

LV 10265

19



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

Latvijas patents uz izgudrojumu
1995.g. 30.marta Latvijas Republikas likums

12

Īsziņas

11 LV 10265 B

51 Int.cl. ⁵ C07D295/03
C07D243/08
C07D239/24
C07D223/04
A61K31/395

21 Pieteikuma numurs: P-93-577
22 Pieteikuma datums: 15.06.1993*
41 Pieteikuma publikācijas datums: 20.10.1994
45 Patenta publikācijas datums: 20.08.1995
30 Prioritāte:
8803429-3 28.09.1988 SE

73 Īpašnieks(i):
KABI-PHARMACIA AB, Uppsala, S-751 82 (SE)

72 Izgudrotājs(i):
Knut Gunnar OLSSON (SE),
Aina Lisbeth ABRAMO (SE),
Lundstedt Erik TORBJOERN (SE),
Nordvi Curt HARRY (SE)

74 Pilnvarotais vai pārstāvis:
Vladimirs ANOHINS, Aģentūra "TRIA ROBIT",
Aizkraukles iela 23-245, Rīga, LV-1006, a/k 4,
Rīga, LV-1080

54 Virsraksts: Piridil- un pirimidil-atvasinājumi, to iegūšanas paņēmiens, farmaceitiska kompozīcija un ārstēšanas metode

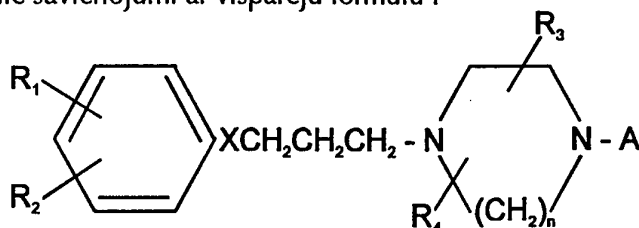
57 Kopsavilkums: Piridil- un pirimidilatvasinājumi, kas derīgi psihisku traucējumu ārstēšanai.

* pieteikums pieņemts ievērojot LR Ministru Padomes 1992.gada 28.februāra lēmumu Nr.72
(PSRS pat.piet.Nr. 4742280, iesniegšanas datums 27.09.1989)

IZGUDROJUMA FORMULA

PIRIDIL - UN PIRIMIDIL-ATVASINĀJUMI, TO IEGŪŠANAS PAŅĒMIENS, FARMACEITISKĀ
KOMPOZĪCIJA UN ĀRSTĒŠANAS METODE

1. Jaunie savienojumi ar vispārēju formulu I



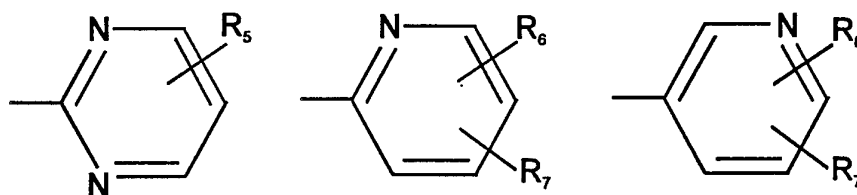
kur R_1 ir halogens vai ūdeņradis, un

R_2 ir halogens;

X ir skābeklis, vai sērs, vai metilēngrupa;

R_3 un R_4 ir vienādi vai dažādi un ir izvēlēti no ūdeņraža un zemākās alkilgrupas;
n ir 2 vai 3;

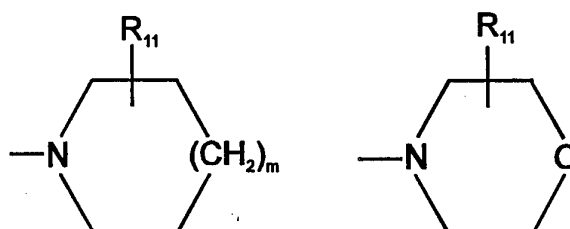
A izvēlēts no sekojošām pirimidila vai piridila grupām:



kur R_5 izvēlēts no ūdeņraža, zemākās alkilgrupas vai halogena;

R_6 un R_7 ir vienādi vai dažādi un tiek izvēlēti no ūdeņraža, halogena, zemākās alkilgrupas, elektronu-donoru grupām, tādām kā alkoksi- vai hidroksigrupa, elektronu-akceptoru grupām, tādām kā ciano-, nitro-, trifluormetilgrupa vai -COOR₈, -CONR₉R₁₀ vai CO-B, kur R_8 ir ūdeņradis vai zemākā alkilgrupa; R_9 un R_{10} ir vienādi vai dažādi un ir izvēlēti no ūdeņraža, zemākās alkil- un cikloalkilgrupas;

B ir grupa, kas izvēlēta no



kur m ir 1, 2, 3, vai 4,

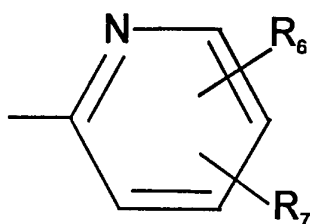
R_{11} izvēlēts no ūdeņraža vai zemākās alkilgrupas, un to farmakologiski pieņemami sāji.

2. Savienojumi, pēc 1. p-ta, kuros R_1 ir ūdeņradis, bet R_2 ir halogens, dodot priekšroku fluoram.

3. Savienojums pēc 1. un 2. p-ta, kur $n=2$.

4. Savienojums, pēc 1. un 2. p-ta, kuros R_3 un R_4 ir ūdeņradis vai metilgrupa, dodot priekšroku ūdeņradim.

5. Savienojumi pēc 1., 2. vai 3. p-ta, kuros A atbilst formulai



6. Savienojumi, pēc 4. p-ta atšķiras ar to, ka R_6 ir ūdeņradis, alkil-, trifluormetil-, alkoksi-, amīd-, hidroksi-, karboksi-, nitro- vai cianogrūpa, un R_7 ir ūdeņradis, alkil-, alkoksi-, hidroksi-, nitro-, halogēn-, karboksi-, ciano- vai amīda grūpa.

7. Savienojumi, pēc jebkāda no p-tiem 1-6, kuros X ir skābeklis vai metilēngrūpa.

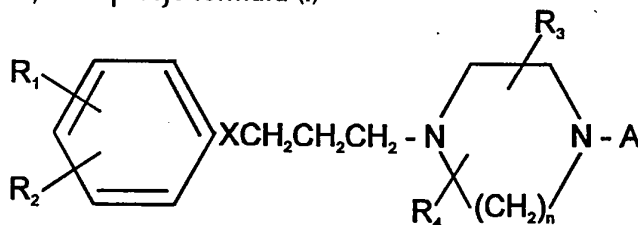
8. Savienojumi, pēc 5. p-ta, kuros R_6 ir ūdeņradis, alkil- vai trifluormetilgrūpa, un R_7 ir ūdeņradis, hidroksi-, karboksi-, nitro-, halogēn-, ciano- vai amīda grūpa, un R_7 ir izvietots 3-stāvoklī.

9. Savienojumi, pēc jebkura no p-tiem 1-8, kuros X ir skābeklis.

10. Savienojumi, pēc 6. p-ta, kuros R_6 ir ūdeņradis, un R_7 ir ūdeņradis, ciano-, nitro-, alkoksi-, alkil-, hidroksi- vai amīda aizvietotājs.

11. Savienojumi, pēc 7. p-ta, kuros R_7 ir amīd-, hidroksigrūpa, ūdeņradis, metil-, ciano- vai metoksi- aizvietotājs.

12. Savienojumu, ar vispārējo formulu (I)



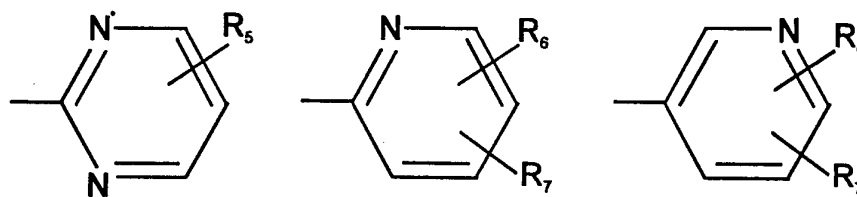
kur R_1 ir ūdeņradis vai halogēns, un

R_2 ir halogēns;

R_3 un R_4 ir vienādi vai dažādi un tiek izvēlēti no ūdeņraža un zemākās alkilgrupas;

n ir 2 vai 3;

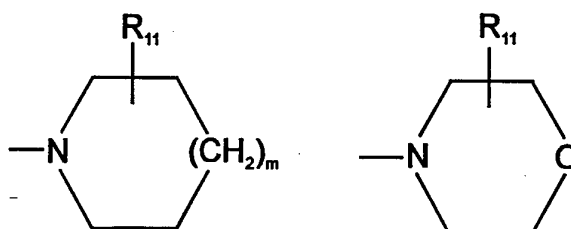
A izvēlēts no sekojošā piramidila vai pīridila grupām:



kur R_5 izvēlēts no ūdeņraža, zemākās alkilgrupas vai halogēna:

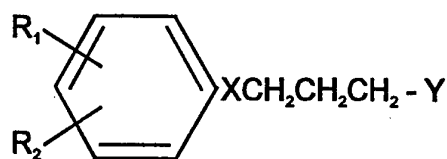
R_6 un R_7 ir vienādi vai dažādi un izvēlēti no ūdeņraža, halogēna, zemākās alkilgrupas, elektronu-donoru grupām, tādām kā zemākā alkoksi- vai hidroksigrupa, elektronu-akceptoru grupām, tādām kā ciano-, nitro-, trifluormetilgrupa, $-COOR_8$, $-CONR_9R_{10}$ vai $CO-B$; kur R_8 ir ūdeņradis vai zemākā alkilgrupa; R_9 un R_{10} ir vienādi vai dažādi un izvēlēti no ūdeņraža, zemākās alkil- un cikloalkilgrupas;

B izvēlēts no

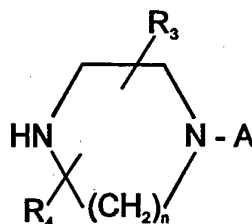


kur m ir 1, 2, 3 vai 4,

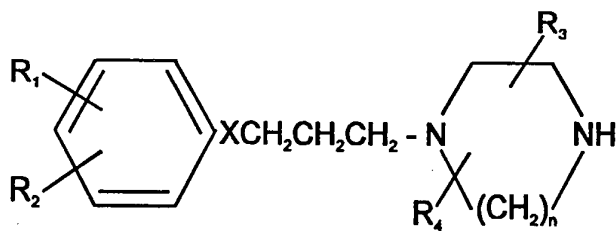
R_{11} izvēlēts no ūdeņraža vai zemākās alkilgrupas, un to farmakoloģiski aktīvo sāļu iegūšanas paņēmiens atšķiras ar to, ka savienojumi ar vispārējo formulu (II)



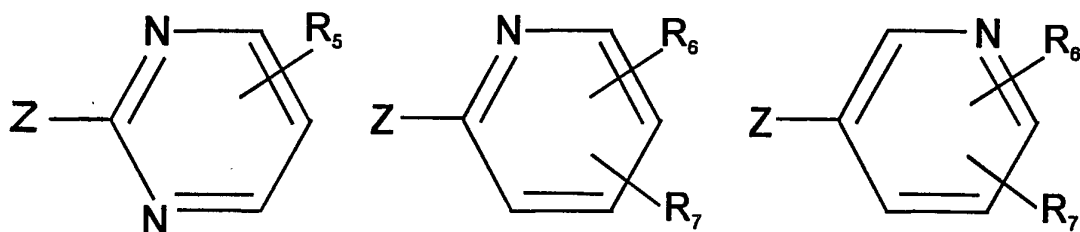
kurā R_1 un R_2 ir augšminētās nozīmes, un Y ir atdalāmā grupa, pakļauj savstarpējai iedarbībai ar savienojumu, kurai vispārēja formula (II)



kur R_3 , R_4 , n un A ir augšminētās nozīmes, vai savienojumu, kuram vispārēja formula (IV)



kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 un n ir augšminētās nozīmes, pakļauj savstarpējai iedarbībai ar savienojumu, kuram ir formula (V), (VI) un (VIII):



kur R_5 , R_6 un R_7 ir agrāk minētās nozīmes un Z nozīmē atdalāmo grupu.

13. Farmaceutiskā kompozīcija atšķiras ar to, ka tā satur kā aktīvo ingredientu vienu vai vairākus savienojumus, kuriem vispārējā formula (I), dodot priekšroku kopā ar farmaceutiski pieņemamu nesēju, un, nepieciešamības gadījumā, ar citu farmaceutiski aktīvu aģentu.

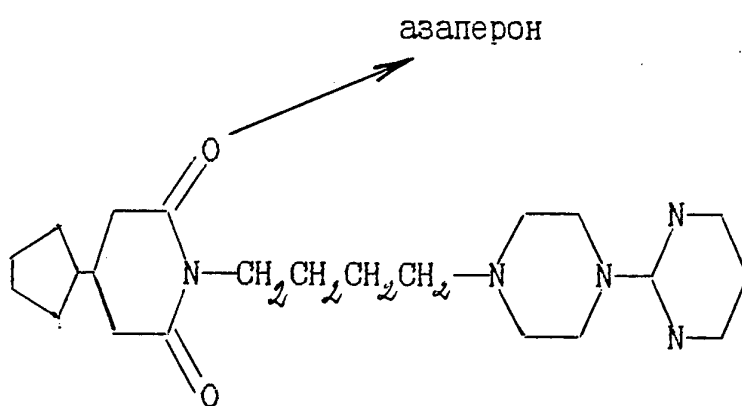
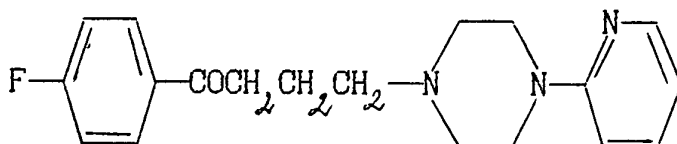
14. Dzīvo būtnu ārstēšanas paņēmiens, kuras cieš no psihiskiem traucējumiem, atšķiras ar to, ka dotā dzīvnieka ārstēšanai nozīmē savienojumu ar vispārējo formulu (I).

О п и с а н и е

В области лечения психических расстройств существует настоятельная потребность в эффективных лекарственных препаратах, которые являются более эффективными и которые проявляют меньше побочных эффектов, чем лекарства, которые находят клиническое применение в настоящее время. Антипсихотропные лекарства, используемые в настоящее время, дают ряд мучительных экстрапирамидальных расстройств движения (например, острые дистонические реакции и позднюю дискинезию) и являются неудовлетворительными в отношении улучшения негативных симптомов (например, ограниченное или притупленное эмоциональное возбуждение) шизофрения. Основным недостатком антидепрессантов является то, что они не смягчают депрессию у 30-40% пациентов. Транквилизаторы или анксиолитики обычно ассоциируются со свойствами наркомании или алкоголизма.

В технике известны различные производные пиридил- и пиридилпиперазина фармакологически активные в отношении центральной нервной системы. Могут быть упомянуты некоторые характерные примеры их представителей. Азаперон: нейролептическое лекарство бутирофенового ряда, является седативным препаратом

для свиней. Анксиолитиком является буспирон. Считается, что анксиолитический эффект является промежуточным звеном или проявляется через воздействия на 5HT-рецепторы.

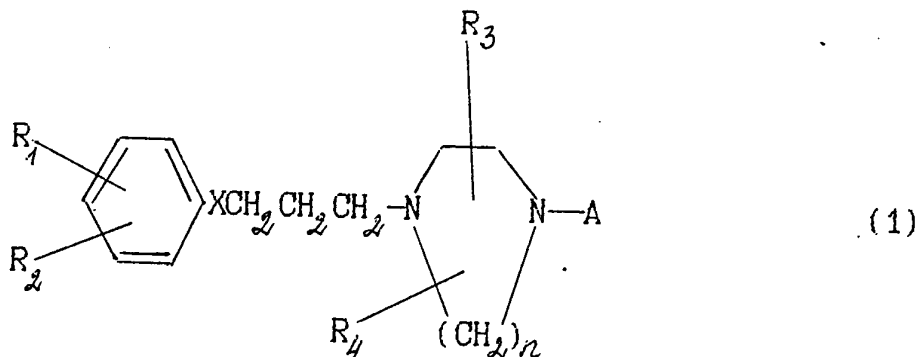


буспирон

Пиридил- и пиримидил-пиперазины, замещенные в 4-положении пиперазинового кольца фенилбутильной или феноксипропильной группой, как было неожиданно найдено, проявляют фармакологические свойства, превосходящие свойства соединений, известных в данной области техники.

Согласно изобретению предоставляются новые соединения,

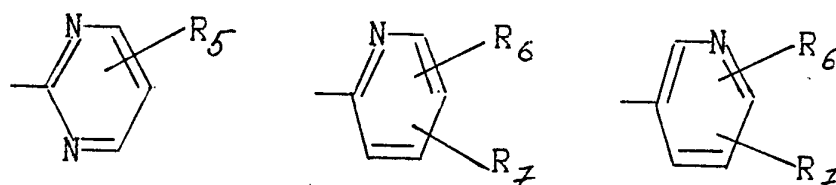
имеющие общую формулу (1).



где R_1 представляет собой галоген или водород, и R_2 представляет галоген; где X является кислородом, серой или метиленом; R_3 и R_4 являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 2 или 3;

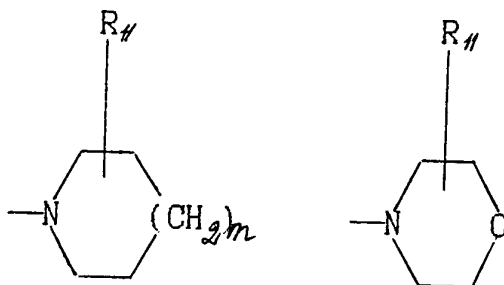
A выбирается из следующих пиримидильных или пиридилльных групп



где R_5 выбран из водорода, низшего алкила или галогена; R_6 и R_7 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, галогена, низшего алкила, электроно-донорных групп, таких как низший алкокси или гидроксиль, электроно-акцепторных групп, таких как циано, нитро, трифторметила, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ или CO-B ; где R_8 представляет собой водород или низший алкил; R_9 и R_{10} являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода,

нижшего алкила и циклоалкила;

A выбран из групп



где m представляет собой 1, 2, 3 или 4.

R_# выбран из водорода или нижшего алкила, и их фармакологически активные соли, и при использовании в приведенных выше определениях термин низший алкил означает насыщенные углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие от 1 до 5 атомов углерода;

термин циклоалил, имеется в виду, включает циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 8 атомов углерода;

термин низший алкокси означает прямые или разветвленные, насыщенные углеводородные группы, имеющие от 1 до 5 атомов углерода;

термин галоген включает фтор, хлор и бром.

Предпочитается, чтобы R₁ представлял собой водород, а R₂ - галоген, при этом предпочитается фтор.

Что касается R₃ и R₄, предпочитается метил или водород, особенно водород.

Что касается R₅, он предпочтительно является водородом, алкилом или галогеном, особенно фтором.

Что касается R_6 , предпочтительными значениями являются водород, алкил, алкокси, амид, нитро, карбокси, трифторметил, галоген, гидроксид или циано.

Предпочитается, чтобы R_7 представлял собой алкил, алкокси, нитро, карбокси, галоген, гидроксид, циано или амидную группу.

Соединения, в которых А представляет собой 2-замещенный пиридил, представляют особый интерес, особенно, соединения, несущие алкокси, гидроксид, алкильный, амидный, циано или водородный заместитель в 3-положении.

Соединения формулы /1/ обладают основными свойствами, и, соответственно, они могут превращаться в их терапевтически активны кислотнo-аддитивные соли с помощью обработки неорганической кислотой, или органическими кислотами, такими как уксусная, пропановая, гликолевая, молочная, яблочная, щавелевая, янтарная, фумаровая, винная, лимонная и памовая кислота.

Солевая форма, наоборот может превращаться в форму свободного основания с помощью обработки щелочью.

Соединения формулы /1/ и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами, что делает их полезными для лечения психических расстройств, таких как психозы, депрессия и чувства тревоги и беспокойства. С их помощью можно также лечить стрессы и беспокойство у животных. Соединения настоящего изобретения проявляют психотропные свойства. Например, они обнаруживают сродство с $5-HT_2$ и D_2 связующим участкам в головном мозге. В испытаниях на поведение на моделях данные соединения проявляют конечностный профиль действия, т.е. они обнаруживают сильный эффект в испытаниях на ис-

следовательское или эксплоративное поведение, например, в испытании на феномен лестницы.

Соединения с объединенными 5-HT₂/D₂ средством, например, клозалин, оказывают антипсихотический эффект с низкой степенью экстрапирамидальных побочных эффектов. Кроме того, было найдено, что соединения со средством к 5-HT₂ связующим участками воздействуют на депрессивные болезни, а также на состояния беспокойства.

Для терапевтических целей эффективные количества любого из описываемых выше фармакологически активных соединений формулы /1/ могут назначаться для приема согласно обычным способам назначения и в обычных формах, таких как оральные способы назначения в виде растворов, эмульсий, суспензий, пиллжоль, таблеток и капсул, в фармацевтически приемлемых носителях, и парентерально, в форме стерильных растворов. Для парентерального способа назначения активного вещества носителем эксципиента может быть стерильная парентерально приемлемая жидкость, например, вода, или парентерально приемлемое масло, например, арахисовое масло.

Хотя эффективными являются очень небольшие количества активных материалов настоящего изобретения, когда речь идет о незначительном или второстепенном лечении или в случаях назначения субъектам с относительно низким весом тела, дозированные единицы обычно составляют от 2 миллиграмм и выше, предпочтительно 10, 25 или 50 миллиграмм или даже выше, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, и возраста и веса пациентов, а также от ответной реакции на принимаемое лекарство.

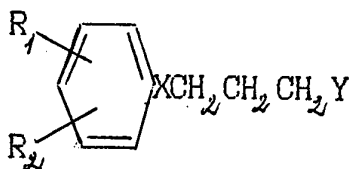
- 7 -

Стандартная доза может составлять от 0,1 до 100 миллиграмм, предпочтительно от 10 до 50 миллиграмм. Дневная или суточная доза предпочтительно колеблется от 10 миллиграмм до 200 миллиграмм. Точные индивидуальные дозировки, а также суточные дозы, конечно, определяются в соответствии со стандартными медицинскими принципами по указанию врача или ветеринара.

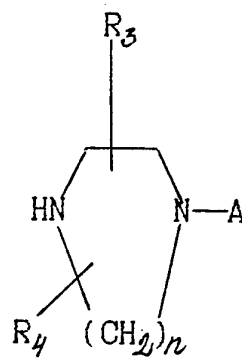
Способы получения.

Соединения, имеющие общую формулу /1/, могут быть получены с помощью обычных способов.

Способ 1



II

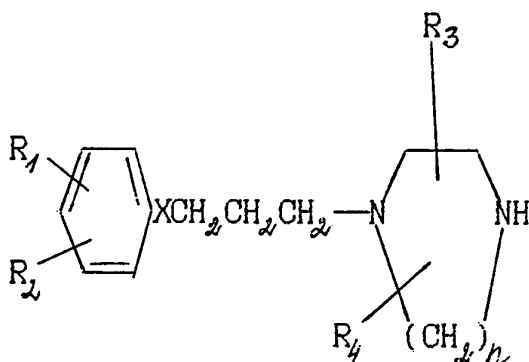


III

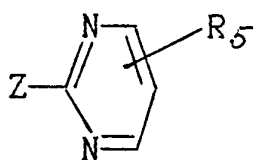
Соединение формулы /II/, в которой R_1 , R_2 и X имеют значения, указанные ранее, и Y представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как галоген и алкил - или арилсульфонат, подвергается взаимодействию с соединением формулы /III/, в ко-

торой R_3 , R_4 , A и n имеют значения, определенные выше. Реакции могут осуществляться с использованием стандартных приемов N-алкилирования.

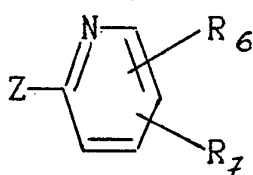
Способ 2



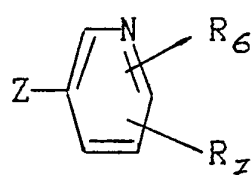
IV



V



VI



VII

Соединение формулы /IV/, в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X и n имеют значения, определенные ранее, подвергается взаимодействию с соединением формулы /V/, /VI/ или /VII/, где R_5 , R_6 и R_7 имеют значения, определенные выше, и Z представляет собой

удаляемую группу, например, галоген.

Примеры

Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, хотя названные соединения представляют особенный интерес для предназначенных нами целей. Эти соединения обозначены кодовыми номерами, а: в, где а означает номер примера, в котором описывается получение соединения, о котором идет речь, и в относится к порядковому номеру соединения, о котором идет речь, получаемого согласно данному примеру. Так, соединение 1:2 означает второе соединение, полученное согласно Примеру 1.

Структуры соединений подтверждаются с помощью анализа ЯМР, массспектров и элементного анализа. Когда даются точки плавления, они являются нескорректированными.

Пример 1

4-/4(п-фторфенил)бутил/-1-(2-пиридил)пиперазин-фумарат.

6,0 г /0.0323 моля/ 4-/п-фторфенил/бутилхлорида, 5,3 г /0.0323 моля/ пиридилпиперазина, 5,2 г карбоната натрия и 0,1 г йода нагревалось вместе с 25 мл ксилола при 150°C (температур масляной бани) в течение 20 часов.

После охлаждения реакционной смеси до приблизительно 100°C, добавлялось 50 мл толуола, и смесь фильтровалась. К фильтрату добавлялось 25 мл простого эфира. Органический раствор промывался три раза 25 миллилитрами воды, и наконец один раз 25 мл-ми насыщенного раствора хлористого натрия.

Упаривание растворителей давало неочищенное основание, которое кристаллизовалось с использованием циклогексана. Точка плавления полученного свободного основания составляет 57-58°С.

Свободное основание затем растворялось в смеси этанол/простой эфир, и с помощью избытка фумаровой кислоты в этаноле осаждался фумарат.

Перекристаллизация из этанола давала 4,8 г целевого соединения /1:1/, т. пл. 160-161°С.

Пример 2

Дихлоргидрат 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/2-(3-карбамилпиридил)/пиперизина.

5,9 г /0,025 моля/ 1-/4-(п-фторфенил)бутил/пиперизина, 3,9 г /0,025 моля/ амида 2-хлорникотиновой кислоты и 3,1 г карбоната натрия нагревались с обратным холодильником вместе с 20 мл толуола в течение 20 часов.

После охлаждения получалась твердая смесь, которая растворялась с использованием этилацетата и воды. Толуол /этилацетатная фаза отделялась, а затем промывалась водой и раствором хлористого натрия, а затем сушилась сульфатом натрия.

Выпаривание растворителей давало неочищенное свободное основание, которое перекристаллизовывалось из толуола. Полученное свободное основание плавилось при 135-136°С.

5 г свободного основания растворялось в этаноле, и избытком соляной кислоты в этаноле осаждался дихлоргидрат. Перекристаллизация давала 3,0 г целевого соединения /2:1/, т. пл. 210-213°С.

При использовании в основном той же процедуры получают следующие соединения (выделенные и очищенные с помощью мгновенной хроматографии в виде чистого основания или в виде соответствующих солей) из соответствующих исходных материалов.

- 2: 2 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/6-хлор-2-пиридил/пиперазин-хлоргидрат, т. пл. 185-186° С
- 2: 3 полугидрат хлоргидрата 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/2-пиримидил/пиперазина, т. пл. 208-210° С
- 2: 4 дихлоргидрат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/2-пиридил/пиперазина, т. пл. 240-242° С
- 2: 6 хлоргидрат 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/2-пиримидил/пиперазина, т. пл. 197-198° С
- 2: 7 фумарат 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/2-пиридил/пиперазина, т. пл. 160-161° С
- 2: 8 хлоргидрат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/3-нитро-2-пиридил/-пиперазина, т. пл. 182-183° С
- 2: 9 хлоргидрат 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/6-хлор-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 150-151° С
- 2: 10 фумарат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/6-метокси-2-пиридил/-пиперазина, т. пл. 185-186° С
- 2: 11 оксалат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/3-карбамил-2-пиридил/-/1,4 диазациклогептана/, т. пл. 148-150 С /основание, т. пл. 140-141° С/
- 2: 12 полуизопропанол-полугидрат дихлоргидрата 4-/4-(п-фторфенил)-бутил/-1-/3-этокси-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 168-169° С
- 2: 13 1,5-фумарат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/3-карба-

- мил-2-пиридил/-2,5-трансдиметилпиперазина, т. пл. 172-173 °С /основание, т. пл. 115-116 °С /
- 2: 14 фумарат 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/6-метил-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 172-173 °С
- 2: 15 дихлоргидрат 4-/3-(п-дифторфенокси)пропил/-1-/6-метил-2-пиридил/пиперазина, разл. 230 °С
- 2: 16 1,5 хлоргидрат 4-/3-(п-дифторфенокси)пропил/-1-/3-/N-метилкарбамил/-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 211-213 °С
- 2: 17 дихлоргидрат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/3-гидрокси-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 240 °С /основание т. пл. 105 °С/
- 2: 18 хлоргидрат 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/3,2-трифторметил-6-хлор-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 190 °С
- 2: 19 дихлоргидрат 4-/3-(п-фтортиофенокси)пропил/-1-/3-карбамил-2-пиридил/пиперазина, т. пл. 205 °С
- 2: 20 дихлоргидрат 4-/3-(п-фтортиофенокси)пропил/-1-/2-пиридил/пиперазина, т. пл. 150 °С
- 2: 21 4-/3-(п-фторфенокси)пропил/-1-/5-морфолинокарбонил-2-пиридил/пиперазин
- 2: 22 4-/4-(п-фторфенил)бутил/-1-/3-пиперидинокарбонил-2-пиридил/пиперазин

Пример 3

Сродство к 5-HT₂ рецепторам

Анализ связывания осуществляется в основном, как описано авторами Leysen et. al. /Mat. Pharmacol. 21, 301-14, 1982/ с использованием ³H-кетансерина в качестве лиганда.

Таблица 1

<u>Соединение</u>	<u>Ki /Нм/</u>
2: 9	7
2: 10	11
2: 19	7

Соединения, перечисленные в Таблице 1, даются не с целью ограничения ими данного изобретения, а для иллюстрации примеров полезной фармакологической активности соединений, охватываемых объемом формулы /1/.

Пример 4

Следующие ниже препаративные формы являются характерными представителями для всех фармакологически активных соединений данного изобретения. Пример подходящий капсульной препаративной формы:

	<u>На капсулу, мг</u>
Активный ингредиент в виде соли	10
Лактоза	250
Крахмал	120
Стеарат магния	5
Всего	385

В случае большего количества активных ингредиентов количество лактозы может быть снижено.

Пример подходящей препаративной формы в виде таблеток:

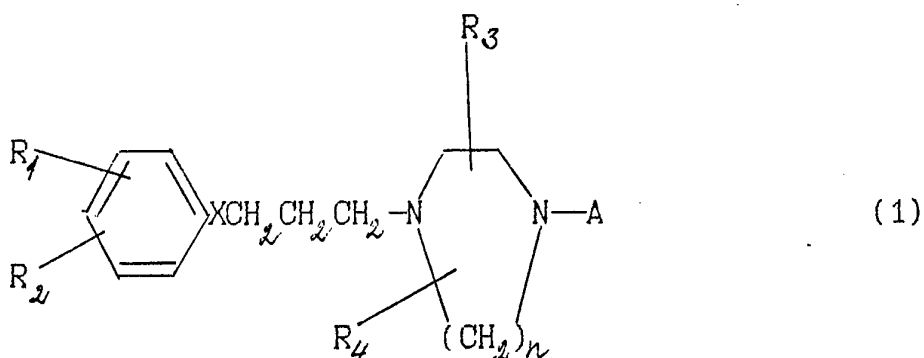
	<u>На капсулу, мг</u>
Активный ингредиент в виде соли	10
Картофельный крахмал	90
Коллоидная двуокись кремния	10
Тальк	20
Стеарат магния	2
5% водный раствор желатина	25
Всего	157

Растворы для парентерального применения с помощью инъекции могут приготавливаться в водном растворе растворимой в воде фармацевтически приемлемой соли активного вещества предпочтительно в концентрации примерно от 0,5% до 5% по весу. Эти растворы могут также содержать стабилизирующие агенты и/или буферизирующие агенты и могут удобно предоставляться в различных дозированных ампулах.

- 15 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Новые соединения, имеющие общую формулу /1/



где R_1 представляет собой галоген или водород, и

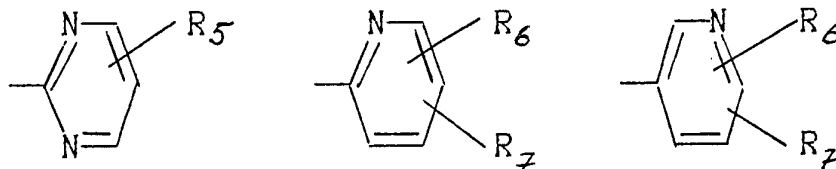
R_2 представляет собой галоген;

X представляет собой или кислород, или серу или метилен;

R_3 и R_4 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 2 или 3;

A выбран из следующих пиримидильных или пиридилльных групп:

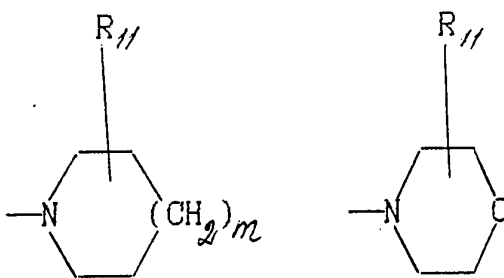


где R_5 выбран из водорода, низшего алкила или галогена;

R_6 и R_7 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, галогена, низшего алкила, электроно-донорных групп, таких как алкокси или гидрокси, электроно-акцепторных

групп, таких как циано, нитро, трифторметил, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ или CO-V ; где R_8 представляет собой водород или низший алкил; R_9 и R_{10} являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, низшего алкила и циклоалкила;

V представляет собой группу, выбранную из



где m представляет собой 1, 2, 3 или 4,

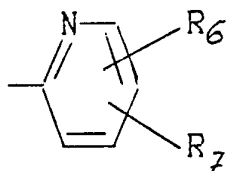
R_{11} выбран из водорода или низшего алкила, и их фармакологически приемлемые соли.

2. Соединения, по п. 1, в которых R_7 представляет собой водород, а R представляет галоген, предпочтительно, фтор.

3. Соединения по п. 1 и 2, в которых $n=2$.

4. Соединения по п. 1 или 2, в которых R_3 и R_4 представляют собой водород или метил, предпочтительно водород.

5. Соединения по п. 1, 2 или 3, в которых A представляет собой



- 17 -

6. Соединения по п. 4 отличающиеся тем, что R_6 представляет собой водород, алкил, трифторметил, алкокси, амид, гидроксид, карбокси, нитро или циано, и R_7 представляет водород, алкил, алкокси, гидроксид, нитро, галоген, карбокси, циано или амидную группу.

7. Соединения по любому из п. п. 1-6, в которых X представляет собой кислород или метилен.

8. Соединения по п. 5, в которых R_6 представляет собой водород, алкил или трифторметил, R_7 представляет алкокси, водород, гидроксид, нитро, галоген, циано или амидную группу и R расположен в 3-положении.

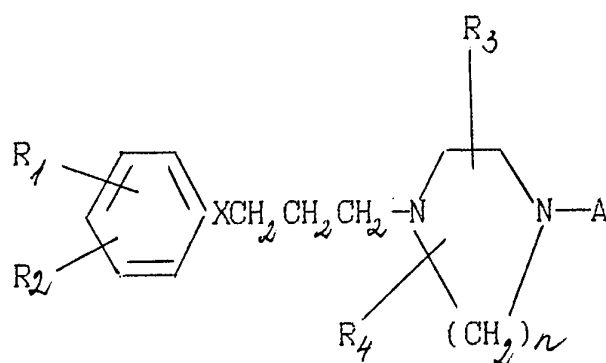
9. Соединения по любому из пп. 1-8, в которых X представляет собой кислород.

10. Соединения по п. 6, в которых R_6 представляет собой водород, и R_7 представляет собой водород, циано, нитро, алкокси, алкил, гидроксид или амидный заместитель.

11. Соединения по п. 7, в которых R_7 представляет собой амид, гидроксид, водород, метил, циано или метокси заместитель.

12. Способ получения соединений, имеющих общую формулу

/1/



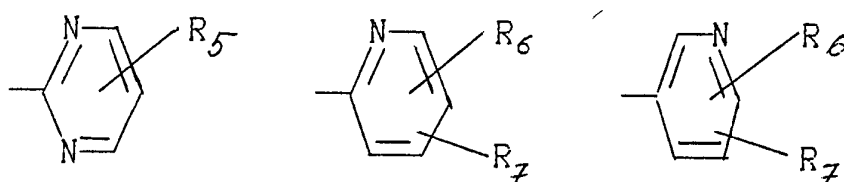
где R_1 представляет собой галоген или водород, и

R_2 представляет собой галоген;

R_3 и R_4 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 2 или 3;

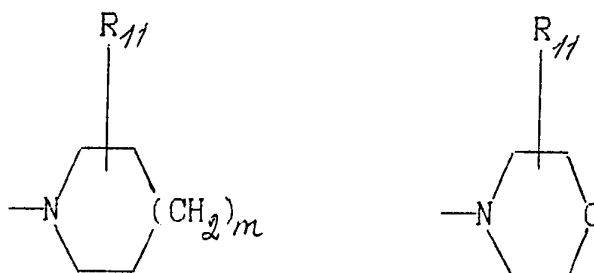
A выбран из следующих пиримидильных или пиридилльных групп:



где R_5 выбран из водорода, низшего алкила или галогена;

R_6 и R_7 являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода, галогена, низшего алкила, электроно-донорных групп, таких как алкокси или гидроксигруппы, электроно-акцепторных групп, таких как циано, нитро, трифторметил, COOR_9 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ или CO-B ; где R_8 представляет собой водород или низший алкил; R_9 и R_{10} являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода, низшего алкила и циклоалкила;

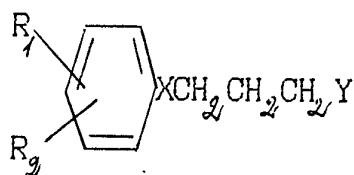
B выбран из:



- 19 -

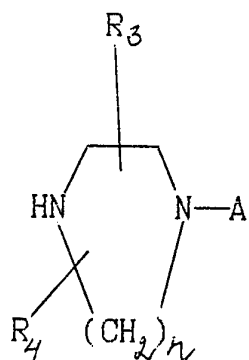
где m представляет собой 1, 2, 3 или 4,

R_{11} выбран из водорода или низшего алкила, и их фармакологически активных солей, отличающийся тем, что соединение, имеющее общую формулу /II/



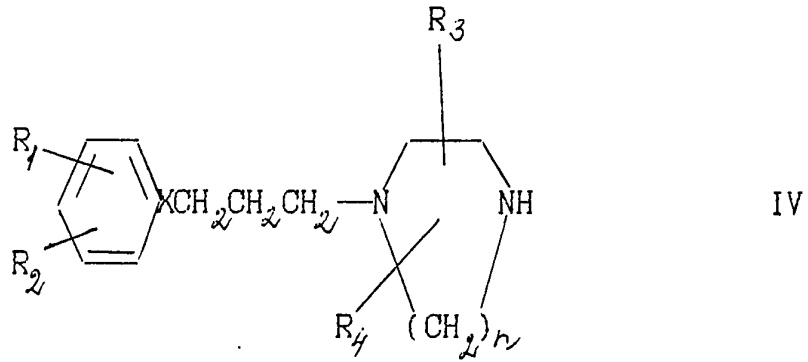
II

в которой R_1 и R_2 имеют значения, определенные выше, и Y представляет собой удаляемую группу, подвергают взаимодействию с соединением, имеющим общую формулу /III/

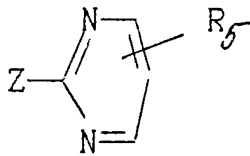


III

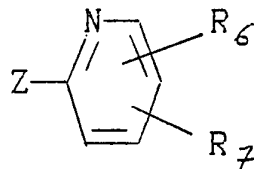
где R_3 , R_4 , n и A имеют значения, определенные выше; или соединение, имеющее общую формулу /IV/



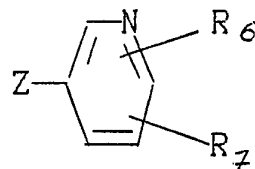
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n имеют значения, определенные ранее, подвергаются взаимодействию с соединением, имеющим формулу /V/, /VI/ или /VII/:



V



VI



VII

где R_5 , R_6 и R_7 имеют значения, определенные ранее, и Z представляет собой удаляемую группу.

13. Фармацевтическая композиция, отличающаяся

- 21 -

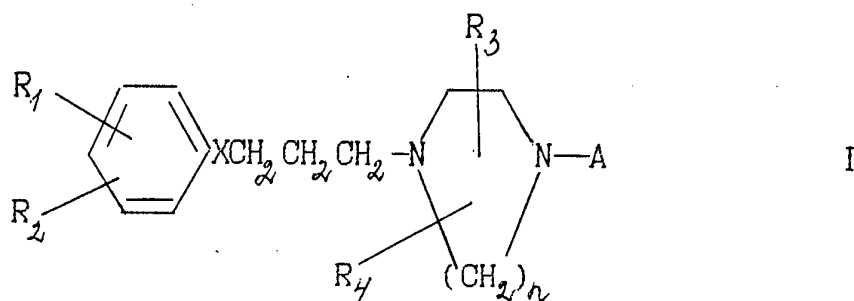
тем, что она содержит в качестве активного ингредиента одно или более соединений, имеющих общую формулу /1/, предпочтительно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, и, если необходимо, другим фармакологически активными агентами.

14. Способ лечения живых существ, страдающих от психических расстройств, отличающийся тем, что указанному животному назначают для приема соединение, имеющее общую формулу /1/.

- 22 -

РЕФЕРАТ

Настоящее изобретение касается новых соединений общей формулы



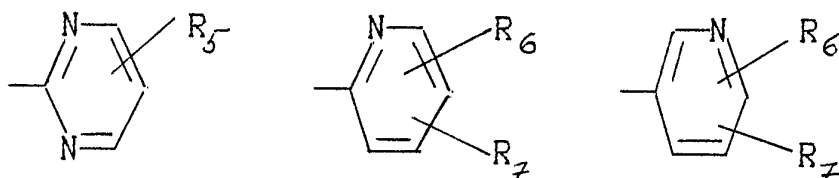
где R_1 - галоген или водород, и R_2 - галоген;

X - или кислород, или сера, или метилен,

R_3 и R_4 являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 2 или 3;

A выбран из следующих пиридилных или пиридинных групп:

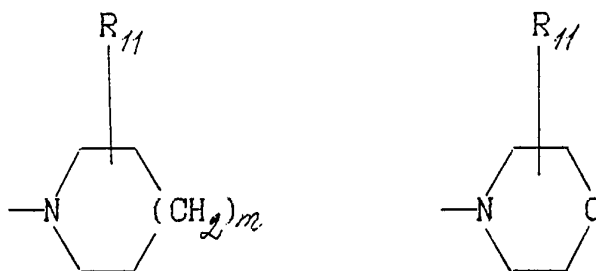


где R_5 выбран из водорода, низшего алкила или галогена;

R_6 и R_7 являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода, галогена, низшего алкила, электроно-донорных

групп, таких как низший алкокси или гидроксигруппы, электроно-акцепторных групп, таких как циано, нитро, трифторметил, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ или CO-B ; где R_8 представляет собой водород или низший алкил; R_9 и R_{10} являются одинаковыми или различными и выбраны из водорода, низшего алкила и циклоалкила;

В выбран из:



где m представляет собой 1, 2, 3 или 4.

R_{11} выбран из водорода или низшего алкила, и их фармакологически активных солей.

Новые соединения полезны для лечения психических расстройств.