

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 171133 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4771/89

(22) Indleveringsdag: 27 sep 1989

(41) Alm. tilgængelig: 29 mar 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 24 jun 1996

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 sep 1988 SE 8803429

(51) Int.Cl.6

C 07 D 213/74

C 07 D 213/82

C 07 D 239/42

C 07 D 401/04

/(C 07 D 401/04,

C 07 D 213:00,

C 07 D 241:00)

(73) Patenthaver: *Pharmacia AB; 171 97 Stockholm, SE

(72) Opfinder: Knut Gunnar *Olsson; SE, Aina Lisbeth *Abramo; SE, Erik Torbjørn *Lundstedt; SE, Curt *Nordvi; SE

(74) Fuldmægtig: Plougmann, Vingtoft & Partners A/S

(54) 1-Pyridyl- eller -pyrimidyl-4-substitueret alkyl-piperaziner eller -homopiperaziner, fremstilling af disse, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

DK P-ansøgning nr. 2373/83 og 1006/85 (166149B)

EP offentl.skr. nr. 21368, 175541 og 237781

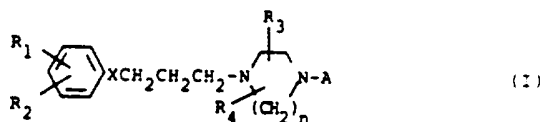
FR patent nr. 2533 M

US patent nr 2979508

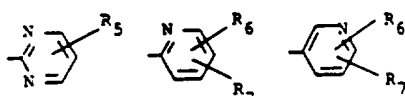
(57) Sammendrag:

4771-89

Forbindelser med den almene formel (I)



hvor R₁ er halogen eller hydrogen, og R₂ er halogen; X er enten oxygen, svovl eller methylen; R₃ og R₄ er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl; n er 2 eller 3; A er valgt blandt følgende pyrimidyl- eller pyridylgrupper:

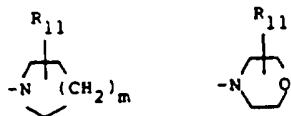


fortsættes

DK 171133 B1

4771-89

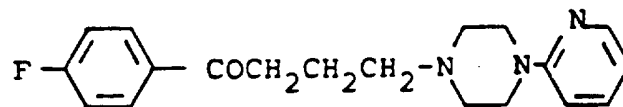
hvor R_5 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen; R_6 og R_7 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, halogen, lavere alkyl, elektrondonorgrupper såsom lavere alkoxy eller hydroxy, elektronacceptorgrupper såsom cyano, nitro, trifluormethyl, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$ eller $CO-B$; hvor R_8 er hydrogen eller lavere alkyl; R_9 og R_{10} er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og cycloalkyl; B er valgt blandt



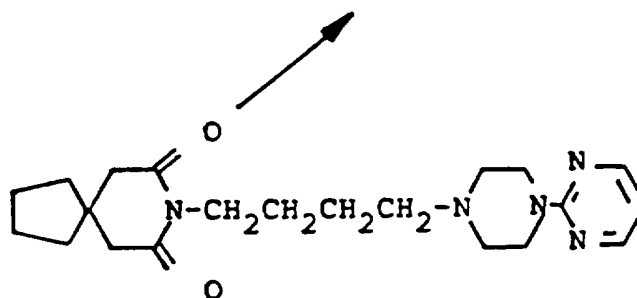
hvor m er 1, 2, 3 eller 4; R_{11} er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og farmakologisk aktive salte deraf kan anvendes til behandling af mentale lidelser.

Der er et presserende behov for effektive lægemidler til behandling af mentale forstyrrelser, hvilke lægemidler er mere effektive og har færre bivirkninger end de lægemidler, der i dag er i klinisk anvendelse. De for tiden anvendte antipsykotiske lægemidler giver en række besværlige ekstrapyramidale bevægelseslidelser (fx akutte dystoniske reaktioner samt tardive dyskinesier) og er dårlige til at forbedre de negative symptomer (fx begrænset eller sløvet emotionel reaktion) ved skizofreni. Den væsentligste ulempe ved de antidepressive midler er, at de ikke afhjælper depressionen hos 30-40% af patienterne. Anxiolytika er i almindelighed forbundet med vanedannende egenskaber.

Der kendes forskellige pyridyl- og pyrimidylpiperazinderivater, som er farmakologisk aktive i centralnervesystemet. Der kan nævnes nogle repræsentative eksempler: Azaperon, et neuroleptisk lægemiddel fra butyrophenon-klassen, er et beroligende middel for svin. Buspiron er et anxiolytikum. Den anxiolytiske virkning formodes at blive medieret via virkninger på 5HT-receptorerne.



azaperon

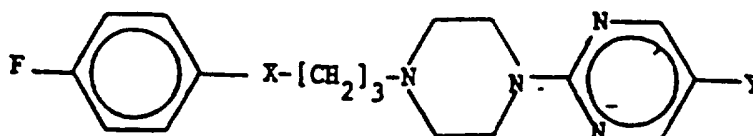


buspiron

Fra DK 2373/83 kendes antipsykotiske piperazinderivater hvor piperazingruppen er substitueret med et bicyklisk he-

teroringsystem. Forbindelserne angives at udøve deres anti-psykotiske virkning ved affinitet overfor dopamin D2-receptoren.

Fra DK 1006/85 kendes antipsykotiske 1-fluorphenylbutyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazinderivater med formlen

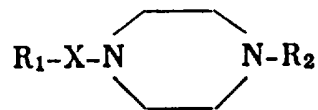


Substituenten X er i disse kendte forbindelser en ketalgruppe eller CH(OH). Disse forbindelser angives at udøve deres potentielle antipsykotiske effekt via affinitet overfor σ -bindingsstedet.

- 10 Fra EP 21368 A1 kendes piperazinyllalkoxyindaner. De angives at have anxiolytisk og sedativ virkning, men der anføres intet om, at de skulle have antipsykotisk og antidepressivt potentiale. Der anføres heller intet om, hvilken receptortype forbindelserne eventuelt skulle have affinitet overfor.
- 15 Fra EP 175541 A1 kendes aminoalkoxybenzopyranoner, som udøver deres virkning ved affinitet overfor dopamin D2-receptoren; der nævnes intet om en eventuel affinitet overfor 5-HT₂-receptoren.

20 Fra EP 237781 A2 kendes alkoxybenzheterocykliske forbindelser. Forbindelserne angives at have antipsykotisk virkning, og udøver deres virkning ved at være dopamin-autoreceptorantagonister.

25 Fra FR 2533 M kendes forbindelser med kardiovaskulære virkninger samt uspecificerede virkninger på centralnervesystemet. Forbindelserne har formlen

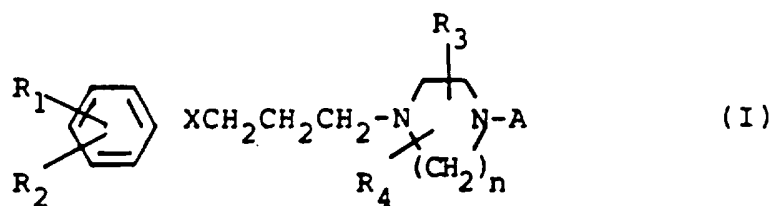


hvor R_1 er phenyl, 4-methoxyphenyl eller 3,4-dimethoxyphenyl, R_2 bl.a. er 2-pyridyl og X er alifatisk alkyl med 3 eller 4 kulstofatomer. Disse kendte forbindelser udviser kun ganske svag affinitet overfor 5-HT₂-receptoren (se eksempel 3).

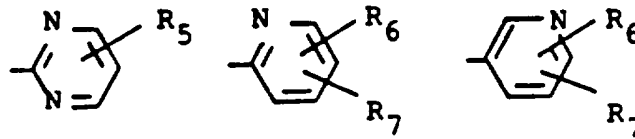
- 5 Endelig kendes der fra US 2979508 phenylalkanolderivater, som angives at have antihypnotisk og analgetisk virkning. Der anføres imidlertid intet om forbindelsernes mulige antipsykotiske, anxiolytiske eller antidepressive potentiale.

10 Det har uventet vist sig, at visse pyridyl- og pyrimidylpiperaziner, der er substitueret i piperazinringens 4-stilling med en halogenphenylbutyl- eller halogenphenoxypropylgruppe, har bedre farmakologiske egenskaber end de tidligere kendte forbindelser.

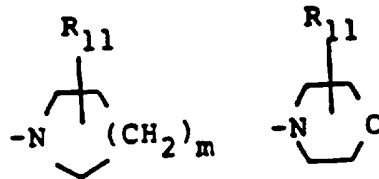
15 Den foreliggende opfindelse angår sådanne hidtil ukendte 1-pyridyl- eller -pyrimidyl-4-substitueret alkyl-piperaziner eller -homopiperaziner med den almene formel (I):



20 hvor R_1 er halogen eller hydrogen, og R_2 er halogen; X er enten oxygen, svovl eller methylen; R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl; n er 2 eller 3; A er valgt blandt følgende pyrimidyl- eller pyridylgrupper:



hvor R_5 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen; R_6
 og R_7 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen,
 halogen, lavere alkyl, elektrondonorgrupper i form af lavere
 alkoxy eller hydroxy, elektronacceptorgrupper i form af
 5 cyano, nitro, trifluormethyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B ;
 hvor R_8 er hydrogen eller lavere alkyl; R_9 og R_{10} er ens
 eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl
 og cycloalkyl; B er valgt blandt



hvor m er 1, 2, 3 eller 4; R_{11} er valgt blandt hydrogen og
 10 lavere alkyl, og farmakologisk aktive salte deraf; i oven-
 stående definitioner betegner udtrykket "lavere alkyl" lige-
 kadede og forgrenede, mættede carbonhydridgrupper med 1-5
 carbonatomer; udtrykket "cycloalkyl" betegner cykliske car-
 bonhydridgrupper med 3-8 carbonatomer; udtrykket "lavere
 15 alkoxy" betegner ligekadede og forgrenede, mættede carbon-
 hydridgrupper med 1-5 carbonatomer; og udtrykket "halogen"
 skal omfatte fluor, chlor og brom.

Det foretrækkes, at R_1 er hydrogen, og R_2 er halogen, for-
 trinsvis fluor.

20 Med hensyn til R_3 og R_4 foretrækkes hydrogen eller methyl,
 især hydrogen.

Hvad angår R₅, foretrækkes hydrogen, alkyl eller halogen, især fluor.

Med hensyn til R₆ foretrækkes hydrogen, alkyl, alkoxy, amid, nitro, carboxy, trifluormethyl, halogen, hydroxy eller cyano.

- 5 Det foretrækkes, at R₇ er hydrogen, alkyl, alkoxy, nitro, carboxy, halogen, hydroxy, cyano eller en amidgruppe.

Forbindelser, hvor A er 2-substitueret pyridyl, har særlig interesse, især de forbindelser, der bærer en alkoxy-, hydroxy-, alkyl-, amid-, cyano- eller hydrogensubstituent i 3-
10 stillingen.

Forbindelserne med formlen (I) har basiske egenskaber, og de kan derfor omdannes til terapeutisk aktive syreadditionssalte deraf ved behandling med syre eller organiske syrer såsom eddikesyre, propansyre, glycolsyre, mælkesyre, malonsyre,
15 oxalsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre og pamoin-syre.

Omvendt kan saltformen omdannes til den fri baseform ved behandling med base.

Forbindelserne med formlen (I) og farmaceutisk acceptable
20 salte deraf har værdifulde farmakologiske egenskaber, der gør dem nyttige til behandling af mentale sygdomme såsom psyko-ser, depression og angst. Stress og angst hos dyr kan også behandles. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse udviser psykotropiske egenskaber. Fx udviser de affinitet for
25 5-HT₂- og D₂-bindingssteder i hjernen. I adfærdstestmodeller udviser forbindelserne en limbisk virkningsprofil, dvs. de udviser kraftige virkninger i tests for eksplorativ adfærd, fx trappe-testen.

Forbindelser med en kombineret 5-HT₂/D₂-affinitet, fx cloza-
30 pin, har antipsykotisk virkning med en lav grad af ekstra-pyramidale bivirkninger. Endvidere har det vist sig, at

forbindelser med affinitet for 5-HT₂-bindingssteder påvirker depressiv sygdom samt angsttilstande.

Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater indeholdende forbindelser med den almene formel I som aktiv bestanddel,
5 samt anvendelse af forbindelser med den almene formel I til fremstilling af farmaceutiske præparater til behandling af mentale lidelser.

Virksomme mængder af en hvilken som helst af de ovenstående farmakologisk aktive forbindelser med formlen (I) kan administreres til et menneske eller et dyr til terapeutiske formål
10 i overensstemmelse med sædvanlige administrationsveje og i sædvanlige former såsom oralt i opløsninger, emulsioner, suspensioner, piller, tabletter og kapsler, i farmaceutisk acceptable bærere og parenteralt i form af sterile opløsninger.
15 Til parenteral administration af det aktive stof kan bæreren eller excipiensen være en steril, parenteralt acceptabel væske, fx vand, eller en parenteralt acceptabel olie, fx arachinolie.

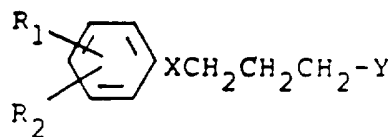
Selv om meget små mængder af de aktive materialer ifølge den foreliggende opfindelse er virksomme, når der er tale om
20 terapi af lette sygdomstilfælde eller i tilfælde af administration til personer, som har en relativt lav kropsvægt, er enhedsdoser sædvanligvis fra 2 mg og opefter, fortrinsvis 10, 25 eller 50 mg eller endog højere, afhængigt af den lidelse,
25 der skal behandles, af patientens alder og vægt samt af responset på den medicinske behandling.

Enhedsdosen kan være fra 0,1 til 100 mg, fortrinsvis fra 10 til 50 mg. Daglige doser bør fortrinsvis ligge fra 10 mg til 200 mg. De nøjagtige individuelle doser samt daglige doser
30 vil naturligvis blive bestemt i overensstemmelse med standardmæssige medicinske principper under vejledning fra en læge eller dyrlæge.

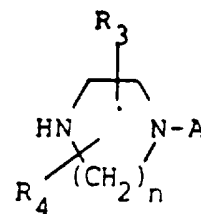
Fremstillingsfremgangsmåder

Forbindelserne med den almene formel (I) kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder.

Opfindelsen angår også en sådan fremgangsmåde, som er ejendommelig ved det i krav 12's kendetegnende del angivne.

Fremgangsmåde 1

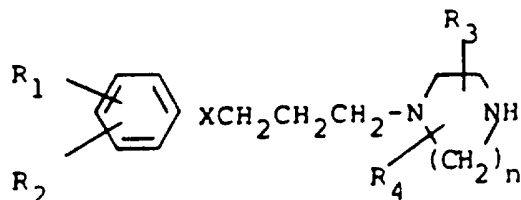
II



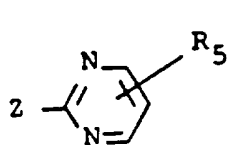
III

En forbindelse med formlen (II), hvor R_1 , R_2 og X har den ovenfor anførte betydning, og Y er en hensigtsmæssig fraspaltelig enhed såsom halogen og alkyl- eller arylsulfonat, omsættes med en forbindelse med formlen (III), hvor R_3 , R_4 , A og n har den ovenfor anførte betydning. Omsætningerne kan udføres under anvendelse af standardmæssige N-alkyleringsfremgangsmåder.

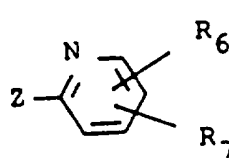
Fremgangsmåde 2



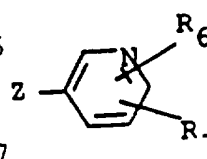
IV



V



VI



VII

En forbindelse med formelen (IV), hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X og n har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en forbindelse med formelen (V), (VI) eller (VII), hvor R_5 , R_6 og R_7 har den ovenfor anførte betydning, og Z er en fraspaltelig enhed, fx halogen.

EKSEMPLER

Følgende eksempler skal illustrere den foreliggende opfindelse. De nævnte forbindelser er af særlig interesse for de tilsigtede formål. Disse forbindelser har fået en talkode, a:b, hvor a er nummeret på det eksempel, i hvilket fremstillingen af den pågældende forbindelse er beskrevet, og b henviser til rækkefølgen af de forbindelser, der er fremstillet i henhold til dette eksempel. Forbindelse 1:2 betyder således den anden forbindelse fremstillet ifølge eksempel 1.

Forbindelsens struktur bekræftes ved NMR, massespektrum og elementaranalyse. Når der er angivet smeltepunkter, er disse ukorrigerede.

EKSEMPEL 1

4-[4-(p-Fluorphenyl)butyl]-1-(2-pyridyl)piperazinfumarat

6,0 g (0,0323 mol) 4-(p-fluorphenyl)butylchlorid, 5,3 g
(0,0323 mol) pyridylpiperazin, 5,2 g natriumcarbonat og 0,1 g
5 iod blev opvarmet sammen med 25 ml xylen ved 150°C (olieba-
dets temperatur) i 20 timer.

Efter afkøling af reaktionsblandingen til ca. 100°C blev der
tilsat 50 ml toluen, og blandingen blev filtreret. 25 ml
ether blev sat til filtratet. Den organiske opløsning blev
10 vasket tre gange med 25 ml vand og til slut én gang med 25 ml
af en mættet natriumchloridopløsning.

Afdampning af opløsningsmidlerne gav rå base, som blev kry-
stalliseret fra cyclohexan. Det smeltepunkt, der opnåedes for
den fri base, er 57-58°C.

15 Den fri base blev derpå opløst i ethanol/ether, og fumaratet
blev udfældet med overskud af fumarsyre i ethanol.

OmkrySTALLISATION fra ethanol gav 4,8 g af titelforbindelsen
(1:1), smp. 160-161°C.

EKSEMPEL 2

20 4-[4-(p-Fluorphenyl)butyl]-1-[2-(3-carbamylpyridyl)]-piper-
zindihydrochlorid

5,9 g (0,025 mol) 1-[4-(p-fluorphenyl)butyl]piperazin, 3,9 g
(0,025 mol) 2-chlornikotinsyreamid og 3,1 g natriumcarbonat
blev opvarmet under tilbagesvaling sammen med 20 ml toluen i
25 20 timer.

Efter afkøling blev der vundet en fast blanding, som blev
opløst med ethylacetat og vand. Toluen/ethylacetatfasen blev

adskilt og derefter vasket med vand og natriumchloridopløsning og blev derefter tørret med natriumsulfat.

Afdampning af opløsningsmidlerne gav den rå fri base, som blev omkrystalliseret fra toluen. Den vundne fri base smeltede ved 135-136°C.

5 g af den fri base blev opløst i ethanol, og dihydrochloridet blev udfældet med overskud af saltsyre i ethanol. Omkrystallisation gav 3,0 g af titelforbindelsen (2:1), smp. 210-213°C.

10 Under anvendelse af i alt væsentligt den samme fremgangsmåde fremstilles følgende forbindelser (der blev isoleret og oprenset ved flashkromatografi i form af den rene base eller i form af de tilsvarende salte) ud fra det tilsvarende udgangsmateriale:

- 15 2:2 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[6-chlor-2-pyridyl]-piperazinhydrochlorid, smp. 185-186°C
- 2:3 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[2-pyrimidyl]piperazinhydrochlorid-hemihydrat, smp. 208-210°C
- 2:4 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[2-pyridyl]piperazindihydrochlorid, smp. 233-235°C
- 20 2:5 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[3-carbamyl-2-pyridyl]-piperazindihydrochlorid, smp. 240-242°C
- 2:6 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[2-pyrimidyl]piperazinhydrochlorid, smp. 197-198°C
- 25 2:7 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[2-pyridyl]piperazinformat, smp. 160-161°C
- 2:8 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[3-nitro-2-pyridyl]-piperazinhydrochlorid, smp. 182-183°C

- 2:9 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[6-chlor-2-pyridyl]piperazinhydrochlorid, smp. 150-151°C
- 2:10 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[6-methoxy-2-pyridyl]-piperazinfumarat, smp. 185-186°C
- 5 2:11 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[3-carbamyl-2-pyridyl]-[1,4-diazacycloheptan]oxalat, smp. 148-150°C (smp. for base 140-141°C)
- 10 2:12 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[3-ethoxy-2-pyridyl]piperazindihydrochlorid, hemiisopropanol-hemihydrat, smp. 168-169°C
- 2:13 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-(3-carbamyl-2-pyridyl)-2,5-transdimethylpiperazin-1,5-fumarat, smp. 172-173°C (smp. for base 115-116°C)
- 15 2:14 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[6-methyl-2-pyridyl]piperazinfumarat, smp. 172-173°C
- 2:15 4-[3-(3,4-difluorphenoxy)propyl]-1-[6-methyl-2-pyridyl]piperazindihydrochlorid, sønderdeling 230°C
- 20 2:16 4-[3-(3,4-difluorphenoxy)propyl]-1-[3-(N-methylcarbamyl)-2-pyridyl]piperazin-1,5-hydrochlorid, smp. 211-213°C
- 2:17 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[3-hydroxy-2-pyridyl]piperazindihydrochlorid, smp. 240°C (smp. for base 105°C)
- 25 2:18 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[3-trifluormethyl-6-chlor-2-pyridyl]piperazinhydrochlorid, smp. 190°C
- 2:19 4-[3-(p-fluorphenylthio)propyl]-1-[3-carbamyl-2-pyridyl]piperazindihydrochlorid, smp. 205°C

- 2:20 4-[3-(p-fluorphenylthio)propyl]-1-[2-pyridyl]piperazin-
dihydrochlorid, smp. 150°C
- 2:21 4-[3-(p-fluorphenoxy)propyl]-1-[5-morpholinocarbonyl-2-
pyridyl]piperazin
- 5 2:22 4-[4-(p-fluorphenyl)butyl]-1-[3-piperidinocarbonyl-2-
pyridyl]piperazin

EKSEMPEL 3

Affinitet til 5-HT₂-receptorer

10 Bindingsassayet udføres i det væsentlige som beskrevet af
Leysen et al. (Mol. Pharmacol. 21, 301-14, 1982) under an-
vendelse af ³H-ketanserin som ligand.

Tabel 1

	Eksempel	5-HT ₂ -affinitet, K _i nM
	2:4	12,0
15	1:1	14,0
	2:19	7,0
	2:20	6,0
	2:9	7,0
	2:12	1,6
20	2:17	6,0
	2:22	5,0
	2:3	24,0
	2:6	18,0
25	4 i FR 2533 M (4-[4-phenylbutyl]-1-(2- pyridyl)piperazin)	106,0

Som det fremgår, udviser dette repræsentative udvalg af forbindelser ifølge opfindelsen mindst 4 gange højere af-

finitet overfor 5-HT₂-receptoren end den fra FR 2533 M kendte, nærmest beslægtede forbindelse.

EKSEMPEL 4

Følgende formuleringer er repræsentative for alle de farmakologisk aktive forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse. Eksempel på en hensigtsmæssig kapselformulering:

	<u>Pr. kapsel, mg</u>
Aktiv bestanddel, som salt	10
Lactose	250
10 Stivelse	120
Magnesiumstearat	<u>5</u>
I alt	385

I tilfælde af større mængder aktive bestanddele kan den anvendte mængde lactose reduceres.

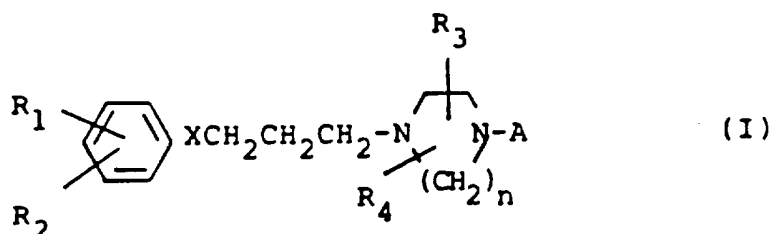
15 Eksempel på en hensigtsmæssig tabletformulering:

	<u>Pr. tablet, mg</u>
Aktiv bestanddel, som salt	10
Kartoffelstivelse	90
Kolloidt silica	10
20 Talkum	20
Magnesiumstearat	2
5% vandig gelatineopløsning	<u>25</u>
I alt	157

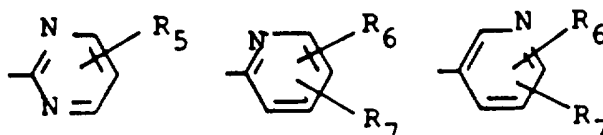
Formuleringer til parenterale applikationer ved injektion kan fremstilles i en vandig opløsning af et vandopløseligt farmaceutisk acceptabelt salt af det aktive stof, fortrinsvis i en koncentration på fra ca. 0,5 til ca. 5 vægtprocent. Disse opløsninger kan også indeholde stabiliseringsmidler og/eller bufringsmidler og kan hensigtsmæssigt foreligge i forskellige enhedsdosisampuller.

PATENTKRAV

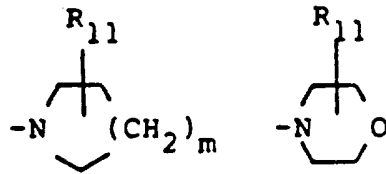
1. 1-pyridyl- eller -pyrimidyl-4-substitueret alkyl-piperaziner eller -homopiperaziner med den almene formel (I)



5 hvor R_1 er halogen eller hydrogen, og R_2 er halogen; X er enten oxygen, svovl eller methylen; R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl; n er 2 eller 3; A er valgt blandt følgende pyrimidyl- eller pyridylgrupper:

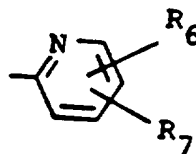


10 hvor R_5 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen; R_6 og R_7 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, halogen, lavere alkyl, elektron donorgrupper i form af lavere alkoxy eller hydroxy, elektron acceptorgrupper i form af cyano, nitro, trifluormethyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B ; hvor R_8 er hydrogen eller lavere alkyl; R_9 og R_{10} er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl
15 og cycloalkyl; B er valgt blandt



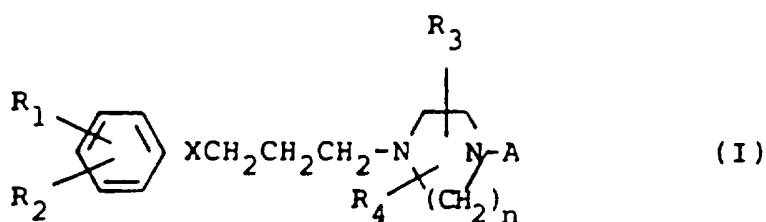
hvor m er 1, 2, 3 eller 4; R_{11} er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og farmakologisk aktive salte deraf.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R_1 er hydrogen, og R_2 er halogen, fortrinsvis fluor.
3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at n er 2.
4. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at R_3 og R_4 er hydrogen eller methyl, fortrinsvis hydrogen.
5. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, kendetegnet ved, at A er

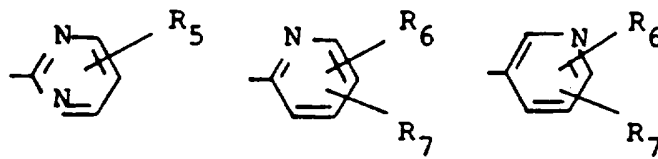


6. Forbindelser ifølge krav 4, kendetegnet ved, at R_6 er hydrogen, alkyl, tri-fluormethyl, alkoxy, amid, hydroxy, carboxy, nitro eller cyano, og R_7 er hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, halogen, carboxy, cyano eller en amidgruppe.
7. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6, kendetegnet ved, at X er oxygen eller methylen.

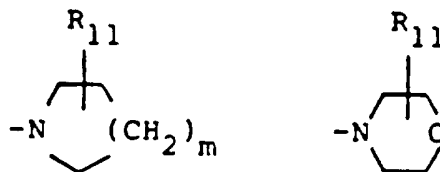
8. Forbindelser ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at R_6 er hydrogen, alkyl eller
trifluormethyl, og R_7 er alkoxy, hydrogen, hydroxy, carboxy,
nitro, halogen, cyano eller en amidgruppe, og R_7 befinder sig
5 i 3-stillingen.
9. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8,
k e n d e t e g n e t ved, at X er oxygen.
10. Forbindelser ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at R_6 er hydrogen, og R_7 er
10 hydrogen, cyano, nitro, alkoxy, alkyl, hydroxy eller en
amidsubstituent.
11. Forbindelser ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved, at R_7 er en amid-, hydroxy-,
hydrogen-, methyl-, cyano- eller methoxysubstituent.
- 15 12. Fremgangsmåde til fremstilling af 1-pyridyl- eller -pyri-
midyl-4-substitueret alkyl-piperaziner eller -homopiperaziner
med den almene formel (I)



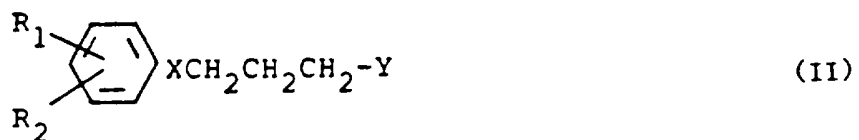
- hvor R_1 er hydrogen eller halogen, og R_2 er halogen; X er
enten oxygen, svovl eller methylen; R_3 og R_4 er ens eller
20 forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl; n er
2 eller 3; A er valgt blandt følgende pyrimidyl- eller pyri-
dylgrupper:



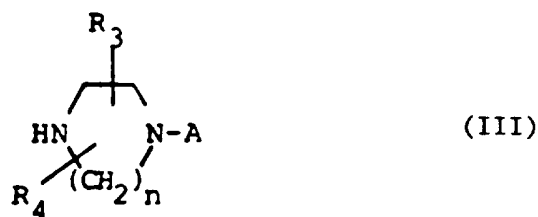
hvor R_5 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen; R_6 og R_7 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, halogen, lavere alkyl, elektrondonorgrupper i form af lavere alkoxy eller hydroxy, elektronacceptorgrupper i form af
 5 cyano, nitro, trifluormethyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B ; hvor R_8 er hydrogen eller lavere alkyl; R_9 og R_{10} er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og cycloalkyl; B er valgt blandt



hvor m er 1, 2, 3 eller 4; R_{11} er valgt blandt hydrogen og
 10 lavere alkyl, eller farmakologisk aktive salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (II)

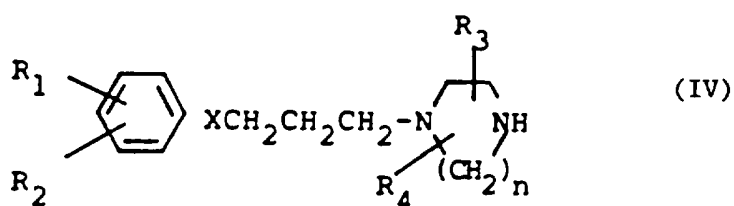


hvor R_1 , R_2 og X har den ovenfor anførte betydning, og Y er en fraspaltelig enhed, omsættes med en forbindelse med den
 15 almene formel (III)

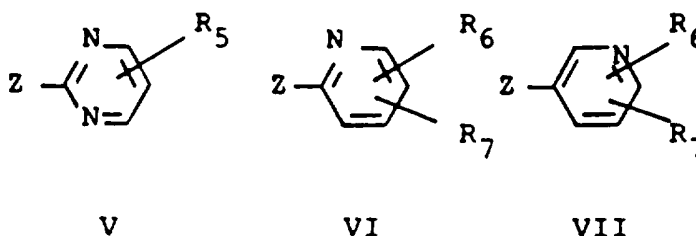


hvor R_3 , R_4 , n og A har den ovenfor anførte betydning,

eller at en forbindelse med den almene formel (IV)



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X og n har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en forbindelse med formlen (V), (VI) eller
5 (VII)



hvor R_5 , R_6 og R_7 har den ovenfor anførte betydning, og Z er en fraspaltelig enhed.

13. Farmaceutiske præparater,
k e n d e t e g n e t ved, at de som aktiv bestanddel inde-
10 holder én eller flere forbindelser ifølge krav 1, fortrinsvis
sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer og om ønsket
andre farmakologisk aktive stoffer.

14. Anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1 til fremstil-
ling af et farmaceutisk præparat til behandling af mentale
15 lidelser.