

7/15/97

2048

77554

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

63.295/BE

K I V O N A T

Tiazol- és tiadiazol-^{származékok} vegyületek felhasználása dopamin- D_3 -
receptor ligandum^{ok}ként, igénylő betegségek gyógyítására alkalmas
gyógyszerek előállítására, valamint új származékok

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN, DE

A bejelentés napja: 1995.07.14.

Elsőbbsége: 1994.07.15., P 44 25 145.9, DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02783

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/02249

A találmány tárgyát az ~~(I) általános képletű tiazol- és tia-~~

(I) általános képletű vegyületeknek — a képletben

A 1-18 szénatomos ~~egyenes vagy elágazó láncú~~ alkilénecsoporthoz, amely adott esetben magában foglalhat ~~legalább egy~~ oxigén- vagy kénatomot, egy $-N(R^3)$, $-C(O)NR^3$, $-N(R^3)CO$, $-C(O)O$ vagy $-OCO$ -csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést;

B ~~a~~ (d), (e) vagy (f) képletű csoport;

R^1 hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, $-CO_2R^2$, $-NR^2R^3$, $-OR^3$, (trifluor-metil)- vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált;

X nitrogénatom vagy $-C(R^4)=$ általános képletű csoport;

Ar fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-csoport, és Ar adott esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, $-OR^3$, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-csoport, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, egy $-CO_2R^2$, $-SO_2R^2$, $-SO_3R^2$, $-NR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$, $-SR^2$ általános képletű csoport, (trifluor-metil)- vagy (difluor-metil)-csoport, egy 5- vagy 6-tagú, karbociklusos aromás vagy nem-aromás gyűrű, ~~egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű 1-3 heteroatommal, így oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal; és a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy (trifluor-metil)-csoporttal szubsztituálva van; és a fentiekben definiált Ar~~ ~~Ar adott esetben (egy a fentiekben definiált jellegű karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűvel kondenzálva lehet —,~~

valamint a fenti vegyületek fiziológiásan elviselhető sóinak a felhasználása ^{képezo} gyógyszerkészítmények előállítására, ^{amelyek} ~~olyan be-~~ ~~tegségek kezelésére, amelyek~~ dopamin- D_3 -receptor-antagonistákat, illetve -agonistákat igényelnek ^{betegségek kezelésére alkalmazhatók.}

*) jellemző képlet: (1), (d), (e), (f)

Gal. Melinda

*) A találmány kiterjed a fenti (1) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező új vegyületekre, amelyekben az A alkilcsoport 7-18 szénatomos.

115/97

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



A

63.295/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

^{származékok}
~~Tiazol- és tiadiazol-vegyületek~~ felhasználása ^{-D₂-}dopamin ^{okát}receptor ligandumként ^{igénylő} betegségek
gyógyítására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, valamint új származékok

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN, DE

Feltalálók:

HALLEND AHL Beate,	SCHIFFERSTADT,	DE
LANSKY Annegret,	DARMSTADT,	DE
RENDENBACH-MÜLLER Beatrice,	NEUSTADT,	DE
BACH Alfred,	HEIDELBERG,	DE
UNGER Liliane,	LUDWIGSHAFEN,	DE
TESCHENDORF Hans-Jürgen,	DUDENHOFEN,	DE
WICKE Karsten,	ALTRIP,	DE

A bejelentés napja: 1995.07.14.

Elsőbbsége: 1994.07.15., P 44 25 145.9, DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02783

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/02249

A találmány tárgyát tiazol- és tiadiazol-vegyületek felhasználása képezi. Az említett vegyületek értékes terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek, és olyan betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelyeknél dopamin-D₃-receptor-ligandumokra van szükség.

A szóban forgó, fiziológiai hatású vegyületek a szakirodalomból már ismertek. Így az US-A-4 074 049 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan amino-alkil-tio-tiadiazolokat ismertet, amelyek gombaölő és a vérlemezkék aggregációját gátló hatással rendelkeznek. A JP-A-2 153 276 számú japán szabadalmi leírás hasonló vegyületeket ismertet, amelyek a máj megbetegedéseinek kezelésénél találnak alkalmazásra.

A GB-A-1 053 085 számú nagybritanniai szabadalmi leírásban olyan amino-alkil-tiadiazolokat ismertetnek, amelyek köhögéscsillapító, fájdalomcsillapító, lázcsillapító és a vércukorszintet csökkentő hatásokkal rendelkeznek. Az US-A-3 717 651 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban 5-merkaptó-szubsztituált tiazolokat írnak le, amelyek gyomírtó tulajdonságokkal bírnak.

A WO 89/11 476 számú nemzetközi közzététel dopaminerg szerekként 2-amino-tiazolokat ismertet, amelyek többek között elmebetegségek és a központi idegrendszer megbetegedéseinek kezelésére használhatók.

A WO 92/22540 számú nemzetközi közzététel az (A) általános képletű amino-alkil-szubsztituált 5-merkaptó-tiazolokat ismer-

teti, amelyekben R^1 hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy tienil-csoport; n értéke 2-6; és A jelentése az(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben Ar adott esetben 1-5 szénatomos alkil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, amino-, halogén-, nitro-, hidroxil-, (trifluor-metil)- vagy ciano-csoporttal szubsztituált fenilgyűrű, piridil-, pirimidinil- vagy tienil-csoport. Ezek a vegyületek a központi idegrendszer megbetegedéseinek, így a Parkinson-kórnak és a szkizofréniának, valamint megnövekedett vérnyomással járó betegségek kezelésére használhatók.

A WO 92/22542 számú nemzetközi közzététel ismerteti a megfelelő 2-amino-5-merkaptó-1,3,4-tiadiazol-származékokat, amelyek ugyancsak a központi idegrendszer megbetegedéseinek és megnövekedett vérnyomással járó betegségeknek a kezelésére alkalmazhatók.

A WO 92/22541 számú nemzetközi közzététel megfelelő 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékokat ismertet, amelyeknél az alkilénlánc nem kénatomon keresztül, hanem közvetlenül kapcsolódik a tiadiazolcsoporthoz. Ezek a vegyületek is a központi idegrendszer megbetegedéseinek és megnövekedett vérnyomással járó betegségeknek a kezelésére használhatók.

A WO 93/21179 számú nemzetközi közzététel 1-aril-4-(ω -amido-1-alkil- és ω -imido-1-alkil)-piperazin-származékokat ismertet. Ezek a vegyületek dopamin- D_2 -receptor-antagonisták és 5-HT_{1A}-receptor-agonisták. A vegyületek mint elmebetegségek elleni szerek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazhatók.

Az idegsejtek információikat többek között G-proteinekkal kapcsolódó receptorok útján kapják. Számos anyag létezik, amely hatását ezeken a receptorokon át fejti ki. Egyik ezek közül a dopamin.

Vannak bizonyos ismeretek a dopamin jelenlétéről és ennek fiziológiai funkciójáról mint idegátvivőről. A dopamint igénylő sejtek összefüggésben állnak a szkizofrénia és a Parkinson-kór etiológiájával. Ezeknek és más betegségeknek a kezelése olyan gyógyszerekkel történik, amelyek a dopamin-receptorokkal kölcsönhatásba lépnek.

1990-ig a dopamin-receptoroknak két altípusát definiálták farmakológiásan világosan, a D_1 - és D_2 - receptorokat.

Sokoloff és munkatársai [Nature, 347, 146-151 (1990)] találtak egy harmadik altípust, a D_3 -receptorokat. Ezek főképpen a limbikus rendszerben fejeződnek ki.

A D_3 -receptorok a D_1 - és D_2 -receptoroktól szerkezetileg az aminosav-csoportoknak mintegy a felében különböznek.

A neuroleptikumok hatását általában affinitásuknak tulajdonították a D_2 -receptorokhoz. A receptorkötések újabb tanulmányozása is ezt igazolta. Ezek szerint a legtöbb dopamin-antagonista, így a neuroleptikumok, nagy affinitással rendelkeznek a D_2 -receptorokhoz, de csak csekély affinitással a D_3 -receptorokhoz.

A technika állásából ismert fenti vegyületeknél ilyen D_2 -receptor-agonistákról, illetve -antagonistákról van szó.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak a dopamin-D₃-receptorhoz, és csak csekély affinitást a D₂-receptorhoz. Itt tehát szelektív D₃-ligandumokról van szó.

A találmány tárgyát az (I) általános képletű tiazol- és tiadiazol-származékoknak — a képletben

- A 1-18 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilénecsoporth, amely adott esetben magába foglalhat legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-N(R^3)$, $-C(O)NR^3$, $-N(R^3)CO$, $-C(O)O$ vagy $-OCO$ -csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést;
- B a (d), (e) vagy (f) képletű csoport;
- R¹ hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, $-CO_2R^2$, $-NR^2R^3$, $-OR^3$, (trifluor-metil)- vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált;
- R² hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, vagy fenil-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;
- R³ az R² csoportra megadott jelentésű vagy egy $-COR^2$ vagy $-CO_2R^2$ általános képletű csoport;
- X nitrogénatom vagy egy $-C(R^4)=$ általános képletű csoport, amelyben R⁴ hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, vagy fe-

nilcsoport, amely adott esetben halogénatommal (trifluor-metil)-, 1-8 szénatomos alkil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituálva van; és

Ar fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-csoport, és Ar adott esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, $-OR^3$, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-csoport, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, egy $-CO_2R^2$, $-SO_2R^2$, $-SO_3R^2$, $-NR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$, $-SR^2$ általános képletű csoport, (trifluor-metil)- vagy (difluor-metil)-csoport, egy 5- vagy 6-tagú karbociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű, egy 5-, vagy 6-tagú heterociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű 1-3 heteroatommal, így oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal; és a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy (trifluor-metil)-csoporttal szubsztituálva van; és

Ar adott esetben egy, a fentiekben definiált jellegű karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűvel kondenzálva lehet —,

valamint a fenti vegyületek fiziológiásan elviselhető savakkal képezett sóinak a felhasználása képezi, gyógyszerkészítmények előállítására, olyan betegségek kezelésére, amelyek dopamin- D_3 -receptor-antagonistákat, illetve -agonistákat igényelnek.

A felhasználásra kerülő találmány szerinti vegyületek szelektív dopamin-D₃-receptor-ligandumok, amelyek régioszelektíven a limbikus rendszerben hatnak, és a D₂-receptorhoz való csekély affinitásuk következtében kevesebb mellékhatással rendelkeznek, mint a klasszikus neuroleptikumok. Így a vegyületek olyan betegségek kezelésére használhatók, amelyek dopamin-D₃-receptor-antagonistákat, illetve -agonistákat igényelnek, például a központi idegrendszer megbetegedéseinek, elsősorban a szkizofréniának, depresszionak, neurózisnak és elmebetegségeknek a kezelésére. Ezenkívül a vegyületek alkalmazhatók alvási zavarok és émelygés kezelésére és mint antihisztaminok.

A jelen leírásban szereplő kifejezések jelentését a következőkben adjuk meg.

Az „alkilcsoport” (az alkoxi-, alkil-amino- stb. csoportokban is) jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely előnyösen 1-6 szénatomot, elsősorban 1-4 szénatomot tartalmaz. Az alkilcsoport egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, amelyek egymástól függetlenül hidroxil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoportok.

Az alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-csoport, stb.

Az alkilén-csoport egyenes vagy elágazó láncú, előnyösen 2-14 szénatomos, előnyösebben 3-12 szénatomos és elsősorban 7-12 szénatomos csoport.

Az alkilénecsoportok adott esetben legalább egy fent megadott csoportot magukba foglalhatnak. Ezek a csoportok és az említett kettős vagy hármas kötések az alkilénláncban tetszőleges helyen vagy a lánc végén lehetnek úgy, hogy a láncot a tiazol- vagy tiadiazol-gyűrűvel összekötik. Ez utóbbi az előnyös. Ha az alkilénecsoport kettős vagy hármas kötést tartalmaz, akkor a láncban legalább három szénatom van.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, elsősorban fluor-, klór- vagy brómatom.

R^1 előnyösen hidrogénatom, egy $-OR^3$ vagy $-NR^2R^3$ általános képletű csoport, amelyekben R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport.

Az Ar csoport egy, két, három vagy négy szubsztituenst tartalmazhat. Ezek előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxivagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, továbbá fenil-, naftil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 5- vagy 6-tagú heterociklusos, aromás vagy nem-aromás csoport 1-3 heteroatommal, így oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)-csoport, halogénatom, nitro- vagy ciano-csoport, egy $-OR^3$ vagy $-SR^2$ általános képletű csoport, amelyekben R^2 és R^3 a fent megadott jelentésűek.

Ha az Ar csoport egyik szubsztituense 1-8 szénatomos alkil-csoport, akkor ez elágazó csoport, elsősorban izopropil- vagy terc-butil-csoport.

Az Ar csoport előnyösen legalább egy szubsztituenst tartalmaz, és ez elsősorban egy (g) általános képletű csoport, amelyben D^1 , D^2 és D^3 egymástól függetlenül -CR vagy nitrogénatom, és R, Y és Z a fentiekben, illetve a későbbiekben megadott jelentésűek.

Ar előnyösen adott esetben szubsztituált fenil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy 2-, 4(6)- vagy 5-pirimidinil-csoport.

Ha az Ar csoport egyik szubsztituense 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, úgy ez például egy pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, piperazin-, piridin-, pirimidin-, triazin-, pirrol-, tiofén-, tiazol-, imidazol-, oxazol-, izoxazol-, pirazol- vagy tiadiazol-csoportból származó gyűrű.

Ha az Ar csoport egyik szubsztituense karbociklusos csoport, akkor ez elsősorban fenil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport.

Ha az Ar csoport egy karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal kondenzálva van, akkor Ar elsősorban naftalin-, di- vagy tetrahidronaftalin-, kinolin-, di- vagy tetrahidrokinolin-, indol-, dihidroindol-, benzimidazol-, benzotiazol-, benztiadiazol-, benzopirrol- vagy benzotriazol-csoportból származik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A 3-14 szénatomos, elsősorban 3-12 szénatomos alkiléncsoport, amely adott esetben magába foglal legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-NR^3$ általános képletű csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést.

A találmány egy további előnyös kiviteli alakját olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása képezi, amelyek képletében

R^1 hidrogénatom, egy $-OR^3$ vagy $-NR^2R^3$ általános képletű csoport, a képletekben R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy fenil- (1-8 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, ha $X -C(R^4)=$;

A 3-12 szénatomos alkiléncsoport, amely adott esetben legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-NR^3$ általános képletű csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést tartalmaz;

Ar fenil-, pirimidinil- vagy piridil-csoport, amely adott esetben egy, két, három vagy négy szubsztituenst hordoz, ezek egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált, fenil-, naftil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, 5- vagy 6-tagú heterociklusos, aromás vagy nem-aromás csoport 1-3 heteroatommal, így oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)-csoport, halogénatom, nitro- vagy ciano-

-csoport, egy $-OR^3$ vagy $-SR^2$ általános képletű csoport, ahol R^2 és R^3 a fent megadott jelentésűek.

Kiváltképpen előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben B a (d) vagy (e) képletű csoport.

Egy további előnyös kiviteli alak az olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyekben Ar fenilcsoport és ez egy, két, három vagy négy szubsztituens hordoz, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, merkaptó- vagy (1-8 szénatomos alkil)-tio-csoport.

Ar kiváltképpen előnyösen fenilcsoport egy vagy két szubsztituenssel, amelyek a 3-, illetve a 3,5-helyzetben vannak.

Egy további előnyös kiviteli forma az olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyekben Ar pirimidinilcsoport és ez 1-3 szubsztituenst hordoz, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (difluor-metil- vagy (trifluor-metil)-csoport vagy halogénatom, vagy amelyekben Ar piridinilcsoport és ez 1-4 szubsztituenst hordoz, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)- vagy ciano-csoport vagy halogénatom.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A egyenes vagy elágazó láncú 7-18 szénatomos alkilénecsoporthoz, és ez adott esetben tartalmaz egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-NR^3$, $-CONR^3$ vagy $-NR^3CO$ általános képletű csoportot, $-C(O)O$ vagy $-OCO$ csoportot, vagy egy kettős vagy hármas kötést; és R^1 , R^3 , B és Ar a fent megadott jelentésűek.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek fiziológiásan elviselhető savakkal képezett savaddíciós sói. Fiziológiásan elviselhető szerves és szervetlen savakként számításba vehetők például a sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, kénsav, oxálsav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkősav, adipinsav vagy benzoésav. További használható savakat a szakirodalom ismertetett [Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966].

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetria-centrummal rendelkezhetnek. Ezért a találmány tárgyát nem csak a racémátok képezik, hanem a megfelelő enantiomerek és diasztereomerek is.

A találmány tárgyát képezik továbbá a mindenkori tautomer formák is.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a szokásos módszerekkel végezhetjük, ilyen módszereket a szakirodalom ismertetett [Houben-Weyl „Handbuch der Organischen Chemie”, Ernst

Schaumann (Hrsg.), 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Band E 8/d, S. 189 ff; A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) „Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, 1. Aufl.; és az ezeken a helyeken idézett szakirodalom].

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állítjuk elő:

- i) egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben Y^1 egy szokásos kilépő csoport — egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk;
- ii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A oxigén- vagy kénatom vagy egy $-NR^3$ általános képletű csoport:
 - a) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben Z^1 oxigén- vagy kénatom vagy egy $-NR^3$ általános képletű csoport és A^1 0-18 szénatomos alkilén-csoport — egy (VI) általános képletű vegyülettel — a képletben Y^1 a fent megadott jelentésű és A^2 1-18 szénatomos alkilén-csoport, és A^1 és A^2 együtt 7-18 szénatommal rendelkezik — reagáltatunk;
- iii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-C(O)O-$ vagy egy $-C(O)NR^3$ általános képletű csoport:
 - a) egy (VII) általános képletű vegyületet — a képletben Y^2 hidrox-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, klóratom vagy a CO-csoporttal együtt aktivált karboxics csoport; és A^1 a

fent megadott jelentésű — egy (VIII) általános képletű vegyülettel — a képletben A^2 a fent megadott jelentésű és Z^1 hidroxicsoport vagy egy $-NHR^3$ általános képletű csoport — reagáltaunk;

iv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-C(O)O-$ csoport vagy egy $N(R^3)CO$ általános képletű csoport:

a) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben Z^1 oxigénatom vagy egy $-NR^3$ általános képletű csoport — egy (X) általános képletű vegyülettel — a képletben A^2 és Y^2 a fent megadott jelentésűek — reagáltatunk.

A fent említett betegségek kezelésére a találmány szerinti vegyületeket a szokásos módon orálisan vagy parenterálisan (szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan) adjuk be. A beadás végezhető gőzök vagy sprék útján is, az orr-garat rendszeren keresztül.

Az adagolás függ a beteg korától, állapotától és tömegétől, valamint a beadás módjától. A napi hatóanyag-dózis általában körülbelül 10 - 1000 mg/beteg/nap orális beadásnál, és körülbelül 1 - 500 mg/beteg/nap parenterális beadásnál.

A találmány tárgyát képezik a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények is. Ezek a szerek a szokásos galenusi beadási formákban, szilárd vagy folyékony alakban lehetnek, például tabletták, filmtabletták, kapszulák, porok, granulátumok, drazsék, kúpok, oldatok vagy sprék lakjában. A

hatóanyagok a szokásos galenusi segédanyagokkal lehetnek fel-
dolgozva, így tabletták-kötőanyagokkal, töltőanyagokkal, konzer-
válószerekkel, a tabletták szétesését elősegítő anyagokkal, a
folyást szabályozó szerekkel, lágyítókkel, nedvesítő szerekkel,
diszpergálószerekkel, emulgeátorokkal, oldószerekkel, késlelte-
tő szerekkel, antioxidánsokkal és/vagy hajtógázokkal [v.ö.
H.Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag,
Stuttgart, 1978]. Az így előállított beadási formák a hatóanya-
got általában 1-99 tömeg% mennyiségben tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a példákkal
szemléltetjük anélkül, hogy a találmány tárgyát ezekre korlá-
toznánk.

1. példa:

**2-Amino-5-{6-[4-(3,5-diklór-fenil)-piperazinil]-hexil-tio}-
-1,3,4-tiadiazol**

a) 2-Amino-5-[(6-klór-hexil)-tio]-1,3,4-tiadiazol

5 g 2-amino-5-merkaptó-1,3,4-tiadiazolt, 7,5 g 1-bróm-6-
-klór-hexánt és 4,07 g trietil-amint 100 ml tetrahidrofuránban
1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítünk. Ezután
a reakciókeveréket leszívátjuk, a szűrletet bepároljuk, a mara-
dékot vízzel mossuk és szárítjuk. Így 8,2 g ($\hat{=}$ 91%) terméket
kapunk.

b) 2-Amino-5-{6-[4-(3,5-diklór-fenil)-piperazinil]-hexil-tio}-1,3,4-tiadiazol

Az 1.a) példa szerinti 2,2 g terméket, 2,08 g 4-(3,5-diklór-fenil)-piperazint és 1 g trietil-amint 4 ml dimetil-formamidban 100 °C-on 1 órán át melegítünk. A reakciókeverékhez vizet adunk, metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékokat kromatográfiásan tisztítjuk (futtató oldószer: metilén-diklorid/metanol, 9:1). Így 1,0 g ($\cong$ 25%) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 130 °C.

2. példa:

2-Amino-5-{6-[4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazinil]-hexil-tio}-1,3,4-tiadiazol

a) 2-Amino-5-(6-bróm-hexil)-1,3,4-tiadiazol

5 g 7-bróm-heptánsavat és 2,17 g tioszemikarbazidot 50 ml dioxánban 90 °C-on előkészítünk, és ezen a hőmérsékleten 4,0 g foszfor-triklorid-oxidot csepegtetünk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át 90 °C-on keverjük, majd vizet adunk hozzá, és metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 6,1 g ($\cong$ 96%) terméket kapunk mint maradékot.

**b) 2-Amino-5-{6-[4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazinil]-
-hexil-tio}-1,3,4-tiadiazol**

2,5 g 2.a) szerinti terméket, 2,18 g 4-[3-(trifluor-metil)-
-fenil]-piperazint és 1,92 g trietil-amint 3 ml dimetil-form-
amidban 100 °C-on 1 órán át keverünk. A reakciókeverék feldol-
gozását az 1.b) példa szerint végezzük. Így 1,4 g (Δ 36%) ter-
méket kapunk, amelynek olvadáspontja 134-136°C.

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi 1-3. táblázatokban
megadott vegyületeket is.

A további, 4-8. táblázat szerinti vegyületek ugyancsak a
fentiekhez hasonló módon állíthatók elő.

A táblázatokban használt rövidítések jelölése:

tBut = terc-butil

cHex = ciklohexil

Et = etil

OEt = etoxi

nHex = hexil

Me = metil

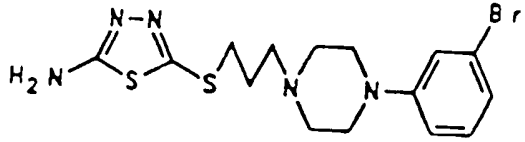
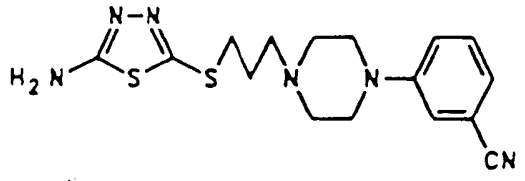
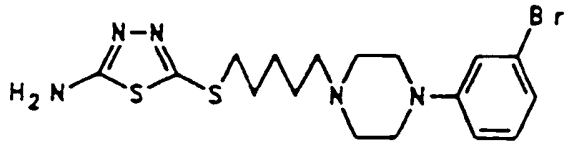
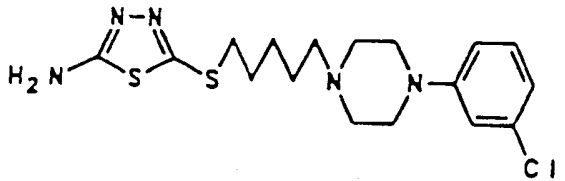
OMe = metoxi

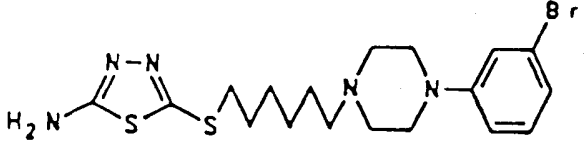
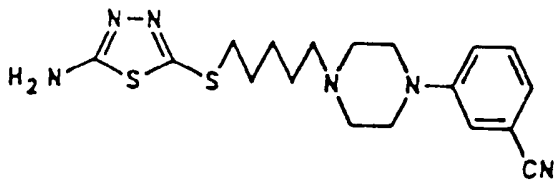
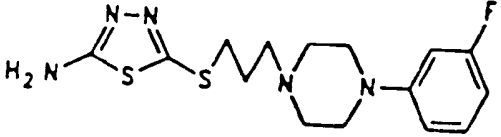
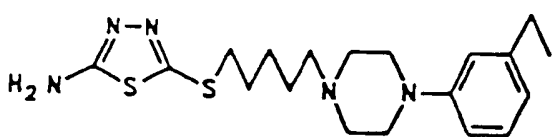
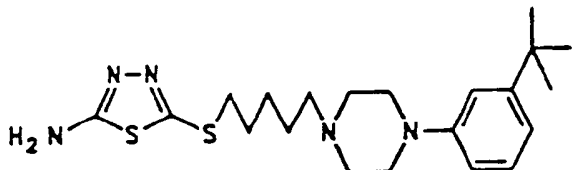
iProp = izopropil

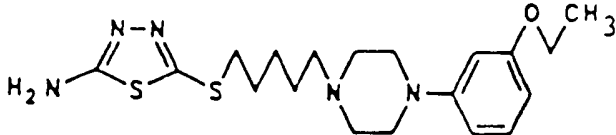
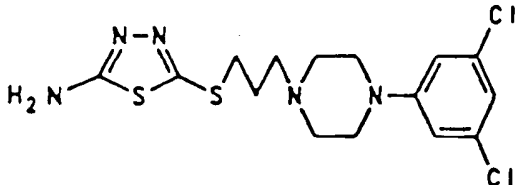
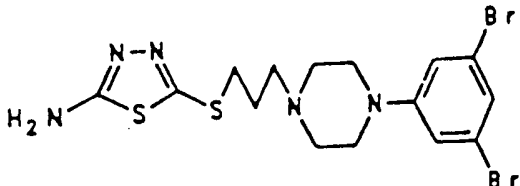
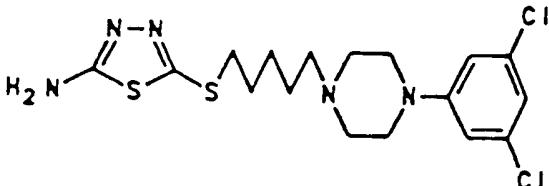
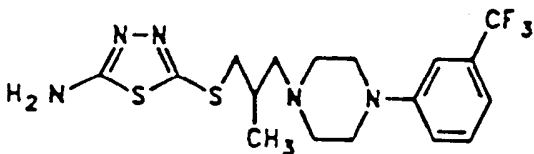
nProp = propil

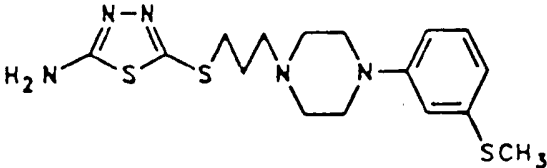
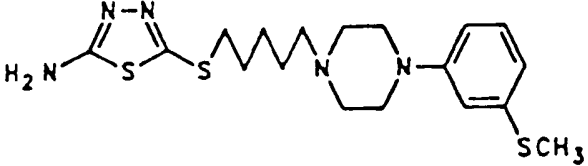
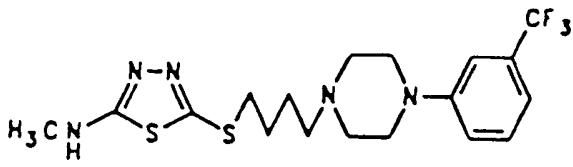
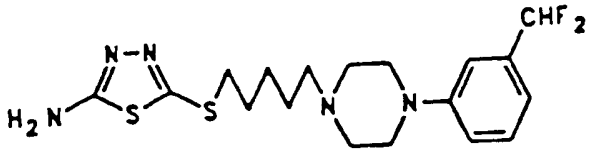
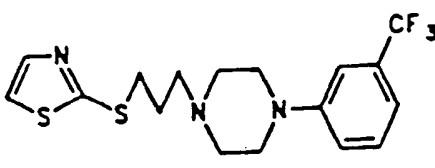
OiProp = izopropoxi

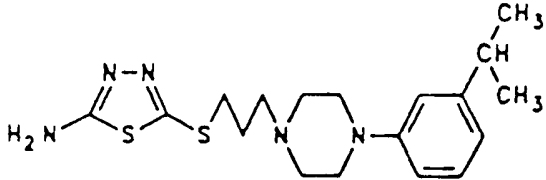
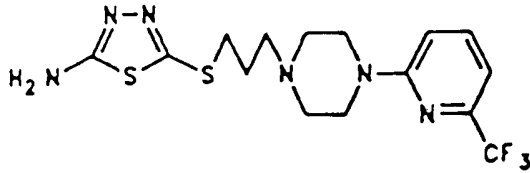
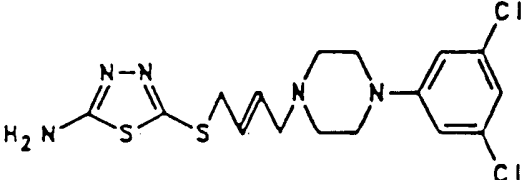
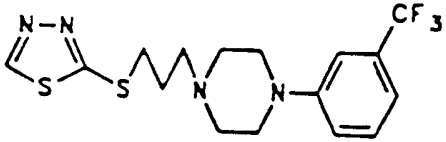
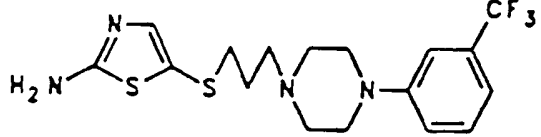
1. táblázat

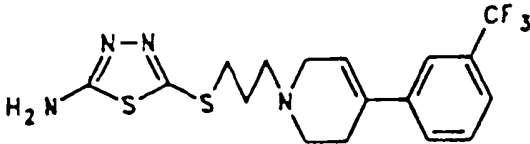
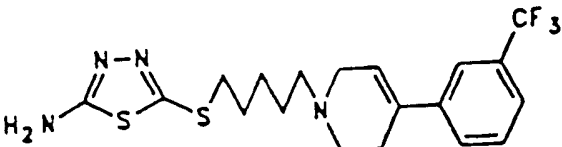
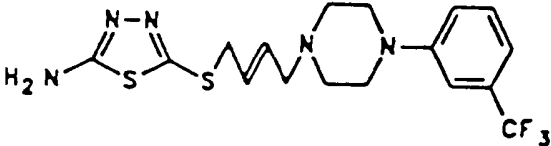
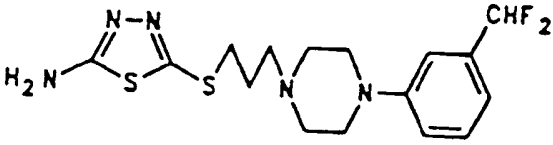
Szám	Példa	fizikai állandók, H-NMR (δ , ppm) O.p. ($^{\circ}\text{C}$)
3		1,8(2H); 2,4(6H); 3,08(2H); 3,13(4H); 6,9(2H); 7,05(1H); 7,12(1H); 7,3(2H)
4		1,8(2H); 2,43(6H); 3,1(2H); 3,18(4H); 7,1(1H); 7,25(4H); 7,35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143

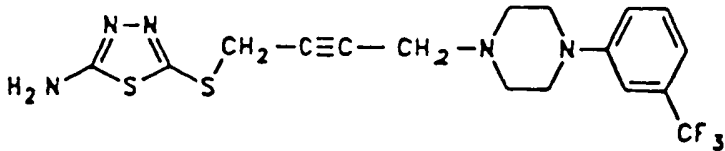
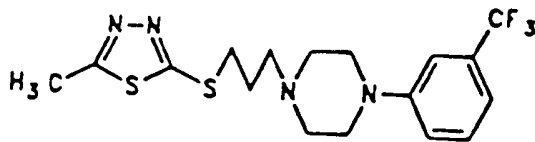
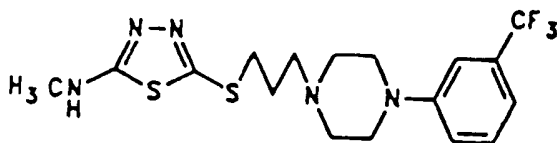
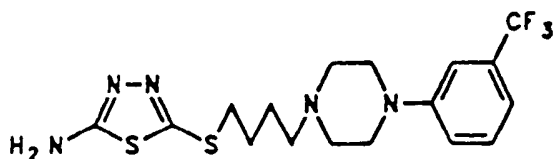
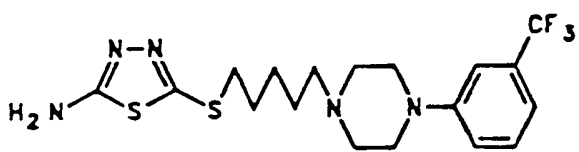
7		117- 119
8		1,5(4H);1,8(2H); 2,4(2H);2,6(4H); 3,18(2H);3,22(4H); 5,1(2H);7,1(3H); 7,3(1H)
9		1,8(2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,15(4H); 6,55(1H);6,75(2H); 7,2(1H);7,3(2H)
10		1,25(3H);1,5(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6(6H); 3,2(6H); 5,1(2H); 6,75(3H); 7,2(1H)
11		1,3(9H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(6H); 5,25(2H); 6,75(1H); 6,95(1H); 7,0(1H); 7,21(1H)

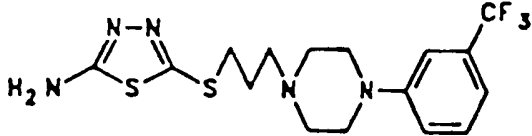
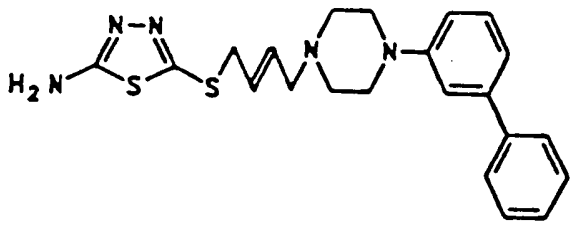
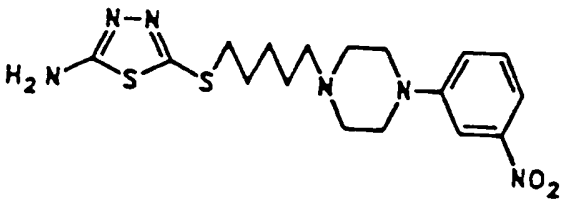
12		1,4(3H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,35(2H); 2,55(4H); 3,18(6H); 4,0(2H); 5,2(2H); 6,4(1H); 6,48(1H); 6,53(1H); 7,15(1H)
13		1,82 (2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,2(4H); 6,85(1H);6,95(2H); 7,3(2H)
14		146-149
15		1,4(4H); 1,65(2H); 2,25(2H); 2,4(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 6,82(1H); 6,95(2H); 7,3(2H)
16		96 - 110

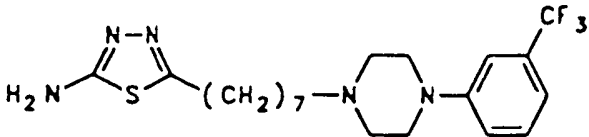
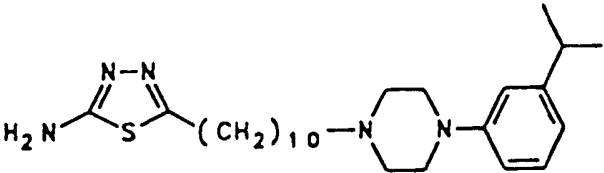
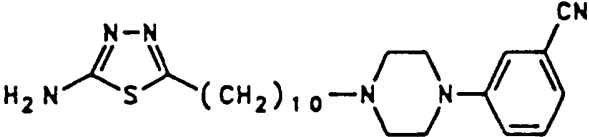
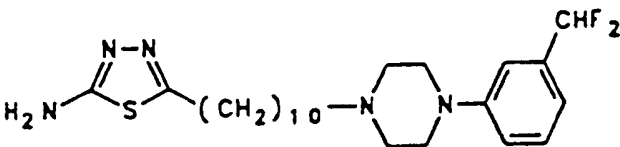
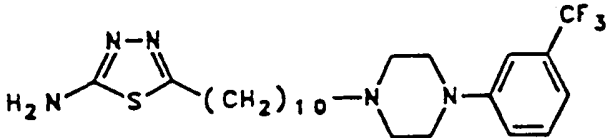
17		2,0(2H); 2,48(3H); 2,51(2H);2,58(4H); 3,2(6H); 5,38 (2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,17(1H)
18		1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,48(3H); 2,6(4H); 3,15(6H);5,2(2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,2(1H)
19		1,7(2H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H);3,05(3H); 3,15(2H); 3,22(4H); 5,7(1H); 7,1(3H); 7,35(1H)
20		1,55(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 5,15(2H); 6,6(1H); 7,0(2H); 7,03(1H); 7,32(1H)
21		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,22(4H); 3,3(2H); 7,1(3H); 7,22(1H); 7,35(1H); 7,7(1H)

22		1,2(6H); 1,95(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,85(1H); 3,15(6H); 6,05(2H); 6,75(2H); 6,8(1H); 6,18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (hidroklorid)
25		2,08(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,25(4H); 3,45(2H); 7,1 (3H); 7,3(1H); 9,0(1H)
26		1,8(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,7(2H); 3,22(4H); 5,6(2H); 7,05(4H); 7,35(1H)

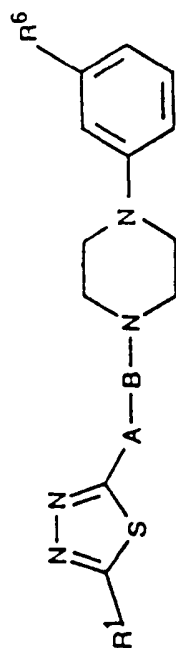
27		106 - 112
28		1,85(2H); 2,5(2H); 2,6(2H); 3,1(4H); 3,35(2H); 6,3(1H); 7,3(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
29		1,45(4H); 1,68(2H); 2,4(2H); 2,6(2H); 3,05(4H); 3,3(2H); 6,3(1H); 7,28(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
30		128 - 130 (dihidroklorid)
31		1,83(2H); 2,43(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,15(4H), 6,92(1H); 6,96(1H); 7,1(2H); 7,3(2H); 7,35(1H)

32		129 - 130
33		2,55(2H); 2,75(3H); 3,25(2H); 3,45(2H); 3,7(8H); 7,05(1H); 7,13(1H); 7,19(1H); 7,4(1H); (dihidroklorid)
34		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,05(3H); 3,2(6H); 7,1 (3H); 7,35(1H)
35		1,6(4H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,02(1H); 7,1(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)
36		1,45(4H); 1,65(2H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)

37		120
38		188 - 190 (trihidroklorid)
39		107 - 110
40		131 - 132
41		134 - 135

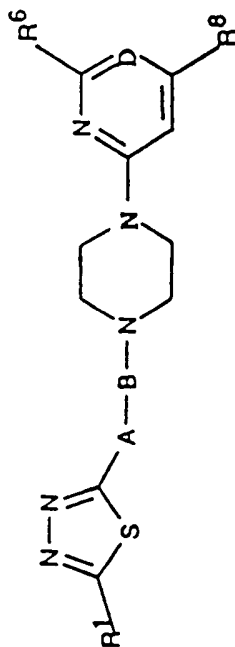
42		108-109
43		140-141
44		137-139
45		127-130
46		139-142

2. táblázat



Példa száma	R^1	R^6	A	B	O.p. [$^{\circ}\text{C}$]
47	NH_2	CF_3	S	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$	152-154 $^{\circ}$
48	NH_2	CF_3	S	$-(\text{CH}_2)_9-$	118-123 $^{\circ}$
49	NH_2	iProp	S	$-(\text{CH}_2)_7-$	98-101 $^{\circ}$
50	NH_2	CN	S	$-(\text{CH}_2)_7-$	162-166 $^{\circ}$
51	NH_2	CN	S	$-(\text{CH}_2)_8-$	98-102 $^{\circ}$
52	NH_2	iProp	S	$-(\text{CH}_2)_8-$	95-99 $^{\circ}$

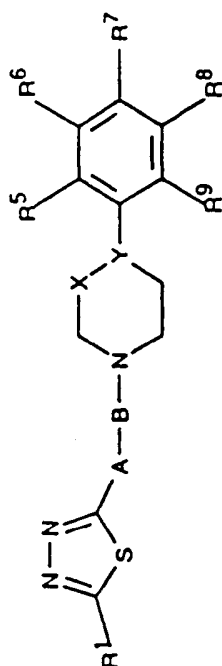
3. példa



Példa száma	R^1	R^6	R^8	D	A	B	O.p. [$^{\circ}\text{C}$]
53	NH_2	CF_3	H	CH	S	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	116-119 $^{\circ}$
54	NH_2	1-pirrolil	CH_3	N	S	$-(\text{CH}_2)_5-$	145-148 $^{\circ}$
55	NH_2	tBut	CF_3	N	S	$-(\text{CH}_2)_3-$	128-130 $^{\circ}$
56	NH_2	1-pirrolil	CH_3	N	S	$-(\text{CH}_2)_3-$	130-132 $^{\circ}$
57	NH_2	iProp	CF_3	N	S	$-(\text{CH}_2)_3-$	109-111 $^{\circ}$
58	NH_2	tBut	tBut	N	S	$-(\text{CH}_2)_3-$	142-145 $^{\circ}$



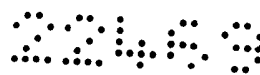
4. táblázat



Példa száma	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
59	NH ₂	H	tBut	H	Me	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
60	NH ₂	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
61	NH ₂	H	tBut	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
62	NH ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
63	NH ₂	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
64	NH ₂	OMe	tBut	H	H	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
65	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
66	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
67	NH ₂	OiProp	iProp	H	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
68	NH ₂	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
69	NH ₂	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
70	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
71	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
72	NH ₂	OMe	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
73	NH ₂	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
74	NH ₂	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -



Példa száma	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	Λ	B
75	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
76	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
77	NH ₂	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
78	NH ₂	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
79	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
80	NH ₂	OMe	nProp	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
81	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
82	NH ₂	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
83	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
84	NH ₂	H	tBut	H	Me	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
85	NH ₂	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₄ -
86	NH ₂	H	tBut	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
87	NH ₂	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
88	NH ₂	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
89	NH ₂	OMe	tBut	H	H	H	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₅ -
90	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH=C	NH	-(CH ₂) ₄ -
91	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
92	NH ₂	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
93	NH ₂	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
94	NH ₂	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
95	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
96	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

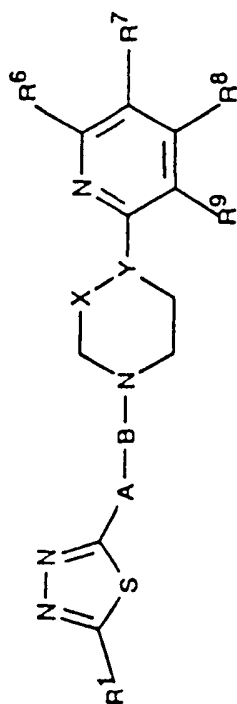


Példa száma	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
97	NH ₂	OMe	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ ·
98	NH ₂	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ ·
99	NH ₂	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₅ ·
100	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃ ·
101	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ ·
102	NH ₂	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH=C	-CH ₂ ·	-(CH ₂) ₃ ·
103	NH ₂	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₆ ·
104	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ ·
105	NH ₂	OMe	nProp	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ ·
106	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ ·
107	NH ₂	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ ·
108	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ ·
109	NHMe	H	tBut	H	Me	H	CH ₂ -N	S	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·
110	NHMe	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -N	-CH ₂ ·	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·
111	NHMe	H	tBut	H	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	S	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·
112	NHMe	H	iProp	H	2-naftil	H	CH ₂ -N	NH	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
113	NHMe	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
114	OH	OMe	tBut	H	H	H	CH ₂ -N	-CH ₂ ·	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
115	OH	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂ -N	NH	·CH ₂ -C(CH ₃)=CH·CH ₂ ·
116	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·
117	OH	OProp	iProp	H	H	H	CH=C	-CH ₂ ·	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·
118	OMe	H	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ ·	·CH ₂ -CH=CH·CH ₂ ·



Példa száma	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
119	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
120	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
121	OMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
122	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
123	NHMe	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
124	NHMe	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
125	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
126	NHMe	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
127	OH	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
128	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
129	OH	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
130	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
131	OMe	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
132	OMe	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
133	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

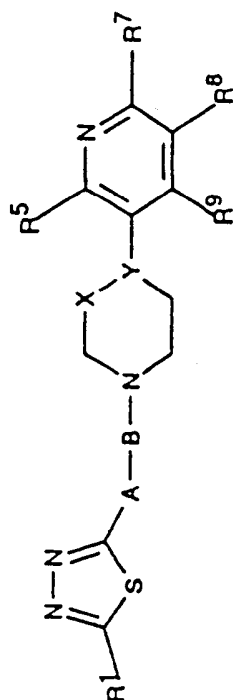
5. táblázat



Példa száma	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
134	NH ₂	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
135	OH	tBut	CN	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
136	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
137	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
138	NHMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
139	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
140	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
141	NH ₂	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
142	NH ₂	tBut	CN	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
143	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
144	OH	H	CN	tBut	H	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
145	NH ₂	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
146	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
147	NH ₂	nProp	CN	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
148	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

Példa száma	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
149	NHMe	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
150	NH ₂	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
151	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
152	NH ₂	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
153	NHMe	CF ₃	H	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
154	NH ₂	tBut	F	H	Me	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
155	NH ₂	nProp	CN	tBut	Me	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
156	OH	nProp	C=CH	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
157	NHMe	tBut	CN	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
158	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

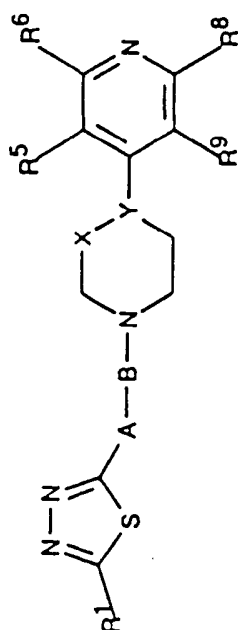
6. táblázat



Példa száma	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
159	NH ₂	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
160	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
161	NHMe	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
162	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
163	NHMe	H	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
164	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
165	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
166	NH ₂	H	H	tBut	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
167	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
168	NHMe	H	CN	H	OMe	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
169	OH	H	H	tBut	OEI	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
170	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
171	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
172	NH ₂	OMe	CN	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
173	NH ₂	OMe	Me	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

Példa száma	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
174	NHMe	H	CN	tBut	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
175	NH ₂	Me	H	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
176	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
177	NHMe	OMe	CN	tBut	Me	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
178	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
179	OH	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

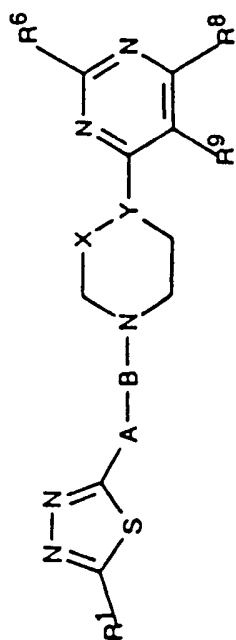
7. táblázat



Példa száma	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
180	NH ₂	H	tBut	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
181	OH	H	tBut	Ph	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
182	NHMe	H	tBut	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
183	NH ₂	H	npropil	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
184	NHMe	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
185	NH ₂	H	2-naftil	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
186	NHMe	OMe	tBut	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
187	NH ₂	OMe	iProp	H	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
188	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
189	NHMe	H	tBut	H	OMe	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
190	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
191	NH ₂	CN	tBut	H	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
192	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
193	NHMe	OMe	tBut	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
194	OH	OMe	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -

Példa száma	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
195	NH ₂	Me	tBut	nProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
196	NH ₂	Me	tBut	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
197	NH ₂	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
198	NH ₂	Me	CF ₃	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
199	OH	H	nProp	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

8. táblázat



Példa száma	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
200	NH ₂	iBu	Ph	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
201	NH ₂	iBu	2-naftil	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
202	NH ₂	iBu	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
203	NHMe	iBu	cHex	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
204	NH ₂	iBu	nHex	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
205	NH ₂	iBu	H	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
206	NHMe	iProp	H	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
207	NH ₂	H	CH ₃	OMe	CH=C	NH	-(CH ₂) ₃ -
208	NH ₂	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	O	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
209	NH ₂	iBu	iBu	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
210	NHMe	iBu	iProp	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
211	NH ₂	Ph	iBu	Cl	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
212	NH ₂	2-naftil	iBu	Me	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
213	NH ₂	iBu	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
214	NH ₂	iBu	H	CH ₃	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

Példa száma	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
215	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
216	NH ₂	tBut	2-naftil	H	CH=C	NH	-(CH ₂) ₃ -
217	NH ₂	tBut	1-pirrolil	H	CH ₂ -N	O	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
218	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
219	OH	tBut	nHex	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
220	OH	tBut	H	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
221	OMe	iProp	H	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
222	OMe	H	CH ₃	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
223	NCH ₂ Ph	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
224	OH	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
225	OH	tBut	iProp	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
226	OMe	Ph	tBut	Cl	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
227	OMe	2-naftil	tBut	Me	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
228	NCH ₂ Ph	tBut	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
229	NHMe	tBut	H	CH ₃	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -

Példák galenusi beadási formákra

A) Tabletták

Tablettaprésen a szokásos módon tablettákat préselünk a következő összetétellel:

- 40 mg 1. példa szerinti anyag
- 120 mg kukoricakeményítő
- 13,5 mg zselatin
- 45 mg tejcukor
- 2,25 mg Aerosil® (kémiaailag tiszta kovasav, szubmikroszkópos finom eloszlásban)
- 6,75 mg burgonyakeményítő (mint 6 %-os csiríz)

B) Drazsék

- 20 mg 4. példa szerinti anyag
- 60 mg magmassza
- 70 mg cukor bevonó massa

A magmassza 9 rész kukoricakeményítőből, 3 rész tejcukorból és 1 rész vinilpirrolidon-vinilacetát 60:40 arányú keverékpolymerizátumból áll. A cukor bevonó massa 5 rész nádcukorból, kukoricakeményítőből, 2 rész kalcium-karbonátból és 1 rész talkumból áll. Az így készített drazsékát ezután a gyomornedveknek ellenálló bevonattal látjuk el.

Biológiai vizsgálatok - Receptor kötési tanulmányok

1) D₃-kötési teszt

A kötési tanulmányokhoz klónozott humán D₃-receptort kifejező CCL 1,3 egér-fibroblasztokat [Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA] alkalmaztunk.

Sejtelőkészítés

A D₃-receptort kifejező sejteket RPMI-1640 táptalajon, 10% magzati borjúsérummal (GIBCO Nr. 041-32400 N), 100 E/ml penicillinnel és 0,2% sztreptomicinnel (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) tenyésztettük. 48 óra múlva a sejteket foszfáttal pufferolt sóoldattal (PBS) mostuk, és 0,05% tripszint tartalmazó foszfáttal pufferolt sóoldattal inkubáltuk. Ezután médiummal semlegesítettük, és a sejteket centrifugálással (300 xg) izoláltuk. A sejtek lizálásához az üledéket lizáló-pufferral (5 mM trisz-HCl, pH = 7,4, 10% glicerinnel) mostuk, majd 10⁷ sejt/ml lizáló-puffer koncentrációban 30 percig 4 °C-on inkubáltuk. A sejteket 10 percig centrifugáltuk (200 xg) és az üledéket folyékony nitrogénben tároltuk.

Kötési tesztek

A D₃-receptor-kötési teszthez a membránokat inkubációs pufferban (50 mM trisz-HCl, pH = 7,4; 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 µM kinolinol, 0,1% aszkorbinsav és 0,1% marha-sérumalbumin) körülbelül 10⁶ sejt/250 µl kísérleti anyag koncentrációban szuszpendáltunk, és 30 °C-on 0,1 nM ¹²⁵Jódszulpiriddel, a kísérleti anyag jelenlétében és anélkül inkubáltuk. A nem-specifikus kötést 10⁻⁶M spiperonnal határoztuk meg.

60 perc múlva a szabad és a kötött radioligandumot GF/B üvegszálas szűrőn (Whatman, England) megsűrve, Skatron sejtszámlálón (Skatron, Lier, Norwegen) szétválasztottuk, és a szűrőt jég-hideg trisz-HCl pufferral (pH = 7,4) mostuk. A szűrőn lévő radioaktivitást Packard 2200 CA folyadékszintillációs számlálóval mértük.

A K_i -értékek meghatározását nem-lineáris regressziós analízissel végeztük LIGAND programmal.

2) D_2 -kötési teszt

Membránelőkészítés

a) Nucleus caudatus (marha)

Marhaagyból eltávolítottuk a nucleus caudatust, és jéghideg 0,32 M szacharóz-oldatban mostuk. A tömeg meghatározása után az anyagot felaprítottuk és 5-10 térfogat szacharóz-oldatban Potter-Evehjem homogenizátorral (500 fordulat/perc) homogenizáltuk. A homogenizátumot 15 percig 4 °C-on centrifugáltuk (3.000 xg), és az így kapott felülúszót további 15 percig centrifugáltuk (40.000 xg). Ezután a maradékot 50 mM trisz-HCl pufferban (pH = 7,4) kétszer reszuszpendálva és centrifugálva mostuk. A membránokat a felhasználásig folyékony nitrogénben tároltuk.

b) Striatum (patkány)

Sprague-Dowley patkányok striatumait jéghideg 0,32 M szacharóz-oldatban mostuk. A tömeg meghatározása után az agyrészeket 5-10 térfogat szacharóz-oldatban Potter-Elvehjem homogenizátorral (500 fordulat/perc) homogenizáltuk. A homogenizátumot 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk (40.000 xg), majd a maradékot 50 mM trisz-HCl, 0,1 mM EDTA és 0,01 aszkorbinsav (pH = 7,4) keverékével többször reszuszpendálva és centrifugálva mostuk. A mosott maradékot a fenti pufferban reszuszpendáltuk és 20 percig 37 °C-on inkubáltuk (az endogén dopamin elbontása céljából). Ezután a membránokat pufferral kétszer mostuk, és részletekben folyékony nitrogénbe fagyasztottuk. A membrán-preparátum maximum 1 hétig

volt stabil.

Kötési teszt

a) ^3H -Spiperon (D_2 low)

Nucleus caudatus membránokat inkubációs pufferral (50 mM trisz-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , pH = 7,4) felvettünk. Különböző keverékeket készítettünk 1-1 ml-ben:

- összes kötés: 400 μg membrán + 0,2 nmol/l ^3H -spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565);
- nem-specifikus kötés: mint az összes kötéshez használt keverék + 10 μM (+)-butaclamol;
- vizsgált anyag: mint az összes kötéshez használt keverék + a vizsgált anyag növekvő koncentrációi.

Az inkubálást 25 °C-on 60 percig végeztük, ezután a keverékeket üvegszálás szűrőn (Whatman, England) Skatron-sejtszámlálón (Fa. Zinsser, Frankfurt) megszűrtük, és a szűrőt jéghideg 50 mM trisz-HCl pufferral (pH = 7,4) mostuk. A szűrőn lévő radioaktivitást Packard 2200 CA folyadékszintillációs számlálóval mértük.

A K_i -értékek meghatározását nem lineáris regressziós analízissel végeztük LIGAND programmal, vagy az IC_{50} -értékeket Cheng és Prusoff képletének segítségével átszámítottuk.

b) ^3H -ADTN (D_2 high)

Striatummembránokat inkubációs pufferral (50 mM trisz-HCl, pH = 7,4, 1 mM MnCl_2 és 0,1% aszkorbinsav) felvettünk.

Különböző, 1-1 ml-es keverékeket készítettünk:

- összes kötés: 300 μg nedves tömeg + 1 nM, ^3H -ADTN (Du

Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (a D₁-receptorok lekötésére);

- nem-specifikus kötés: mint az összes kötéshez használt keverék + 50 nM spiperon;

- vizsgált anyag: mint az összes kötéshez használt keverék + a vizsgált anyag növekvő koncentrációi.

Az inkubálást 25 °C-on 60 percig végeztük, majd a keverékeket GF/B üvegszálal szűrőn (Whatman, England), Skatron-sejtszámlálón (Fa. Zinsser, Frankfurt) megszűrtük, és a szűrőt 50 nM jéghideg trisz-HCl-pufferral (pH = 7,4) mostuk. A szűrőn lévő radioaktivitást Packard 2200 CA folyadékszintillációs számlálóval mértük.

A kiértékelést úgy végeztük mint az a) részben.

A találmány szerinti vegyületek ezekben a tesztekben igen jó affinitásokat és nagy szelektivitásokat mutattak a D₃-receptorokra. A kapott értékeket a találmány szerinti vegyületek képviselőire az alábbi 9. táblázatban foglaljuk össze.

9. táblázat
Receptorkötés

Példa száma	D ₃ 125 J-szulpirid K _i [nM]	D ₂ 3H-sziperon K _i [nM]	Szelektivitás K _i D ₂ /K _i D ₃
2	1,4	65	46
13	0,6	25	41
16	10,9	402	36
23	6,3	200	31
49	6,5	560	86
51	8,3	500	62
53	2,95	145	50
56	27,0	3500	70
58	1,7	225	132

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Az (I) általános képletű vegyületeknek — a képletben
 - A 1-18 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkiléncsoport, amely adott esetben magába foglalhat legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-N(R^3)$, $-C(O)NR^3$, $-N(R^3)CO$, $-C(O)O$ vagy $-OCO$ -csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést;
 - B a (d), (e) vagy (f) képletű csoport;
 - R^1 hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, $-CO_2R^2$, $-NR^2R^3$, $-OR^3$, (trifluor-metil)- vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált;
 - R^2 hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, vagy fenil-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;
 - R^3 az R^2 csoportra megadott jelentésű vagy egy $-COR^2$ vagy $-CO_2R^2$ általános képletű csoport;
 - X nitrogénatom vagy egy $-C(R^4)=$ általános képletű csoport, amelyben R^4 hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidrox-, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, vagy fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal (trifluor- -metil)-, 1-8 szénatomos alkil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituálva van; és

Ar fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-csoport, és Ar adott esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, $-OR^3$, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-csoport, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, egy $-CO_2R^2$, $-SO_2R^2$, $-SO_3R^2$, $-NR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$, $-SR^2$ általános képletű csoport, (trifluor-metil)- vagy (difluor-metil)-csoport, egy 5- vagy 6-tagú karbociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű, egy 5-, vagy 6-tagú heterociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű 1-3 heteroatommal, így oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal; és a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy (trifluor-metil)-csoporttal szubsztituálva van; és

Ar adott esetben egy, a fentiekben definiált jellegű karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűvel kondenzálva lehet —,

valamint a fenti vegyületek fiziológiásan elviselhető sóinak a felhasználása gyógyszerkészítmények előállítására, olyan betegségek kezelésére, amelyek dopamin- D_3 -receptor-antagonistákat, illetve -agonistákat igényelnek.

2. Az olyan (I) általános képletű tiazol- és tiadiazol-származékok felhasználása, amelyek képletében

R^1 hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, egy $-CO_2R^3$, $-NR^2R^3$, $-OR^3$ általános képletű csoport, (trifluor-metil)-csoport vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-,

1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált;

R^2 hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált vagy fenil-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

Ar fenil-, piridil-, pirimidinil- vagy triazinil-csoport, amely adott esetben egy vagy két szubsztituenst hordozhat, ezek egymástól függetlenül hidrogénatom, egy $-OR^3$ általános képletű csoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, cianocsoport, $-COOR^2$, nitrocsoport, egy $-SO_2R^2$, $-SO_3R^2$, $-NR^2R^3$, $-SO_2NR^2R^3$ vagy $-SR^2$ általános képletű csoport, (trifluor-metil)-, (difluor-metil)- vagy fenil-csoport, 5- vagy 6-tagú karbociklusos, aromás vagy nem-aromás gyűrű vagy 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás vagy nem aromás gyűrű 1-3 heteroatommal, így oxigén-, kén- vagy nitrogénatommal, és a karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű adott esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy (trifluor-metil)-csoporttal szubsztituált, és Ar adott esetben egy, a fentiekben definiált karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűvel kondenzálva lehet; és

A, B, R^1 , R^2 és X az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében A 3-14 szénatomos alkilén-csoport, és ez adott esetben legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-NR^3$ általános képletű csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést tartalmaz.



4. Az 1-3. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében

R^1 hidrogénatom, egy $-OR^3$ vagy $-NR^2R^3$ általános képletű csoport, ahol R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, ha $X = -C(R^4)=$;

A 3-12 szénatomos alkiléncsoport, amely adott esetben legalább egy oxigén- vagy kénatomot, egy $-NR^3$ általános képletű csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést tartalmaz;

Ar fenil-, pirimidinil- vagy piridil-csoport, amely adott esetben egy, két, három vagy négy szubsztituenst hordoz, ezek egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált, továbbá fenil-, naftil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás vagy nem-aromás csoport 1-3 heteroatommal, így oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, (difluor-metil)- vagy (trifluor-metil)-csoport, halogénatom, nitro- vagy ciano-csoport, egy $-OR^3$ vagy $-SR^2$ általános képletű csoport, amelyekben R^2 és R^3 a fent megadott jelentésűek.

5. A 4. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében

B a (d) vagy (e) képletű csoport.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében

Ar fenilcsoport, amely egy, két, három vagy négy szubsztituenst hordoz, ezek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxil-, merkaptó- vagy (1-8 szénatomos alkil)-tio-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti felhasználás, amikor Ar egy vagy két szubsztituenst hordoz, és ezek a 3-, illetve 3,5-helyzetben vannak.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében Ar pirimidinilcsoport, és ez 1-3 szubsztituenst hordoz, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxil-, (difluor-metil)- vagy (trifluor-metil)-csoport vagy halogénatom.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében Ar piridilcsoport és ez 1-4 szubsztituenst hordoz, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, fenil-, naftil-, pirrolil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxil-, (difluor-metil)-, (trifluor-metil)- vagy cianocsoport vagy halogénatom.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek felhasználása, amelyek képletében X nitrogénatom.

11. Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A egyenes vagy elágazó láncú 7-18 szénatomos alkilénecsoporthoz, amely adott esetben egy oxigén- vagy kénatomot, egy -NR^3 , -CONR^3 , $\text{-N(R}^3\text{)-CO}$ általános képletű csoportot vagy -C(O)O vagy -OCO csoportot vagy egy kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és R^1 , R^2 , R^3 , B és Ar az 1., 2. és 4-10. igénypontokban megadott jelentésűek.

12. Eljárás a 11. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

- i) egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben Y^1 egy szokásos kilépő csoport — egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk;
- ii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A oxigén- vagy kénatom vagy egy $\text{-N(R}^3\text{)-}$ általános képletű csoport:
 - a) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben Z^1 oxigén- vagy kénatom vagy egy $\text{-N(R}^3\text{)-}$ általános képletű csoport és A^1 0-18 szénatomos alkilénecsoporthoz — egy (VI) általános képletű vegyülettel — a képletben Y^1 a fent megadott jelentésű és A^2 1-18 szénatomos alkilénecsoporthoz, és A^1 és A^2 együtt 7-18 szénatomot tartalmaz — reagáltatunk;
- iii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A -C(O)O- vagy egy -C(O)NR^3 - általános képletű csoport:
 - a) egy (VII) általános képletű vegyületet — a képletben Y^2 hidroxí-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy klóratom, vagy a CO- csoporttal együtt altívalt karboxicsoporthoz képez, és A^1 a fentiekben megadott jelentésű — egy (VIII) általános kép-

letű vegyülettel — a képletben A^2 a fent megadott jelentésű és Z^1 hidroxicsoport vagy egy $-N(H)R^3$ általános képletű csoport — reagáltatunk;

iv) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A $-OCO-$ csoport vagy egy $-NR^3CO-$ általános képletű csoport:

a) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben Z^1 oxigénatom vagy egy $-N(R^3)-$ általános képletű csoport — egy (X) általános képletű vegyülettel — a képletben A^2 és Y^2 a fent megadott jelentésűek — reagáltatunk, emellett R^1 , R^2 , A, B és Ar a 7. igénypontban megadott jelentésűek.

13. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, adott esetben fiziológiásan elfogadható hordozó- és/vag segédanyagokkal.

14. Eljárás dopamin- D_3 -receptor-ligandumokat igénylő betegségek kezelésére, amikor is az ilyen kezelésre szoruló személynek egy, az 1-11. igénypontban definiált vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

2 lap rajz

Gál Melinda

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & F. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Városliget 113.
Telefon: 34-618001, 34-618022

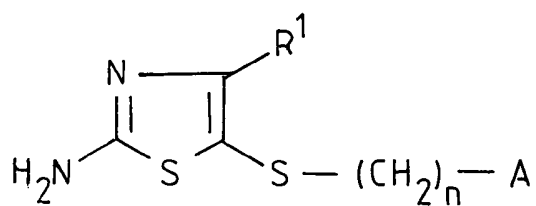
115/97

63.2957BE

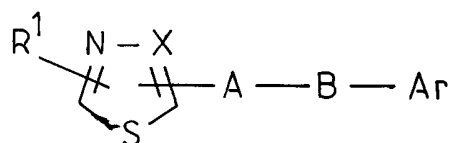
1/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

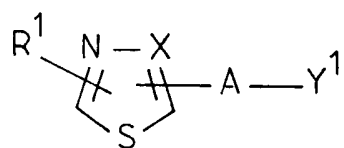
77554



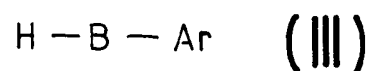
(A)



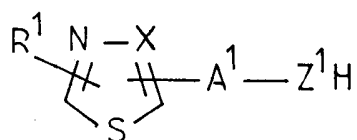
(I)



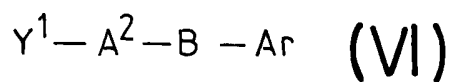
(II)



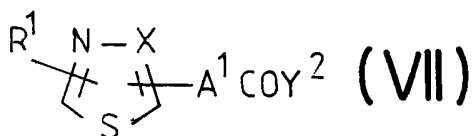
(III)



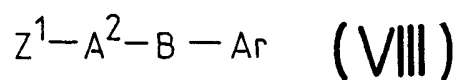
(IV)



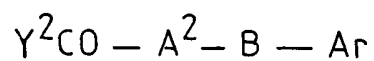
(VI)



(VII)



(VIII)



(X) KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

