

1290/95

72 049

38778

A

PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA KOGNITÍV RENDELLENESÉGEK KEZELÉSÉNÉL

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, Maidenhead, Berkshire,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 10. 25.

Elsőbbsége: 1992. 11. 05. (92/23453) EE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/02197

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/09780

92/23453 (92/23453)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű piperazin-származék vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójának alkalmazása - ahol

R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R¹ jelentése aril- vagy nitrogéntartalmú heteroaril-csoport,
és

X jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű csoport,
ahol

n értéke 1 vagy 2,

R² jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R³ jelentése arilcsoport vagy aril-rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 8 szénatomos alkil-,

3 - 12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-rövidszénlán-

cú alkilcsoport,

- vagy R^4 és R^5 együtt a nitrogénatommal, melyhez kapcsolódik, azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt képez, amely adott esetben rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövidszénláncú)-alkil-csoporttal lehet helyettesítve,
- A jelentése 2 - 4 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal lehet helyettesítve,
- R^6 jelentése mono- vagy biciklusos heteroaril-csoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-, aril- vagy aril-rövidszénláncú alkil-, heteroaril-, heteroaril-(rövidszénláncú alkil)- vagy $-NR^8R^9$ képletű csoport, (ahol R^9 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövidszénláncú alkil)-csoport, és R^{10} hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, $-CO$ (rövidszénláncú alkil)-, aril-, CO aril-, aril-(rövidszénláncú alkil)-, cikloalkil- vagy cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, vagy
- R^8 és R^9 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, telített heterociklusos gyűrűt képez, amely további heteroatomot tartalmazhat, vagy OR^{11} általános képletű csoport, ahol R^{11} rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-, aril-, aril-(rövidszénláncú alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(rövidszénláncú alkil)-csoport -!

kognitív rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

1290/95

38778

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA KOGNITÍV RENDELLENESSEGEK
KEZELÉSÉNÉL

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, Maidenhead, Berkshire,

Nagy-Britannia

Feltalálók:

CLIFFE, Ian, Anthony, Farnham Common, Bucks,

FLETCHER, Allan, Slough, Berkshire,

WHITE, Alan, Chapman, Englefield Green, Surrey,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 10. 25.

Elsőbbsége: 1992. 11. 05. (92/23/53) 68

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/02197

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/09780

81421-1212-KY/KmO

A találmány tárgya bizonyos piperazin-származékok alkalmazása rendellenességek kezelésében.

A piperazin-származékokat és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóikat az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol

R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R¹ jelentése aril- vagy nitrogéntartalmú heteroaril-csoport, és

X jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű csoport, ahol

n értéke 1 vagy 2,

R² jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R³ jelentése arilcsoport vagy aril-rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 8 szénatomos alkil-, 3 - 12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-rövidszénláncú alkilcsoport,

vagy R⁴ és R⁵ együtt a nitrogénatommal, melyhez kapcsolódik, azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt képez, amely adott esetben rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövidszénláncú)-alkil-csoporttal lehet helyettesítve,

A jelentése 2 - 4 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal lehet helyettesítve,

R⁶ jelentése mono- vagy biciklusos heteroaril-csoport,

R⁷ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-,

cikloalkenil-, cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-, aril- vagy aril-rövidszénláncú alkil-, heteroaril-, heteroaril-(rövidszénláncú alkil)- vagy $-NR^8R^9$ képletű csoport, (ahol R^9 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövidszénláncú alkil)-csoport, és R^{10} hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, $-CO(rövidszénláncú\ alkil)-$, aril-, $COaril-$, aril-(rövidszénláncú alkil)-, cikloalkil- vagy cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, vagy R^8 és R^9 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, telített heterociklusos gyűrűt képez, amely további heteroatomot tartalmazhat, vagy OR^{11} általános képletű csoport, ahol R^{11} rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-, aril-, aril-(rövidszénláncú alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(rövidszénláncú alkil)-csoport.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyeket a (II) képlettel jellemezhetünk, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, ahol n , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadott.

A "rövidszénláncú" kifejezés 1 - 6 szénatomos csoportra utal, előnyösen a csoport 1 - 4 szénatomos, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil- vagy izopentil-csoport. A cikloalkilcsoport lehet ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, előnyös a ciklohexil-csoport. A cikloalkilcsoportokhoz tartoznak a biciklusos, triciklusos és tetraciklusos csoportok, például adamantilcsoport. Az előnyös cikloalkilcsoport 3 - 12 szénatomos.

Az "arilcsoport" kifejezés 6 - 12 szénatomos aromás csoport, például fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítővel lehet szubsztituálva. Előnyös szubsztituensek a rövidszénláncú alkil- vagy alkoxics csoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, halogén, halogén-(rövidszénláncú alkil)-, például trifluor-metil-, nitro-, nitril-, amido-, (rövidszénláncú alkoxi)-karbonil-, amino, (rövidszénláncú alkil)-amino- vagy di(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport. Az aromás gyűrűn lévő két szubsztituens egymással összekapcsolva egy másik gyűrűrendszert képezhet.

Ha R^1 jelentése arilcsoport, akkor előnyösen fenilcsoport, amely az orto-helyzetben tartalmaz szubsztituenst. R^1 előnyösen o-(rövidszénláncú alkoxi)-fenil-, például o-metoxi-fenil-csoport lehet. R^1 lehet például adott esetben a 2- vagy 7-helyzetben szubsztituált 1-naftil-csoport is, például rövidszénláncú alkoxics csoporttal szubsztituált 1-naftil-csoport.

Előnyös példák az aril-(rövidszénláncú alkil)-csoportra a benzil- és fenetilcsoport, ahol a fenilgyűrűk szubsztituálva lehetnek a fenti szubsztituensekkel.

A nitrogéntartalmú heteroarilcsoport egy vagy több nitrogénatomot, mint heteroatomot tartalmazó aromás gyűrűt jelent, például piridinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több rövidszénláncú alkil-, alkoxics csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-, amino-, rövidszénláncú alkil-amino- vagy di(rövidszénláncú alkil)-amino-csoporttal lehetnek szubsztituálva. Előnyösen a heteroarilcsoport monociklusos.

Ha R^6 biciklusos heteroarilcsoport, akkor a csoport mindkét gyűrűje tartalmazhat hetero gyűrűs atomokat, vagy csak az egyik gyűrű tartalmaz egy heteroatomot vagy atomokat. Utóbbi esetben R^6 az (I) általános képletű molekula további részéhez a heteroatomot vagy atomokat tartalmazó gyűrűn keresztül kapcsolódik.

R^6 heteroarilcsoportra példaképpen említhetők a monociklusos csoportok, amelyek egy heteroatomot tartalmaznak, például adott esetben szubsztituált piridil-, különösen 2-piridil-, monociklusos csoportok, amelyek két heteroatomot tartalmaznak, például tiazolil-, különösen 2-tiazolil-csoport, és az egy vagy két heteroatomot tartalmazó biciklusos csoportok, például kinolil- vagy izokinolinil-, különösen 2-kinolinil-csoport.

Az (I) általános képletű piperazin-származékok és előállításuk módszerük megtalálható például az alábbi angol szabadalmi leírásokban:

GB 2230780A

GB 2230781A

GB 2248836A és

GB 2255337A.

A GB 2230780A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben leírt vegyületeket antidepresszánsként és/vagy szorongásgátlóként említik. A GB 2230781A, GB 2248836A és GB 2255337A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésekben leírt vegyületeket mint 5-HT_{1A} antagonistákat írják le, melyeket a központi idegrendszer rendellenességeinek, például szorongásnak kezelésére lehet

használni mint antidepresszáns, hipotenzív szert és az alvás és ébrenlét ciklus szabályzó szereként, az evési viselkedést szabályozó szerként és/vagy szexuális működést szabályozó szerként hasznosíthatók.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:
 N-terc-butil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-fenil-
 -propánamid és (S)-enantiomerje,
 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-
 -2-fenil]-butanoil-1H-azepin,
 (-)-(R)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-
 -piperazin-1-il]-2-fenil]-butanoil-1H-azepin,
 N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-N-(2-piridinil)-
 ciklohexán-karboxamid
 és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

A jelen találmány kiterjed továbbá a kognitív rendellenes-
 ségek kezelésének módszerére is, amely abból áll, hogy hatékony
 mennyiségű (I) általános képletű fent definiált vegyületet vagy
 gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját adagoljuk olyan
 egyéneknek, amelyeknek erre szükségük van. A találmány továbbá
 kiterjed az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag
 elfogadható savaddíciós sójának alkalmazására kognitív rendelle-
 nességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállításához.

A vegyületeket használhatjuk kognitív rendellenességek
 kezelésére, mint amilyenek a memória hiány és elmebajos állapot.
 Ilyen állapot például az öregkori elmebaj (például Alzheimer
 kór), agyvérzés által előidézett agykárosodás, agysérülés és
 korral kapcsolatos memóriacsökkenés.

A leírásban a "kezelés" a vegyület adagolására vonatkozik, amellyel a rendellenességet meg lehet előzni, valamint kezelni, illetve a rendellenesség tüneteit lehet csökkenteni.

A vegyületek hatékonyságát a felismerési rendellenességek kezelésénél kétféle módon lehet vizsgálni. Először normális állatok tanulási képességére és memóriájára gyakorolt hatását vizsgálják a vegyületeknek oly módon, hogy a vegyülettel kezelt állatok viselkedését összevetik a vegyületet nem tartalmazó szerrel kezelt kontroll állatok viselkedésével. Azok a vegyületek, amelyek javítják a tanulási képességet és a memóriát, azok várhatóan fokozzák a teljesítményt, míg azok a vegyületek, amelyek beavatkoznak a tanulási folyamatba és a memóriába, rontják a teljesítményt a tanulási és memória feladatok esetében. A másik módszer specifikus betegségek modellezésének kísérlete során a tanulást és a memória hiányt kísérletileg lehet előidézni, és vizsgálják a célvegyületeknek azon képességét, hogy meg tudják-e fordítani a kapott kognitív hiányt. Így például ahhoz, hogy kognitív hiányt idézzünk elő, és modellezzük a központi glutamaterg neurotranszmisszió hiányt, amely Alzheimer kórban lép fel, glutamát receptor antagonistákat adagolhatunk állatoknak, melyeket ezután a megfelelő viselkedési eljárásban vizsgálunk (például sugár kar labirintus). Ebben az eljárásban a szelektív 5-HT_{1A} antagonista a (-)-(R)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-fenil]-butanoil-1H-azepin megfordította az MK-801 glutamát receptor antagonista által előidézett kognitív hiányt. Az állatoktól azt

kívánták, hogy jegyezzék meg és tanulják meg, hogy a készülék mely részeiben tudják megtalálni a táplálék jutalmát. 0,1 mg/kg MK-801 intraperitoneális adagolása lényegesen megnövelte a hibák számát, melyeket az állatok elkövettek, a hatóanyag nélküli előkezelt kontrollokhoz viszonyítva. 0,3 és 3 mg/kg szubkután dózis mellett a (-)-(R)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-fenil]-butanoil-1H-azepin 5-HT_{1A} antagonistá lényegesen megváltoztatta az MK-801-gyel előidézett kognitív hiányt.

A vegyületeket szabad bázis formájában vagy savaddíciós sóik formájában alkalmazhatjuk kognitív rendellenességek kezelésére.

Savaddíciós sóként használhatunk szervetlen és szerves savakból képezett sókat, például kénsav, sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, borkősav, fumársav, maleinsav, citromsav, ecetsav, hangyasav, metánszulfonsav, para-toluolszulfonsav, oxálsav és borostyánkősav sókat.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartlamaznak úgy, hogy különböző sztereoizomer formákban létezhetnek. A vegyületek létezhetnek például racemát formájában vagy optikailag aktív formában.

A vegyületeket kognitív rendellenességek kezelésére, gyógyászati készítmények formájában használhatjuk, melyek (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák, gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt. Az irodalomból ismert bármilyen hordozót használhatunk a gyógyszerkészítmény előállításához. Az ilyen ké-

szítményben a hordozó általában szilárd, folyékony vagy szilárd vagy folyadék elegye.

A szilárd formájú készítmények lehetnek porok, granulátumok, tabletták, kapszulák, például kemény és lágy zselatin kapszulák, kúpok és pesszáriumok. A szilárd hordozó lehet például egy vagy több olyan anyag, amely egyidejűleg lehet ízesítő, kenőanyag, oldószer, szuszpendálószer, töltőanyag, csúszást elősegítő szer, sajtolást elősegítő szer, kötőanyag vagy tablettá szétesést elősegítő szer. Lehet kapszulázóanyag is. A porokban a hordozó finomeloszlású szilárd anyag, amely össze van keverve a finomeloszlású hatóanyaggal. A tablettában a hatóanyag össze van keverve a szükséges sajtolási tulajdonságokkal rendelkező hordozóval megfelelő arányban, és összenyomás után a kívánt alakot és méretet kapjuk. A porok és tabletták előnyösen legfeljebb 99 %, például 0,03 - 99 %, előnyösen 1 - 80 % hatóanyagot tartalmaznak. Szilárd hordozókhoz tartozik például a kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, polivinil-pirrolidin, alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanták.

A "készítmény" fogalmába tartozik az olyan hatóanyag kiszerezési forma, amely kapszulázóanyagot is tartalmaz hordozóként, és a kapott kapszulában a hatóanyagot hordozóval vagy anélkül körülveszi a hordozó, és hasonlóan ide tartoznak az ostyák is. A folyékony kiszerezési formához tartozik az oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, elixír és nyomás alatti készítmények. A hatóanyagot például feloldhatjuk vagy szuszpendál-

hatjuk gyógyászatilag elfogadható folyékony hordozóban, például vízben, szerves oldószerben, mindkettő elegyében, vagy gyógyászatilag elfogadható olajban vagy zsírban. A folyékony hordozó tartalmazhat más gyógyászati adalékot is, például oldószert, emulgeálószer, puffert, konzerválószer, édesítő vagy ízesítőszert, szuszpendálószer, sűrítőszert, színezéket, viszkozitás szabályzót, stabilizálót vagy ozmózis nyomás szabályzót. Folyékony hordozó orális és parenterális adagolásra lehet például víz, különösen a fenti adalékokat tartalmazó víz, például tartalmazhat cellulóz-származékokat, előnyösen nátriumkarboxi-metil-cellulóz oldatot, alkoholokat, például glicerint és glikolokat, származékaikat és olajokat, például frakcionált kókuszdióolajat és mogyoróolajat. Parenterális adagolásra a hordozó lehet olajos észter, például etil-oleát vagy izopropil-mirisztát is. Steril folyékony hordozókat steril folyékony formában használunk parenterális adagolás céljából.

A folyékony gyógyszerkészítmények lehetnek steril oldatok vagy szuszpenziók, és ezeket használhatjuk például intramuszkulárisan, intraperitoneálisan vagy szubkután beadott injekcióval. A steril oldatokat adagolhatjuk intravénásan is. Ha a vegyület orálisan hatékony, akkor adagolható orálisan folyékony vagy szilárd készítmény formájában.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózis formában, például tablettában vagy kapszulában van. Ilyen formában a készítmény tovább osztható megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó egységdózissra, az egységdózis formákat csomagolhatjuk, például csomagolt porok, fiolák, ampullák,



előre töltött fecskendő vagy folyadékot tartalmazó zacskó formájában. Az egységdózis forma lehet kapszula vagy tabletta magában, vagy csomagolt formában megfelelő számú ilyen készítmény. A hatóanyag mennyisége az egységdózisban változó, és 0,5 mg vagy kevesebbtől 750 mg-ig vagy többig változhat a szükség szerint, és a hatóanyag hatásának megfelelően.

A találmány további részleteit a következő példákkal illusztráljuk.

1. Példa

Tabletta előállítás

	Mennyiség tablettánként, mg		
(-) - (R) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 -			
-hexahidro-1-[4-[4-(2-			
-metoxi-fenil)-piperazin-1-			
-il]-2-fenil]-butanoil-1H-			
-azepin	1	5	10
Mikrokristályos cellulóz	49,25	47,25	44,75
Módosított táplálék			
kukoricakeményítő	49,25	47,25	44,75
Magnézium-sztearát	0,5	0,5	0,5

A tablettát a hatóanyagból állítjuk elő a fenti arányban. A hatóanyagot, cellulózt és kukoricakeményítő egy részét összekeverjük és 10 %-os kukoricakeményítő péppé granuláljuk. A kapott granulátumot szitáljuk, szárítjuk, és a maradék kukoricakeményítővel és a magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kapott granulátumot 1, 5, 10 mg hatóanyagot tartalmazó

tablettákká préseljük.

2. Példa

Porral töltött kapszula előállítás

	Mennyiség, mg	
N-terc-butil-3-[4-(2-metoxi-		
-fenil)-piperazin-1-il]-		
-2-fenil-propánamid	10	15
Avicel	45	
Laktóz	153	
Keményítő (1500 NF)	-	117
Nátrium keményítő glikolát	-	6
Magnézium-sztearát	2	2

A készítményt úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő arányban összekeverjük a komponenseket, kétrészes keményzselatin kapszulákba a kívánt mennyiségű elegyet betöltjük, és így 10-15 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű piperazin-származék vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójának alkalmazása - ahol
 - R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 - R¹ jelentése aril- vagy nitrogéntartalmú heteroaril-csoport, és
 - X jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű csoport, ahol
 - n értéke 1 vagy 2,
 - R² jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 - R³ jelentése arilcsoport vagy aril-rövidszénláncú alkilcsoport,
 - R⁴ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 - R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 8 szénatomos alkil-, 3 - 12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-rövidszénláncú alkilcsoport,
 vagy R⁴ és R⁵ együtt a nitrogénatommal, melyhez kapcsolódik, azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt képez, amely adott esetben rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövidszénláncú)-alkil-csoporttal lehet helyettesítve,
 - A jelentése 2 - 4 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal lehet helyettesítve,
 - R⁶ jelentése mono- vagy biciklusos heteroaril-csoport,
 - R⁷ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-, aril-

vagy aril-rövidszénláncú alkil-, heteroaril-, heteroaril-
(rövidszénláncú alkil)- vagy $-NR^8R^9$ képletű csoport, (ahol
 R^9 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aril-
-(rövidszénláncú alkil)-csoport, és R^{10} hidrogénatom,
rövidszénláncú alkil-, $-CO(rövidszénláncú\ alkil)-$, aril-,
 $COaril-$, aril-(rövidszénláncú alkil)-, cikloalkil- vagy
cikloalkil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, vagy
 R^8 és R^9 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, te-
lített heterociklusos gyűrűt képez, amely további hetero-
atomot tartalmazhat, vagy OR^{11} általános képletű csoport,
ahol R^{11} rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-
-(rövidszénláncú alkil)-, aril-, aril-(rövidszénláncú
alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(rövidszénláncú
alkil)-csoport -

kognitív rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállít-
ására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I)
általános képletű vegyület (II) általános képletű vegyületnek
felel meg, ahol n , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése az 1.
igénypont szerinti.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I)
általános képletű vegyület
N-terc-butil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-fenil-
-propánamid vagy (S)-enantiomerje,
2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-
-2-fenil]-butanoil-1H-azepin,
(-)-(R)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-

-piperazin-1-il]-2-fenil]-butanoil-1H-azepin, vagy
N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-N-(2-piridinil)-
ciklohexán-karboxamid.

4. Gyógyszerkészítmény kognitív rendellenességek
kezelésére, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerint
definiált (I) általános képletű piperazin-származékot vagy gyó-
gyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját és gyógyászatiilag el-
fogadható hordozót tartalmaz.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

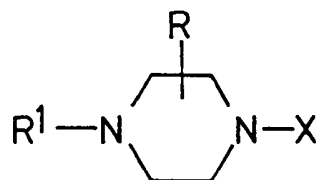
1290/95

72049

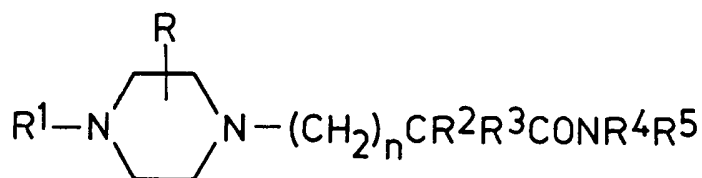
38778 A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1



(I)



(II)



(II a)



(II b)