piperazin-1-il}ecetsav-hidroklorid 3,2 mg mennyiségben

LC/MS (m/z) 370,8 (MH⁺); Rt = 2,35; tisztaság: (UV, ELSD): 89,0 %, 99,9 %;

2f (+/-)-2-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav-hidroklorid 3,2 mg mennyiségben

LC/MS (m/z) 386,7 (MH⁺); Rt = 2,63; tisztaság: (UV, ELSD): 91,9 %, 99,2 %;

Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületeket a jól ismert és megbízható glicin-felvételi tesztben vizsgáljuk.

5 *[³H]-glicin felvétele*

96-lyukú lemezeket beojtunk humán GlyT-1b alkalmazásával transzfektált sejtekkel. A kísérlet megkezdése előtt a sejteket kétszer mossuk HBS-oldatban [10 mM Hepes-tris puffer (pH=7,4), 2,5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM MgSO₄], majd 6 percen át a kísérleti vegyületekkel előinkubálást végzünk. Ezután mindegyik lyukba bemérünk 10 nM ³H-glicint, majd az inkubálást 15 percen át folytatjuk. Ezt követően a sejteket ismét HBS-oldatban kétszer mossuk. Ezután szcintillációs folyadékot adagolunk, majd a lemezeket vizsgálatnak vetjük alá a Wallac cég által szállított Trilux megnevezésű szcintillációs számlálóban.

A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy mindegyik találmány szerinti vegyület 2000 nM-nél kisebb IC₅₀-értékkel gátlást mutat a fenti vizsgálatban. A legtöbb találmány szerinti vegyület IC₅₀-értéke 150 nM és 850 nM közötti.

Rágcsálókkal végzett mikrodialízises kísérletben megállapítható volt, hogy kiválasztott találmány szerinti vegyületek beadásának eredményeképpen az agyban a glicin koncentrációja megnőtt. Továbbá pszichózis rágcsálókon végzett modellkísérletében bizonyos találmány szerinti vegyületek visszafordították az anfetaminnal kiváltott hiperaktivitás szimptomáit.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik - az (I) általános képletben
- 5 Y jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
 X jelentése oxigén- vagy kénatom;
 m értéke 1 vagy 2;
 p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
 q értéke 0, 1 vagy 2;
- 10 s értéke 0, 1, 2 vagy 3;
 r értéke 0, 1 vagy 2;
 Q jelentése szénatom, szulfinilcsoport vagy $P-OR^5$ általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- 15 A jelentése OR^6 általános képletű csoport és az utóbbi képletben R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aril(1-6 szénatomos)alkilcsoport, mimellett az utóbbi két csoport esetén az arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy trifluormetil-, trifluormetoxi-, ciano-, nitro- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal;
- AR jelentése fenil- vagy heteroarilcsoport;
- 20 mindegyik R^4 egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy a cikloalkilrészben 3-8 szénatomot és az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoportot jelent;
- a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
- mindegyik R^1 azonos vagy eltérő jelentéssel 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy
- 25 ugyanazon szénatomhoz kapcsolódó két R^1 helyettesítő 3-6-tagú, spiro-kapcsolódású cikloalkilcsoportot alkothat;
- mindegyik R^2 azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, 1-6 szénatomos alkilszulfanil-,
- 30 alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot, hidroxilcsoportot, hidroxil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)alkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxics csoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)-cikloalkil- vagy cikloalkenil-(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot,

acilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxi- karbonilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot vagy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R^9 és R^{10} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot vagy 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^9 és R^{10} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez;

az AR csoporthoz kapcsolódó mindegyik R^3 azonos vagy eltérő jelentéssel egymástól függetlenül halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, 1-6 szénatomos alkilszulfanil-, alkenilszulfanil- vagy alkinilszulfanilcsoportot, hidroxilcsoportot, hidroxil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, halogén(1-6 szénatomos)-alkoxi-, -alkeniloxi- vagy -alkiniloxics csoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil-(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, arilcsoportot, aril(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot, aril(1-6 szénatomos)alkoxi-, -alkeniloxi- vagy alkiniloxics csoportot, $-NHCO(1-6 \text{ szénatomos})alkil-$, -alkenil- vagy alkinilcsoportot, acilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonil-, -alkeniloxikarbonil- vagy -alkiniloxikarbonilcsoportot, (1-6 szénatomos)alkilszulfonil-, -alkenilszulfonil- vagy -alkinilszulfonilcsoportot, $-CONR^{11}R^{12}$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^{11} és R^{12} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^{11} és R^{12} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - vagy $-NR^{13}R^{14}$ általános képletű csoportot - ebben a képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoportot, (3-8 szénatomos)cikloalkil- vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos)alkil-, -alkenil- vagy -alkinilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^{13} és R^{14} adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak - jelent;

vagy két szomszédos R^3 szubsztituens együtt az AR-gyűrűvel kondenzált gyűrűt, és pedig az (a), (b), (c), (d) vagy (e) általános képletű gyűrűt alkot, mimellett az utóbbi öt általános képletben W jelentése oxigén- vagy kénatom, R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;

5 vagy pedig két szomszédos R^3 szubsztituens olyan heteroarilcsoportot alkot, amely 1 vagy 2, az AR gyűrűvel kondenzált heteroatomot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol Y jelentése nitrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése kénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol Q jelentése szénatom.

10 5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol A jelentése hidroxilcsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol p értéke 1 vagy 2.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol m értéke 1.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol q értéke 0.

15 9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol r értéke 0 vagy 1.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol s értéke 1 vagy 2.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol AR fenil-, tiofén-, piridil-, pirimidil-, tiazolil-, imidazolil- vagy benzotiazolilgyűrűt jelent.

20 12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol AR fenilcsoportot jelent, r és q értéke egyaránt 0, p értéke 1 vagy 2, s értéke 1 vagy 2, r értéke 0 vagy 1, m értéke 1, R^1 jelentése metilcsoport, A jelentése hidroxilcsoport, Q jelentése szénatom, Y jelentése nitrogénatom és X jelentése kénatom.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, ahol mindegyik R^3 egymástól függetlenül halogénatomot, 1-6 szénatomos alkoxics csoportot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

25 14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése klór- vagy fluoratom vagy metoxi-, terc-butil-, 2-propil- vagy metilcsoport.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^4 jelentése metilcsoport.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következőkben felsorolt vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik:

30 (+/-)-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-klórifenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-fluorfenilszulfanil)-fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-terc-butilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav

- (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butylfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}propionsav
 {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 {4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R),5(S)-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 5 {4-[5-klór-2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[5-klór-2-(4-trifluormetilfenilszulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 {4-[5-klór-2-(3-metoxifenilszulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-fenilfeniloxi)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(4-metilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 10 (+/-)-{4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-{4-[2-(2,4-dimetilfenilszulfanil)fenil]-transz-2,5-dimetilpiperazin-1-il}ecetsav
 (+/-)-2-{4-[2-(4-terc-butylfenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav
 {4-[2-(4-izopropilfenilszulfanil)fenil]piperazin-1-il}-ecetsav
 (+/-)-2-{4-[2-(4-metoxifenilszulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}propionsav.
 15 17. Gyógyászati készítmény, amely az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.
 18. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik alkalmazása skizofrénia - beleértve a skizofrénia pozitív és negatív
 20 szimptómáit egyaránt -, más pszichózisok, továbbá olyan megbetegedéseknél a kognitív tevékenység javítása, amelyeknél a kognitív folyamatok károsodtak, azaz az Alzheimer-kór, multi-infarktusos demencia, AIDS szövődményeként jelentkező demencia, Huntington-kór, Parkinson-kór, amiotróf laterális szklerózis vagy olyan megbetegedések, ahol az agy károsodott belső vagy külső befolyás hatására, így például fejsérülés vagy sztrók hatása, konvulzív
 25 rendellenességek, például epilepszia, spaszitikusság vagy izomrángás kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

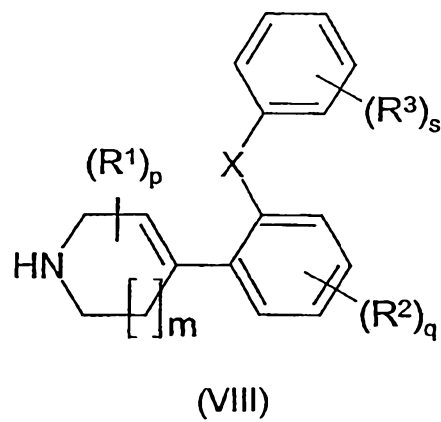
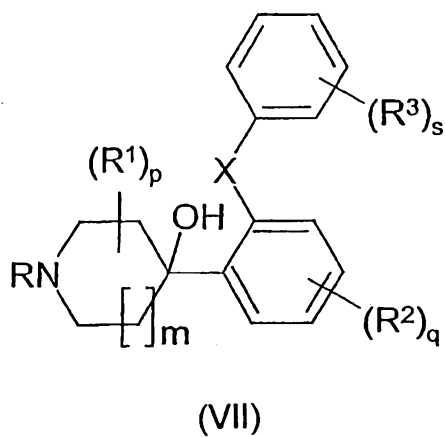
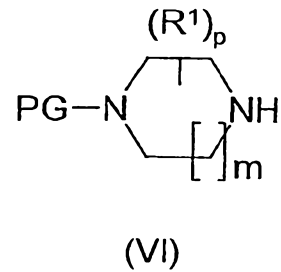
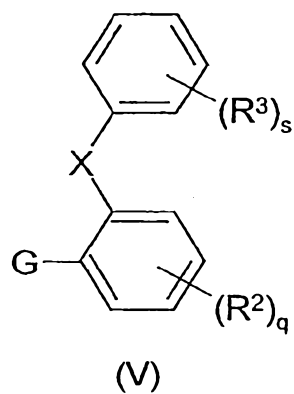
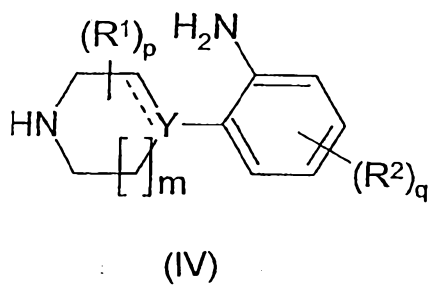
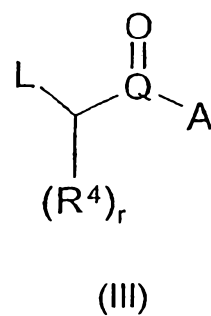
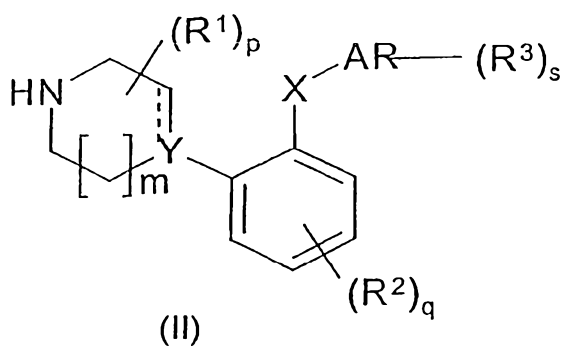
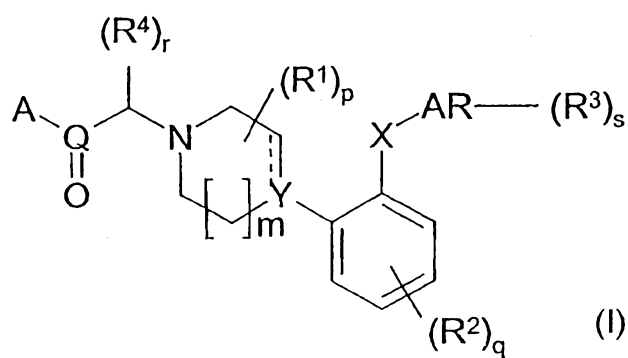
Molnár Imre

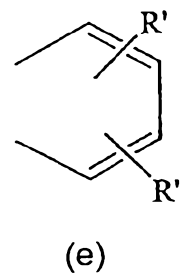
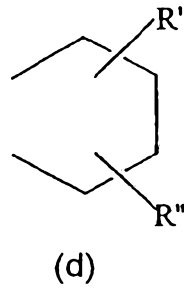
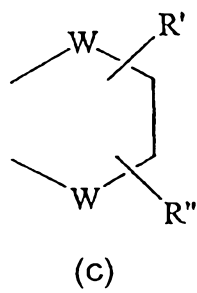
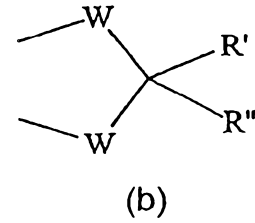
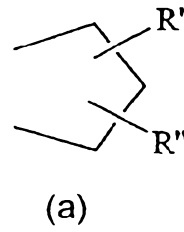
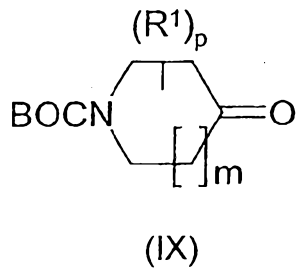
szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 100533-3086-JG

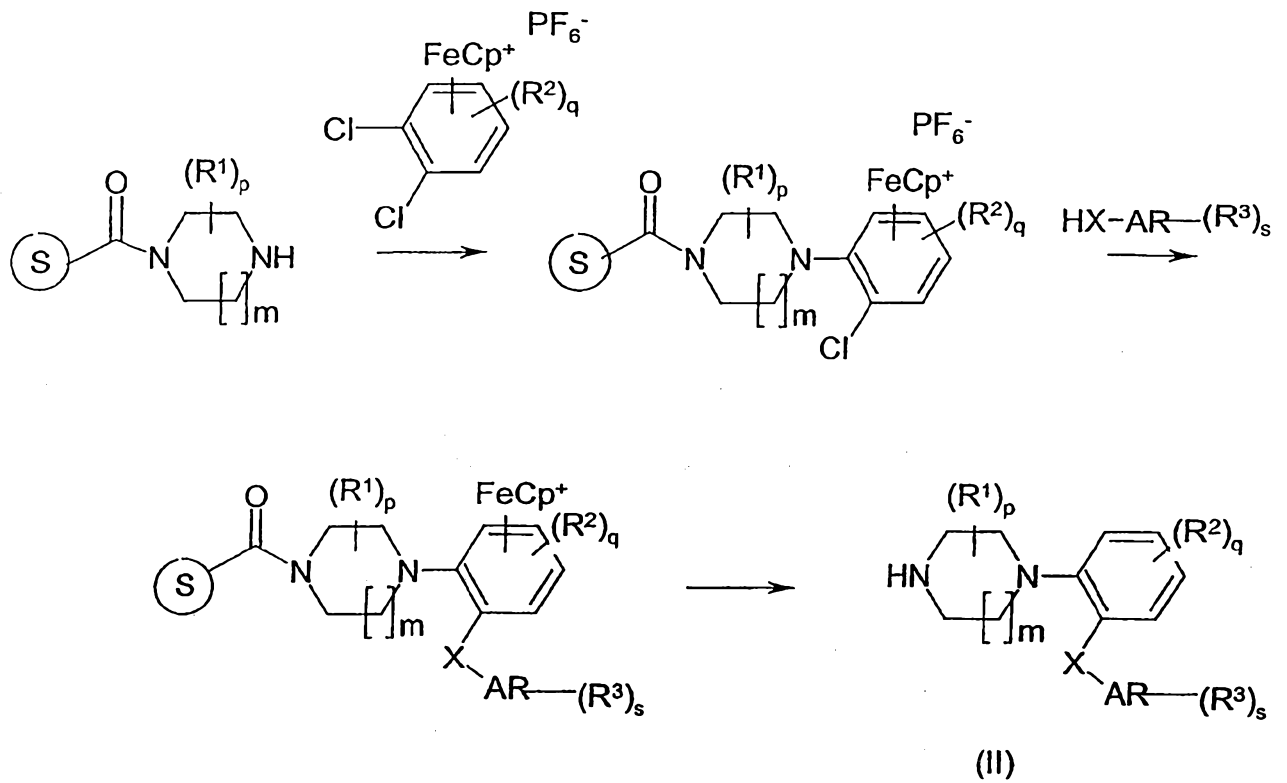
Soldat rajzokkal

2004. 12. 07. PR

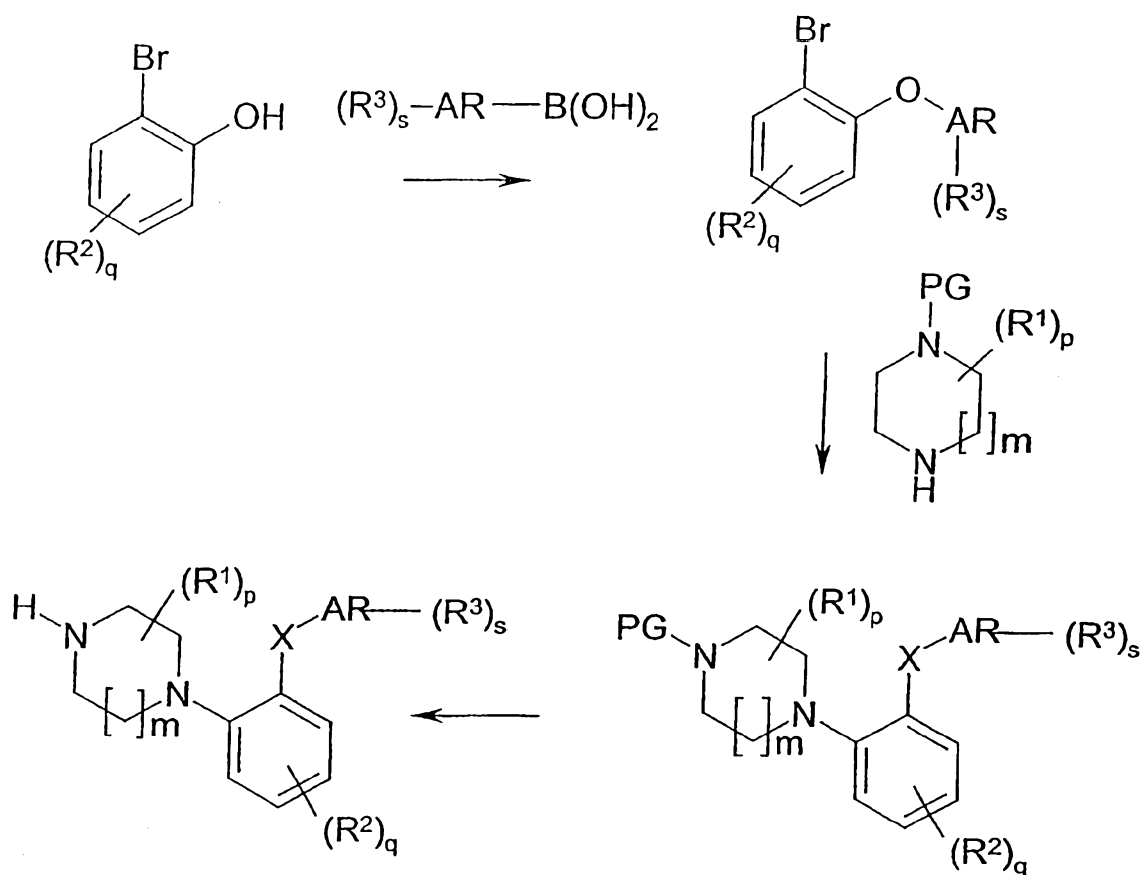




1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY