

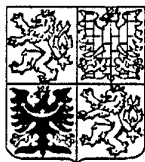
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 776

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3186-90**

(22) Přihlášeno: 26. 06. 90

(30) Právo přednosti:

26. 06. 89 JP 89/162940

22. 08. 89 JP 89/215607

11. 10. 89 JP 89/264706

(40) Zveřejněno: 18. 11. 92

(47) Uděleno: 24. 02. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 04. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/41

A 61 K 31/42

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Iwata Nobuyoshi, Tokyo, JP;

Yoshimi Kenji, Tokyo, JP;

Nagano Mitsuo, Tokyo, JP;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický přípravek použitelný při
léčbě deprese**

(57) Anotace:

Předmětem tohoto vynálezu je farmaceutický
přípravek k léčení deprese, který jako účinnou
látku obsahuje isoxazolin 3-onové deriváty.

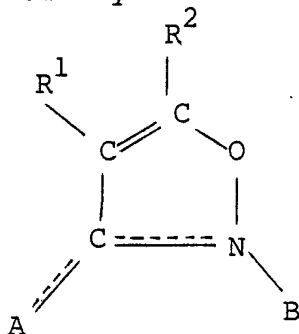
CZ 277 776 B6

Vynález se týká farmaceutického přípravku použitelného při léčbě deprese.

Senilních onemocnění rychle přibývá se vzrůstající délkou života populace. Jedním z takových onemocnění je senilní deprese. Přibývání sebevražd s věkem se stalo sociálním problémem. Proto vznikla potřeba vyvinout terapeutické přípravky pro ošetřování těchto chorob.

Běžně dostupné látky působící proti depresi zahrnují imipramin (10,11-dihydro-N,N-dimethyl-5H-dibenz[b,f]azepin-5-propanamin) a mianserin-hydrochlorid (hydrochlorid 1,2,3,4, -10,14b-hexahydro-2-methyldibenzo[c,f]pyrazino 1,2-a azepinu). Je zapotřebí, aby i nadále byly vyvíjeny další sloučeniny, které působí proti depresi.

Předmětem tohoto vynálezu je farmaceutický přípravek k léčení deprese, který jako účinnou látku obsahuje isoxazolin-3-onové deriváty obecného vzorce I

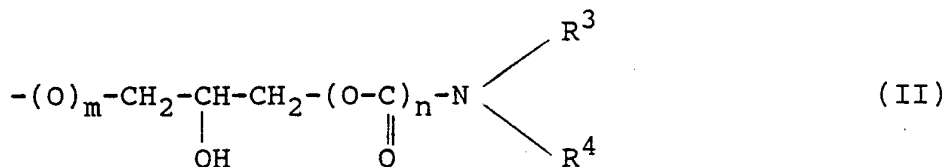


ve kterém buď a)

čárkovaná a plná čára uvnitř kruhu (====) značí jednoduchou vazbu, čárkovaná a plná čára vně kruhu (====) značí dvojnou vazbu,

A znamená atom kyslíku,

B znamená skupinu obecného vzorce II



ve kterém

m znamená nulu a

n představuje nulu nebo 1,

R³, R⁴ a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu a celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jedním atomem je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomů dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická aminoskupina není substituována nebo když je

dodatkovým heteroatomem atom dusíku, alicyklická aminoskupina na atomu dusíku jako dodatkovém heteroatomu obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent,

R^1 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

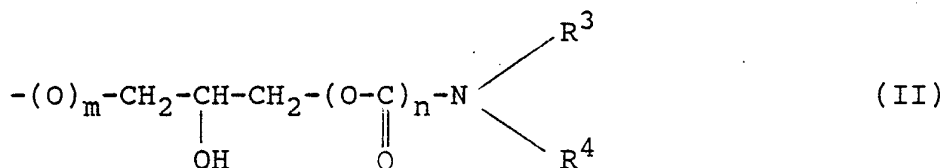
R^2 znamená fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující jako substituent alespoň jeden substituent a) zvolený z následující definice substituentu a):

substituent a) znamená alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo atomy halogenu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu s alespoň jedním atomem kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom, nebo substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku, jako heteroatom a obsahující alespoň jeden substituent a),

nebo b)

čárkovaná a plná čára vně kruhu (====) značí dvojnou vazbu, čárkovaná a plná čára uvnitř kruhu (====) značí jednoduchou vazbu,

A znamená skupinu obecného vzorce II



ve kterém

m znamená 1 a

n představuje nulu,

R^3 a R^4 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, benzylovou skupinu substituovanou alespoň jedním substituentem b), spadajícím do dále uvedené definice substituentu b):
substituent b) znamená alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, atomy halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo acylaminoskupiny odvozené od alifatických karboxylových kyselin se 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu obsahující jeden substituent b), nebo

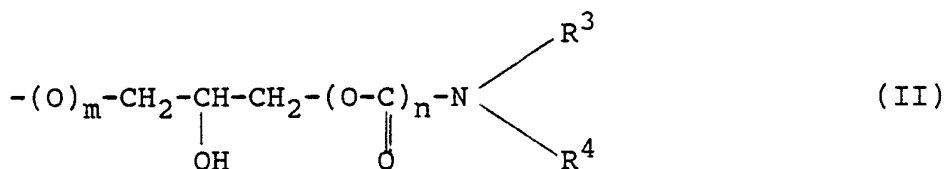
- R^3, R^4 a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy v kruhu, z nichž jedním atomem je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomů dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická aminoskupina není substituována nebo když je dodatkovým heteroatomem atom dusíku, tato alicyklická aminoskupina na atomu dusíku jako dodatkovém heteroatomu obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent,
- R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), a
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom nebo substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom, která obsahuje alespoň jeden substituent b)

nebo c)

čárkovaná a plná čára uvnitř kruhu (-----) značí jednoduchou vazbu,

čárkovaná a plná čára vně kruhu (=====) značí dvojnou vazbu,

A znamená atom kyslíku, B znamená skupinu obecného vzorce II



ve kterém

m znamená nulu a

n představuje 1,

R^3, R^4 a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy v kruhu, z nichž jedním atomem je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomů dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická aminoskupina není substituována nebo když je dodatkovým heteroatomem atom dusíku, tato alicyklická aminoskupina na atomu dusíku jako dodatkovém heteroatomu

obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent,
 R^1 a R^2 dohromady s atomy uhlíku, ke kterému jsou připojeny, představují fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový nebo substituovaný fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový, přičemž substituovaný fenylový kruh obsahuje jako substituent alespoň jeden substituent zvolený ze substituentů b), nebo její farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Již bylo uvedeno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou centrálně působící svalové relaxanty (evropské zveřejněné patentové přihlášky č. 273 744 a 334 674, publikované 6. července 1988 a 27. září 1989) a mohou zlepšovat funkci mozku, (evropská zveřejněná patentová přihláška č. 334 674 uvedená svrchu a evropská zveřejněná patentová přihláška č. 335 723, publikovaná dne 4. října 1990).

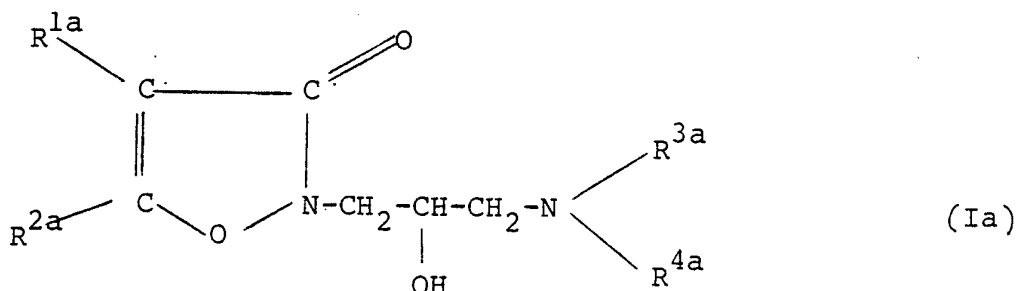
V rozdílných definicích a), b) a c) znamená R^1 atom vodíku, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová nebo terc.-butylová skupina, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinylová, allylová, 2-butenylová nebo 2-methylallylová skupina, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je ethinylová nebo 2-propinylová skupina, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), kterým je alespoň jedna alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová nebo isopropylová skupina, alkoxykupinu obsahující 1 až 3, atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina nebo isopropoxykupina, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alifatickou acylaminoskupinu obvykle se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je acetylaminoskupina nebo propionylaminoskupina, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu, obsahující alespoň jeden substituent b), R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová nebo terc.-butylová skupina, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující jako substituent alespoň jeden substituent a), kterým je alespoň jedna alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová nebo isopropylová skupina, alkoxykupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina nebo isopropoxykupina, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu nebo nitroskupinu nebo fenylovou skupinu, která má jako substituent alespoň jeden substituent b), podle okolností, dále znamená pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom, jako je furylová, thienylová, thiazolylová nebo pyridylová skupina nebo substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom a podle okolností obsahující alespoň jeden substituent a) nebo substituent b) nebo R^1 a R^2 dohromady s atomy uhlíku, ke kterému jsou připojeny,

představují fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový nebo substituovaný fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový, přičemž substituovaný fenylový kruh obsahuje jako substituent alespoň jeden substituent zvolený ze substituentů b),

R^3 , R^4 a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy v kruhu, z nichž jedním atomem je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomů dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická aminoskupina není substituována nebo když je dodatkovým heteroatomem atom dusíku, alicyklická aminoskupina na atomu dusíku, jako dodatkovém heteroatomu obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent, přičemž jejich ilustrací je morfolinoskupina, 1-piperazinylová, 4-methyl-1-piperazinylová, 1-pyrrolidinylová skupina nebo piperidinoskupina, nebo

R^3 a R^4 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jak je uvedeno shora, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu obsahující jeden substituent b).

Výhodnými isoxazolin-3-onovými deriváty podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



ve kterém

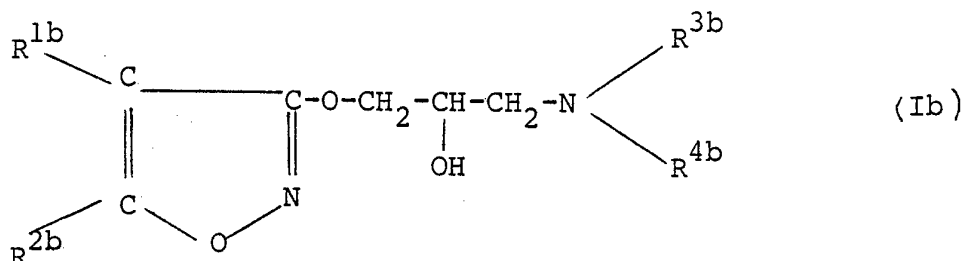
R^{1a} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{2a} znamená fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující jako substituent alespoň jeden substituent a), pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom nebo substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom a který obsahuje alespoň jeden substituent a) a

R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy kruhu, z nichž jedním atomem kruhu je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomu dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž aminoskupina obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent na tomto atomu dusíku jako

dodatkovém heteroatomu,
nebo jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Dalšími isoxazolin-3-onovými deriváty podle toho vynálezu
jsou sloučeniny obecného vzorce Ib

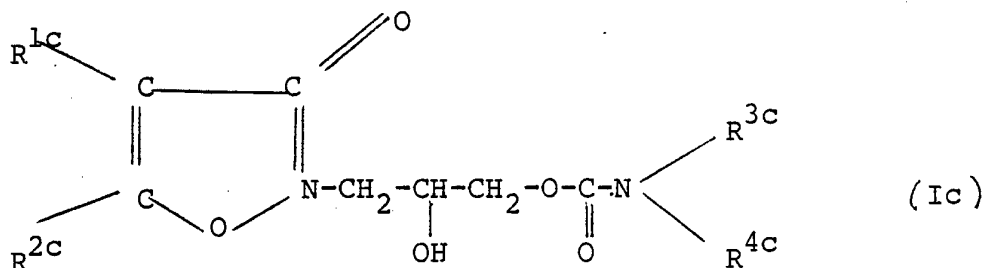


kde

- R^{1b} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), spadající do následující definice substituentu b): substituent b) znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, atom halogenu, nitro skupinu, amino skupinu nebo acylamino skupinu odvozenou od alifatické karboxylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b),
- R^{2b} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu obsahující jeden substituent b), pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom, nebo substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom a obsahující alespoň jeden substituent b) a
- R^{3b} a R^{4b} jsou stejné nebo rozdílné a vždy představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b), fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent b) nebo
- R^{3b} a R^{4b} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou amino skupinu obsahující celkem 5 nebo 6 atomů kruhu, z nichž jedním atomem kruhu je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom zvolený z atomu dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická amino skupina není substituována nebo když je dodatkovým heteroatomem atom dusíku, tato alicyklická amino skupina obsahuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku jako substituent na atomu dusíku jako dodatkovém heteroatomu,

nebo jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Ještě dalšími isoxazolin-3-onovými deriváty podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny následujícího obecného vzorce Ic



kde

R^{1c} a R^{2c} dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, představují fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový nebo substituovaný fenylový kruh nakondenzovaný na kruh isoxazolový, přičemž substituovaný fenylový kruh obsahuje jako substituent alespoň jeden substituent vybraný ze substituentů b) a

R^{3c} , R^{4c} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy kruhu, z nichž jedním atomem kruhu je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom vybraný z atomu dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž alicyklická aminoskupina není substituována nebo když je dodatkovým heteroatomem atom dusíku, alicyklická aminoskupina obsahuje jako substituent alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku na atomu dusíku jako heteroatom, nebo její farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Ve sloučeninách obecného vzorce Ia představuje R^{1a} atom vodíku nebo atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu.

R^{2a} může představovat fenylovou skupinu, která není substituována nebo může být popřípadě substituována alespoň jedním substituentem, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty, přičemž substituenty jsou zvoleny ze substituentů a). Substituenty a) zahrnují alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová nebo isopropylová skupina, alkoxykupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina nebo isopropoxykupina, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo nitroskupinu. Zvláště výhodné substituenty zahrnují jeden nebo dva atomy halogenu, zvláště jeden nebo dva atomy chloru. R^{2a} může představovat pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatom, přičemž s výhodou obsahuje jediný heteroatom, nebo taková pětičlenná nebo šestičlenná heterocyklická skupina obsahuje alespoň jeden substituent a) s výhodou jeden nebo dva takové substituenty.

Příklady heterocyklických sloučenin zahrnují furylovou, thienylovou, thiazolylovou nebo pyridylovou skupinu. Příklady substituentu a) jsou uvedeny výše v souvislosti s R^{1a} .

R^{3a} a R^{4a} společně s atomem dusíku představují pětičlennou nebo šestičlennou alifatickou aminoskupinu, jako je morfolinoskupina, 1-piperazinylová, 4-methyl-1-piperazinylová, 1-pyrrolidinylová skupina nebo piperidinoskupina.

Ve sloučeninách obecného vzorce Ib může představovat R^{1b} atom vodíku, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová nebo terc.-butylová skupina, přímou nebo rozvětvenou alkynylovou skupinou obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinylová, allylová, 2-butenylová nebo 2-methylallylová skupina, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, jako je ethinylová nebo 2-propinylová skupina, benzylovou skupinu, benzylovou skupinu substituovanou substituentem b), kterým je akylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, n-propylová nebo isopropylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, ethoxy-n-propoxyskupina nebo isopropoxyskupina, atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupina, aminoskupina nebo alifatická acylaminoskupina obvykle obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, jako je acetylaminoskupina nebo propionylaminoskupina, nebo dále může představovat fenylovou skupinu, která není substituována nebo může být popřípadě substituována substituenty b), jak jsou uvedeny pro benzylovou skupinu.

R^{2b} představuje atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jak je ilustrována pro alkylovou skupinu R^{1b} , fenylovou skupinu, která není substituována nebo může být popřípadě substituována substituenty b), jak je ilustrováno svrchu, nebo popřípadě substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku, jako je furylová, thienylová, thiazolylová nebo pyridylová skupina, přičemž případnými substituenty jsou substituenty b), jak jsou ilustrovány svrchu.

Každý ze substituentů R^{3b} a R^{4b} , představuje atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jak jsou ilustrovány pro alkylovou skupinu R^{1b} , benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo mohou být substituovány substituenty b), jak je ilustrováno svrchu, nebo R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku mohou představovat pětičlennou nebo šestičlennou alifatickou aminoskupinu, jako je morfolinoskupina, 1-piperazinylová, 4-methyl-1-piperazinylová, 1-pyrrolidinylová skupina nebo piperidinoskupina.

Ve sloučeninách obecného vzorce Ic představují R^{1c} a R^{2c} dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, fenylový kruh kondenzovaný k isoxazolovému kruhu nebo substituovaný fenylový kruh kondenzovaný k isoxazolovému kruhu. Substituovaný fenylový kruh obsahuje jako substituent alespoň jeden substituent vybraný z alkylových skupin s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxy skupin, atomů halogenu, nitro skupin, aminoskupin nebo acylaminoskupin odvozených od alifatických karboxylových kyselin se 2 až 4 atomy uhlíku. Takové skupiny jsou ilustrovány svrchu v souvislosti se substituenty b).

R^{3c} , R^{4c} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují alicyklickou aminoskupinu s celkem 5 nebo 6 atomy uhlíku, z nichž jedním atomem kruhu je atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě dodatkový heteroatom zvolený z atomu dusíku, kyslíku nebo síry. Alicyklická aminoskupina není substituována nebo když dodatkovým heteroatomem je atom dusíku, může obsahovat alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku na atomu dusíku jako dodatkovém heteroatomu. Vhodné příklady zahrnují morfolinoskupinu, 1-piperazinylovou, 4-methyl-1-piperazinylovou, 1-pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinoskupinu.

Zvláště výhodné sloučeniny mají obecný vzorec Ia, kde R^{1a} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, zvláště atom vodíku. R^{2a} představuje fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu, která obsahuje jeden nebo dva substituenty, zvláště jeden nebo dva atomy halogenu, například substituovanou fenylovou skupinu, která jako substituenty obsahuje jeden nebo dva atomy chloru, R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, dohromady představují morfolinoskupinu, nebo jde o jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, zvláště o adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou.

Farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, které tvoří isoxazolin-3-onové deriváty obecného vzorce I, zahrnují například soli minerálních kyselin, jako hydrochlorid, hydrobromid nebo sulfát, nebo soli organických kyselin, jako je oxalát, laktát, citrát, tartrát, sukcinát, maleát, fumarát nebo methansulfonát.

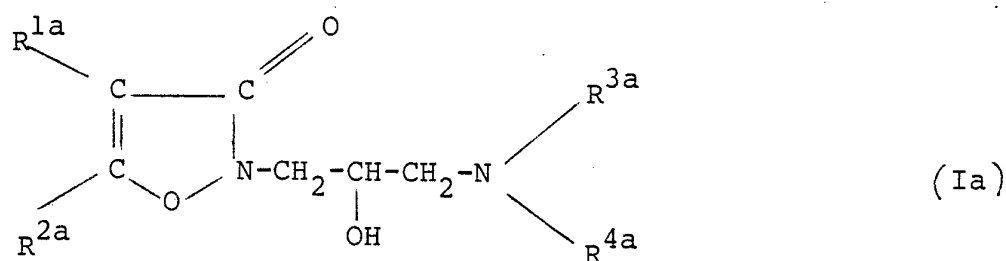
Sloučeniny obecného vzorce I se vyskytují jako optické isomery v důsledku přítomnosti alespoň jednoho asymetrického atomu uhlíku. Tento vynález zahrnuje takové isomery a jejich směsi včetně směsí racemických.

Příklady výhodných sloučenin obecného vzorce I zahrnují dále uvedený přehled sloučenin, které jsou číslovány v souvislosti s dalšími odkazy a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, zejména jejich hydrochloridy. V tomto přehledu u sloučenin obecného vzorce Ia, kde R^{3a} a R^{4b} tvoří alicyklickou aminoskupinu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, jen tato skupina jednoduše zapsána pod R^{3a} i R^{4a} . Podobná úvaha je použita u substituentů sloučenin jejich obecných vzorců.

V přehledu se používají tyto zkratky:

Phe	fenyl
Pyrd	pyrrolidinyl
Mor	morfolinoskupina
Piz	piperazinyl
Me	methyl
Pip	piperidyl
Nox	nitroskupina
MeO	methoxyskupina
Thi	thienyl
Et	ethyl
Pr	propyl
iPr	isopropyl
Bu	butyl
iBu	isobutyl
sBu	sek.-butyl
tBu	terc.-butyl
Hex	hexyl
Bz	benzyl
All	allyl
Buen	butenyl
Pryn	propinyl

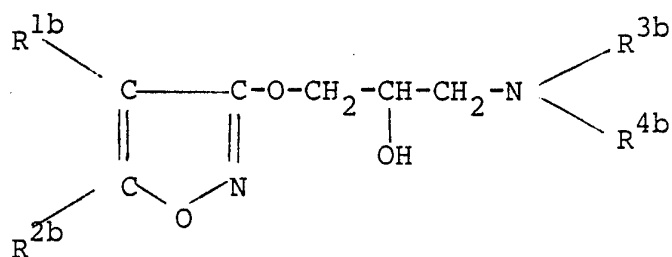
Sloučenina obecného vzorce [a:



č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
1	H	Phe	1-Pyrd	
2	H	Phe	Mor	
3	H	Phe	1-Piz	
4	H	Phe	4-Me-1-Piz	
5	H	Phe	1-Pip	
6	Cl	Phe	1-Pyrd	

č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
7	Cl	Phe	Mor	
8	Cl	Phe	1-Piz	
9	Cl	Phe	4-Me-1-Piz	
10	Cl	Phe	1-Pip	
11	H	4-ClPhe	Mor	
12	H	3-ClPhe	Mor	
13	H	4-NoxPhe	Mor	
14	H	4-MeOPhe	Mor	
15	H	3-MeOPhe	Mor	
16	H	2-MeOPhe	Mor	
17	H	4-OHPhe	Mor	
18	H	4-FlPhe	Mor	
19	H	2,4-diClPhe	Mor	
20	H	2-Thi	Mor	
21	H	3-Pyr	Mor	
22	H	(S)-4-ClPhe	Mor	

Sloučenina obecného vzorce Ib:



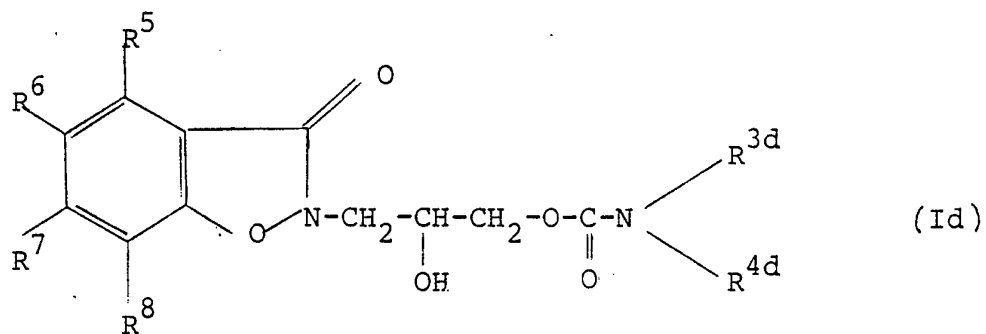
(Ib)

č.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
23	H	Phe	H	H
24	H	Phe	H	Me
25	H	Phe	H	Et
26	H	Phe	H	Pr
27	H	Phe	H	iPr
28	H	Phe	H	Bu
29	H	Phe	H	iBu
30	H	Phe	H	sBu
31	H	Phe	H	Hex
32	H	Phe	H	Phe
33	H	Phe	H	Bz
34	H	Phe	Me	Me

č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}
35	H	Phe	1-Pyrd	
36	H	Phe	Mor	
37	H	Phe	1-Piz	
38	H	Phe	4-Me-1-Piz	
39	H	Phe	1-Pip	
40	Cl	Phe	H	H
41	Cl	Phe	H	Me
42	Cl	Phe	H	Et
43	Cl	Phe	H	Pr
44	Cl	Phe	H	iPr
45	Cl	Phe	H	Bu
46	Cl	Phe	H	iBu
47	Cl	Phe	H	sBu
48	Cl	Phe	H	tBu
49	Cl	Phe	H	Phe
50	Cl	Phe	H	Bz
51	Cl	Phe	Me	Me
52	Cl	Phe	1-Pyrd	
53	Cl	Phe	Mor	
54	Cl	Phe	1-Piz	
55	Cl	Phe	4-Me-1-Piz	
56	Cl	Phe	1-Pip	
57	Me	Phe	H	H
58	Me	Phe	Mor	
59	iPr	Phe	Mor	
60	iBu	Phe	Mor	
61	All	Phe	Mor	
62	2-Buen	Phe	Mor	
63	2-Pryn	Phe	Mor	
64	Phe	Phe	Mor	
65	Bz	Phe	Mor	
66	H	H	Mor	
67	H	Et	H	H
68	H	Me	Mor	
69	H	Pr	Mor	
70	H	iPr	Mor	
71	H	Bu	Mor	
72	H	iBu	Mor	

č.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}
73	H	sBu	Mor	
74	H	tBu	Mor	
75	Cl	Me	Mor	
76	H	4-ClPhe	Mor	
77	H	3-ClPhe	Mor	
78	H	4-NoxPhe	Mor	
79	H	4-MeOPhe	Mor	
80	H	3-MeOPhe	Mor	
81	H	2-MeOPhe	Mor	
82	H	4-OHPhe	Mor	
83	H	4-FlPhe	Mor	
84	H	2,4-diClPhe	Mor	
85	H	2-Thi	Mor	
86	H	3-Pyr	Mor	

Sloučeniny obecného vzorce Id:



č.	R ^{3d}	R ^{4d}	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
86	H	H	H	H	H	H
87	H	H	H	Cl	H	H
88	H	Et	H	H	H	H
89	H	Pr	H	H	H	H
90	H	iPr	H	H	H	H
91	H	Bu	H	H	H	H
92	H	iBu	H	H	H	H
93	H	sBu	H	H	H	H
94	H	tBu	H	H	H	H
95	H	Phe	H	H	H	H
96	H	Bz	H	H	H	H

č.	R ^{3d}	R ^{4d}	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
98	Me	Me	H	H	H	H
99		1-Pyrd	H	H	H	H
100		Mor	H	H	H	H
101		1-Piz	H	H	H	H
102		4-Me-1-Piz	H	H	H	H
103		1-Pip	H	H	H	H
104	H	Me	H	H	H	Cl
105	H	Et	H	H	H	Cl
106	H	Pr	H	H	H	Cl
107	H	iPr	H	H	H	Cl
108	H	Bu	H	H	H	Cl
109	H	iBu	H	H	H	Cl
110	H	sBu	H	H	H	Cl
111	H	tBu	H	H	H	Cl
112	H	Phe	H	H	H	Cl
113	H	Bz	H	Cl	H	H
114	H	Me	H	Cl	H	H
115		1-Pyrd	H	Cl	H	H
116		Mor	H	Cl	H	H
117		1-Piz	H	Cl	H	H
118		4-Me-1-Piz	H	Cl	H	H
119		1-Pip	H	Cl	H	H
120	H	H	H	Cl	H	H
121	H	H	H	H	H	Me
122	H	H	H	NH ₂	H	H
123	H	H	H	NHCOCH ₃	H	H
124	H	H	H	OMe	H	H

Sloučeniny 2, 11, 12, 18, 19 a 22 a jejich hydrochloridy jsou výhodné, přičemž sloučeniny 11 a 22 a jejich hydrochloridy jsou nejvýhodnější.

Při farmakologických testech bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu mají antireserpinový účinek a potenciují spontání lokomoci po podání monoaminových prekursorů, jako j L-DOPA a L-5-HTP. Postup použitý při testech je vysvětlen dále.

1. Účinek na ptosu vyvolanou reserpinem u myši

Samci myši ddY (staré 4 týdny, tělesná hmotnost 22 až 27 g) použité při testu, se rozdělí do naznačených skupin, z nichž každá obsahuje 3 až 6 zvířat. Testované sloučeniny se rozpustí nebo suspendují ve vhodném rozpouštědle (fyziologický roztok chloridu sodného, 0,5% roztok karboxymethylcelulózy nebo 1 % roztok dimethylsulfoxidu) a podávají se perorálně bezprostředně před ošetřením reserpinem. Zvířata z kontrolní skupiny dostanou odpovídající vehikula podobným způsobem. Porovnávací sloučenina, isopramin-hydrochlorid, se také rozpustí ve fyziologickém roztoku chloridu sodného a podá podobným způsobem.

Láhvičky obsahující testované roztoky se označí kódovými číslicemi a podávání se provádí v nahodilém pořadí. Zapisovatel výsledků proto neví, které vzorky byly podány kterým myším.

Myši se potom ošetří subkutánně reserpinem v dávce 2 mg/kg. Po 90 minutách se zaznamená výskyt ptosy. Stupeň dosažených bodů, založený na pozorování oka bezprostředně po podání myším, se odečítá v klecích.

0 normální tvary kolem oka

1 1/3 uzavření očního víčka

2 2/3 uzavření očního víčka

3 uzavření očního víčka

Míra inhibice pro každou dávku se vypočítává z dosažených bodů podle této rovnice.

$$\begin{aligned} \text{Míra inhibice (\%)} &= \\ &= (1 - \frac{\text{součet bodů ve skupině s podávanou testovanou} \\ &\quad \text{sloučeninou} \times 100}{\text{součet bodů v kontrolní skupině s podávaným vehikulem}}) \times 100 \end{aligned}$$

Míra inhibice se potom bodově hodnotí na tomto základě.

Míra inhibice	Dosažené body
71 % nebo více	+
41 až 70 %	±
40 % nebo méně	-

Výsledky účinku protilátky na ptosu vyvolanou reserpinem u myši

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet myší	Míra inhi- bice (%)	Dosažené body
Sloučenina 11	3	6	50	±
Sloučenina 11	10	6	56	±
Sloučenina 11	30	6	72	+
Sloučenina 22	3	6	56	±
Sloučenina 22	10	6	81	±
Sloučenina 22	30	6	100	+
Sloučenina 36	100	3	71	+
Sloučenina 53	30	3	55	±
Sloučenina 76	100	3	71	+
Sloučenina 87	30	3	75	+
Sloučenina 87	100	3	100	+
Imipramin HCl	30	6	61	±

2. Potenciační účinek sloučenin na spontánní lokomoční aktivitu u myší ošetřených L-DOPA

Samci myší ddY (staré 5 týdnů, tělesná hmotnost 30 až 33 g) použité při testu, se rozdělí do skupin, z nichž každá obsahuje 5 zvířat (pokus 1) nebo 15 zvířat (pokus 2). Testované sloučeniny se připraví k podání jako je popsáno v antiresorpinové studii a podají perorálně 20 minut před podáním MK-486. Kontrolním zvířatům se podává obdobně nasycený roztok chloridu sodného. Aby se zabránilo rozkladu L-DOPA v periferní části, myším se intraperitoreaálně podává MK-486(karbidopa) v dávce 20 mg/kg a ošetří se peritoreaálně o 30 minut později L-DOPA. Myši se umístí do klecí na počítač lokomoční aktivity (AUTOMEX-11) jednotlivě (pokus 1) nebo po 3 myších do klece (pokus 2). Spontánní lokomoční aktivita u každé dávky se vypočítá z 5 měření. Spontánní lokomoční aktivita zvířat ošetřených sloučeninou se statisticky analyzuje v porovnání s kontrolní skupinou za použití Studentova T-testu.

Výsledky potenciačních účinků sloučenin na spontánní lokomoční aktivitu u myší ošetřených L-DOPA.

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet myší	Průměrná lokomoční aktivita (+/-S.E.)	P
Kontrolní stanovení	-	5	160 (+/-128)	<0,05
Sloučenina 11	50	5	3355 (+/-878)	
Kontrolní stanovení	-	15	666 (+/-137)	
Sloučenina 22	50	15	6013 (+/-629)	<0,001

Jak se ukazuje, sloučenina 11 a zvláště její (S)-isomer, což je sloučenina 22, významně zvyšuje spontánní lokomoční aktivitu při ošetření L-DOPA v dávce 50 mg/kg.

3. Potenciační účinek sloučenin na spontánní lokomoční aktivitu u myši ošetřených L-5-HTP

Samci myši ddY (staré 4 týdny, tělesná hmotnost 22 až 25 g) použité při testu, se rozdělí do skupin, z nichž každá obsahuje 15 myši. Před podáním MK-406 (20 mg/kg, intraperitoneálně), se perorálně podá buď formulace testované sloučeniny nebo vehikulum (kontrolní stanovení). Za 30 minut po podání MK-486 se intraperitoneálně injekcí zavede 100 mg/kg L-5-HTP. Spontánní lokomoční aktivita se stanoví 15 minut po zavedení L-5-HTP. K tomuto stanovení se umístí 3 myši na lokomoční počítač (AUTOMEX) na 1 hodinu a zaznamená se celkový počet. Pro každou dávku se použije pět takových aparátů, aby se vyloučila citlivost každého aparátu. Pro každou dávku se použije 15 myši. Průměrná hodnota a směrodatná odchylka se vypočítají z 5 stanovení pro každou dávku a za použití Studentova T-testu se statisticky analyzují v porovnání s kontrolní skupinou.

Výsledky potenciačních účinků sloučenin na spontánní lokomoční aktivitu u myši ošetřených L-DOPA

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Průměrná spontánní lokomoční aktivita	P
Roztok chlo- ridu sodného	-	2147 (+/-334)	
Sloučenina 22	3	3544 (+/-318)	<0,01

Jak se ukazuje, sloučenina 22, což je (S)-isomer sloučeniny 11, významně potenciuje ($P < 0,01$) spontánní lokomoční aktivita při ošetření L-5-HTP v dávce 3 mg/kg.

4. Akutní toxicita

Každá ze sloučenin 11, 36 (jako hydrochlorid), 53, 76 a 87 rozpuštěné v 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy (CMC) se perorálně podává 5 myším v dávce 300 mg/kg. Pozorování se provádí po dobu 5 dnů. Přitom se nezjistí žádný zvláštní příznak a všechny myši přežijí.

Z těchto výsledků může být zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I projevují nízkou toxicitu bez vyvolání ospalosti a vykazují účinek proti depresi, jako například antireserpinový účinek nebo účinek, jehož promotorem je L-DOPA. Kromě toho se zřejmě dá předpokládat, že sloučeniny podle vynálezu nemají anticholinergický účinek, který patrně vykazuje imipramin a mají značně odlišný způsob účinku, ve srovnání s mianserinem.

Sloučeniny se mohou podávat klinicky parenterální nebo perorální cestou. Sloučeniny jsou dobře absorbovatelné perorální cestou, zvláště proto, že hydrochlorid nebo jiné soli jsou rozpustné ve vodě. Prostředky k perorálnímu podávání například zahrnují tablety, kapsle, granule, prášky, sirupy nebo podobně.

Vhodné formy pro patenterální cestu podání zahrnují injekce, čípky nebo podobně.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou vyrábět obvyklým postupem, za použití pomocných látek (obecně známých pracovníkům v oboru), jako je alespoň jedna pomocná látka, pojivo, látka napomáhající rozpádání, kluzná látka, protilék nebo podobně. Dávka se může změnit v závislosti na příznacích, věku, tělesné hmotnosti a jiných okolnostech příslušného pacienta, ale v případě perorálního podávání dospělým jedincům se účinná sloučenina podává v dávce od 3 do 100 mg (obvykle od 10 do 590 mg) jednou až třikrát za den.

Isoxazolin-3-onové deriváty obecného vzorce I a jejich soli se mohou vyrábět metodami, které již byly v literatuře popsány. Například sloučeniny se mohou vyrábět upravenými metodami a z přizpůsobených výchozích látek, jak je mimo jiné popsáno v evropských zveřejněných patentových přihláškách č. 273 744, 334 674, 335 723, japonských prozatímních patentových publikacích č. SHO 56-34, Sho 52-31 070 a Sho 55-83 766. Údaje obsažené v těchto spisech se zahrnují do stavu techniky.

Následující příklady ilustrují způsob výroby běžných sloučenin podle vynálezu ze známých výchozích sloučenin nebo z výchozích sloučenin, které se mohou vyrábět za použití postupů, které jsou analogické způsobům používaným při přípravě známých sloučenin. Jsou také uvedené příklady prostředků. Srovnávací příklad také obsahuje přípravu výchozích sloučenin.

Příklad 1

Hydrochlorid (S)-5-(p-chlorfenyl)-2-(2-hydroxy-3-morfolinopropyl)isoxazolin-3-onu

1-(a): (R)-2-(3-chlor-2-hydroxypropyl)-5-(p-chlorfenyl)-isoxazolin-3-on

80,0 g 5-(p-chlorfenyl)-3-hydroxyisoxazolu se pomalu přidá k roztoku 50,0 g (R)-(-)-epichlorhydrinu v 8 ml toluenu o teplotě 80 °C a reakční roztok se smíchá 20 hodin za teploty 80 až 85 °C. Po ochlazení reakčního roztoku se usazená krystalická sraženina promyje 200 ml studeného toluenu. Dostane se 85,8 g požadovaného produktu.

Výtěžek je 72,8 %, teplota tání: 135 až 136 °C.

Elementární analýza pro $C_{12}H_{11}NO_3Cl_2$:

vypočteno: 50,02 % C, 3,85 % H, 4,86 % N, 24,61 % Cl,
nalezeno: 50,09 % C, 3,98 % H, 4,89 % N, 24,55 % Cl.

IČ spektra τ max (KBr) cm^{-1} : 3231, 1642, 1628.

NMR spektra ($CDCl_3$) δ ppm:

3,56 - 3,76 (2H, multiplet),

3,10 - 4,40 (3H, multiplet),

6,05 (1H, singlet),

7,48 (2H, dublet, $J = 9,0$ Hz),

7,60 (2H, dublet, $J = 9,0$ Hz).

1-(b): (S)-5-(p-Chlorfenyl)-2-(2-hydroxy-3-morfolino-propyl)isoxazolin-3-on

800 ml roztoku 80,0 g produktu ze stupně 1-(a), 29,0 g morfolinu a 46,0 g uhličitanu draselného v ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Po ochlazení se reakční roztok odpaří za sníženého tlaku a výsledný odparek se rozpustí v 800 ml ethylacetátu, potom se promyje 10% roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření reakčního roztoku za sníženího tlaku se výsledná pevná látka rekrystaluje z ethylacetátu. Dostane se 84,3 g požadovaného produktu.

Výtěžek je 89,8 %, teplota tání: 121 až 123 °C.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{19}N_2O_4Cl$:

vypočteno: 56,72 % C, 5,65 % H, 8,27 % N, 10,46 % Cl,

nalezeno: 56,69 % C, 5,77 % H, 8,14 % N, 10,19 % Cl.

IČ spektra λ max (KBr) cm^{-1} : 3326, 1655, 1636.

NMR spektra ($CDCl_3$) δ ppm:

2,40 - 2,75 (2H x 3, multiplet),

3,72 (2H x 2, triplet, $J = 6,0$ Hz),

6,02 (1H, singlet),

7,46 (2H, dublet, $J = 9,0$ Hz),

7,60 (2H, dublet $J = 9,0$ Hz).

1-(c): Hydrochlorid (S)-5-(p-chlorfenyl)-2-(2-hydroxy-3-morfolinopropyl)isoxazolin-3-onu

50 ml 4-normální kyseliny chlorovodíkové v dioxanu se pomalu přikape k 600 ml ethanolického roztoku 60,0 g produktu ze stupně 1-(b) za teploty 5 °C a reakční roztok se míchá po dobu 5 minut. Po odpaření reakčního roztoku za sníženého tlaku se výsledná pevná látka rekrystaluje z ethanolu. Dostane se 61,5 g požadovaného produktu.

Výtěžek je 92,5 %, teplota tání 210 až 213 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{16}H_{20}N_2O_4Cl_2$:

vypočteno: 51,21 % C, 5,37 % H, 7,47 % N, 18,90 % Cl,

nalezeno: 51,15 % C, 5,27 % H, 7,59 % N, 18,66 % Cl.

IČ spektra λ max (KBr) cm^{-1} : 3266, 1671.

NMR spektra ($CDCl_3$) δ ppm:

3,05 - 4,0 (2H x 5, multiplet),

3,95 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz),

3,97 (1H, singlet),

4,33 - 4,43 (1H, multiplet),

6,07 (1H, singlet),

7,33 (2H, dublet, $J = 9,0$ Hz),

7,60 (2H, dublet, $J = 9,0$ Hz).

$[\alpha]^{23}_D - 2,0^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O).

Příklad 2

Hydrochlorid 3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazolu

2-(a): 3-(2-Hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazol

K roztoku 40,0 g 3-(2,3-epoxypropoxy)-5-fenylisoxazolu rozpuštěného ve 400 ml ethanolu se přidá 17,6 g morfolinu, směs se vaří pod zpětným chladičem 5 hodin a potom se odpaří za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se rekrystaluje z ethylacetátu. Dostane se 50,0 g sloučeniny uvedené v nadpise o teplotě tání 123 až 124 °C, kterou tvoří bezbarvé sloupečky.

IČ spektrum (KBr) cm^{-1} : 3190, 1624, 1511, 1440

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,30 - 2,85 (2H x 3, multiplet),

3,20 - 3,70 (1H, široký),

3,73 (2H x 2, triplet, $J = 4,5$),

3,90 - 4,55 (1H, multiplet),

4,15 - 4,50, (2H, multiplet),

6,18 (1H, singlet),

7,35 - 7,85 (5H, multiplet).

2-(b): Hydrochlorid

3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazolu

K roztoku 5,00 g 3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazolu rozpouštěného ve 200 ml ethylacetátu se přidá 5,0 ml dioxanového roztoku 4-normální kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 10 minut. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku na 5,21 g sloučeniny uvedené v nadpise, která má teplotu tání 149 až 150 °C, jako bezbarvých krystalů podobných prášků.

IČ spektrum (KBr) cm^{-1} : 3215, 1625, 1513, 1461

NMR spektrum (D_2O) δ ppm:

3,66 - 4,13 (2H x 3, multiplet),

4,50 (2H x 2, triplet, $J = 4,5$),

4,69 (2H, dublet, $J = 4,5$),

4,80 - 5,20 (1H, multiplet),

6,83 (1H, singlet),

7,80 - 8,30 (5H, multiplet).

Příklady 3 až 8

Podobným postupem, jako je uveden v příkladě 2, se synteticky vyrobí sloučeniny z příkladů 3 až 8, které jsou uvedeny dále.

Příklad	Sloučenina	Teplota tání (°C)
3	4-Chlor-3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazol	75-76
4	5-(p-Chlorfenyl)-3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)isoxazol	114-115
5	3-(3-n-Hexylamino-2-hydroxypropoxy)-5-fenylisoxazol	115-116
6	5-(m-Chlorfenyl)-3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)isoxazol	76-77
7	4-Chlor-3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazol. HCl	200-202 (rozklad)
8	3-(2-Hydroxy-3-morfolinopropoxy)-4-methyl-5-fenylisoxazol	94-95

Příklad 9

2-(3-Karbamoyloxy-2-hydroxypropyl)-5-chlorbenzoisoxazolin-3-on

K roztoku 1,00 g 5-chlor-2-(2,3-dihydroxypropyl)-1,2-benzisoxazolin-3-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,40 g trichlormethylchloroformiátu a směs se míchá za teploty místnosti. Po 30 minutách se reakční směs ochladí na teplotu 5 °C a potom se přidá 0,42 g triethylaminu. Po třicetiminutém míchání za stejné teploty se přidá 5,0 ml 28 % roztoku amoniaku. Dále se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin, poté se reakční směs vaří pod zpětným chladičem 3 hodiny a potom odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a roztok se promyje 10 % roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a sušící prostředek se odfiltruje. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se čistí sloupcovou chloramotografií na silikagelu (eluent : ethylacetát). Dostane se 0,75 g (64,1 %) sloučeniny jmenované v nadpise, která má teplotu tání 161 až 162 °C, jako bezbarvého prášku.

IČ spektrum (KBr) cm^{-1} : 3420, 3320, 3260, (OH, NH_2), 1683, 1662 ($\text{C}=\text{O}$).

NMR spektrum (DMSO-d_6) δ ppm:

3,86 - 4,46 (5H, široký),
5,31 (1H, dublet, $J = 4,5$),
6,50 (2H, singlet),
7,46 - 7,90 (3H, multiplet).

Příklad prostředku 1 - tablety

5-p-chlorfenyl-2-(2-hydroxy-3-morfolinopropyl)-4-isoxazolin-3-on	10,0 mg
laktóza	83,3 mg
kukuřičný škrob	25,0 mg

Příklad prostředku 1 - tablety

HPC (Nippon Soda Co., Ltd.)	1,2 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg
celkem	120,0 mg

Za použití běžného postupu se ze složek tvořících svrchu uvedený prostředek vyrobí tablety, z nichž každá má hmotnost 120 mg.

Příklad prostředku 2 - kapsle

hydrochlorid 3-(2-hydroxy-3-morfolinopropoxy)-5-fenylisoxazolu	25,0 mg
laktóza	153,6 mg
kukuřičný škrob	100,0 mg
stearát hořečnatý	1,4 mg
celkem	280,0 mg

Práškové složky svrchu uvedeného prostředku se smíchají s vodou sítem o velikosti ok 0,233 mm. Podíly výsledného prášku o hmotnosti 280 mg se plní do želatinových kapslí číslo 3.

Příklad prostředku 3 - kapsle

2-(3-karbamyloxy-2-hydroxypropyl)-5-chlorbenzoisoxazolin-3-on	25,0 mg
laktóza	153,6 mg
kukuřičný škrob	100,0 mg
stearát hořečnatý	1,4 mg
celkem	280,0 mg

Práškový škrob se míchá s ostatními složkami podle výše uvedeného předpisu, vede sítem o velikosti ok 0,233 mm. Podíly výsledného prášku o hmotnosti 280 mg se plní do želatinových kapslí číslo 3.

Srovnávací příklad 1

3-(2,3-Epoxypropoxy)-5-fenylisoxazol

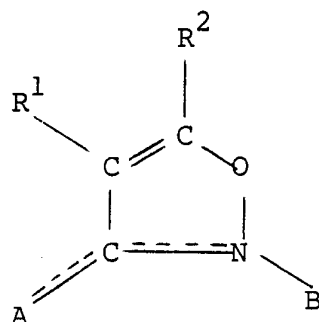
K roztoku 10,00 g 3-hydroxy-5-fenylisoxazolu rozpuštěného v 50 ml hexamethylfosforamidu se přidá 10,28 g bezvodého uhličitanu draselného a 6,89 g epichlorhydrinu. Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 24 hodin. Po odfiltrování nerozpustného materiálu z reakční směsi se filtrát zředí 200 ml ethylacetátu a potom dvakrát promyje vždy 200 ml 10 % vodného roztoku chloridu sodného. Potom se organická vrstva vysuší bezvodým síranem hořečnatým, sušící prostředek se odfiltruje a filtrát zbaví rozpouštědla destilací za sníženého tlaku. Odparek se čistí na silikagelu sloupcovou chromatografií (eluent : směs cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 4:1). Dostane se 11,0 g (82,0 % sloučeniny uvedené v nadpise o teplotě tání 98 až 99 °C, ve formě bezbarvých jehliček.

IČ spektrum (KBr) cm^{-1} : 615, 1585, 1511, 1459, 1418
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm:

2,73 (1H, AB-dublet dubletů, $J = 4,5, 3,0$),
 2,87 (1H, AB-dublet dubletů, $J = 4,5, 4,5$),
 3,26 - 3,50 (1H, multiplet),
 4,20 (1H, AB-dublet dubletů, $J = 12,0, 6,0$),
 4,58 (1H, AB-dublet dubletů, $J = 12,0, 3,0$),
 6,20 (1H, singlet),
 7,30 - 7,90 (5H, multiplet).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek použitelný při léčbě deprese, vyznačující se tím, že obsahuje antidepressivně účinnou sloučeninu obecného vzorce I



kde

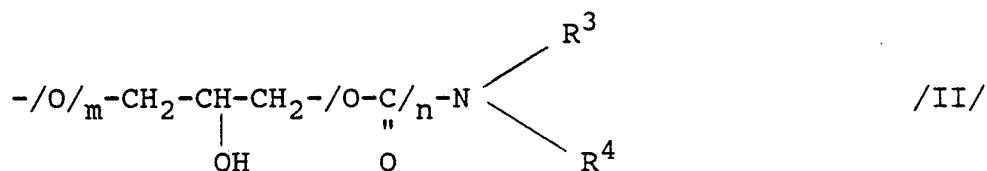
bud' a)

endocyklická přerušovaná čára (==) znamená jednoduchou vazbu,

exocyklická přerušovaná čára (===) znamená dvojnou vazbu,

A znamená kyslík,

B je skupina obecného vzorce II



kde m je 0 a n je 0 nebo 1,

R^3 , R^4 a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu znamenají alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jedním atomem je uvedený atom dusíku a jedním atomem v kruhu je popřípadě další heteroatom vybraný

ze skupiny, kterou tvoří dusík, kyslík nebo síra, uvedená alicyklická aminoskupina je nesubstituovaná, nebo jestliže je přítomen další dusík jako heteroatom, má uvedená alicyklická aminoskupina na tomto dalším atomu dusíku jako substituent C_1 - C_2 -alkylovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R^2 je fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, mající jako substituent alespoň jeden substituent (a) zvolený z následující definice substituentu (a):

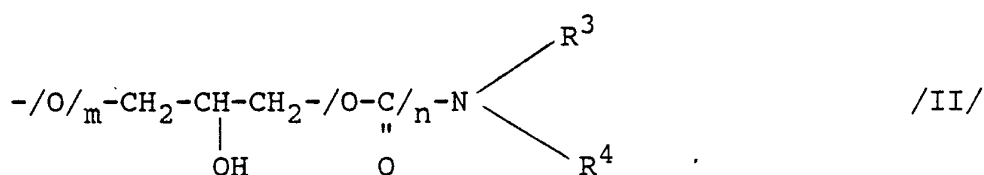
substituent (a): C₁₋₃ alkylové skupiny, C₁₋₃ alkoxyskupiny,

atomy halogenu nebo nitroskupina,

5- nebo 6-ti členná heterocyklická skupina, mající jeden nebo více atomů kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatomy, nebo substituovaná 5- nebo 6-ti členná heterocyklická skupina, mající jeden nebo více atomů kyslíku, síry, nebo dusíku jako heteroatomy a mající alespoň jeden substituent (a), nebo (b)

endocyklická přerušovaná čára (====) je dvojná vazba,
exocyklická přerušovaná čára (====) je jednoduchá vazba,

A je skupina obecného vzorce II



kde

m je 1 a n je 0,

R³ a R⁴ jsou stejné nebo rozdílné a každý představuje atom vodíku, C₁₋₄-alkylovou skupinu, benzylovou skupinu,

substituovanou benzylovou skupinu mající alespoň jeden substituent (b) spadající do následující definice substituentu (b) :

substituent (b): C₁-C₃-alkylové skupiny, C₁-C₃ alkoxy skupiny, hydroxyskupina, atomy halogenu, nitroskupina, hydroxyskupina, aminoskupina nebo acylaminoskupiny odvozené od C₂-C₄ alifatických karboxylových kyselin, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu, obsahující jeden substituent (b), nebo

R³, R⁴ a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří spolu alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jeden atom představuje uvedený atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří dusík, kyslík nebo síra, kde uvedená alicyklická aminoskupina je nesubstituovaná, nebo jestliže je přítomen další heteroatom dusíku, má tato alicyklická

aminoskupina na tomto dalším atomu dusíku C_1-C_3 alkylovou skupinu,

R^1 je atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_4 alkylová skupina, C_2-C_4 alkenylová skupina, C_2-C_4 alkinylová skupina, benzylová skupina, substituovaná benzylová skupina, mající alespoň jeden ze substituentů, uvedených pro (b), fenylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina, mající alespoň jeden ze substituentů uvedených pro (b),

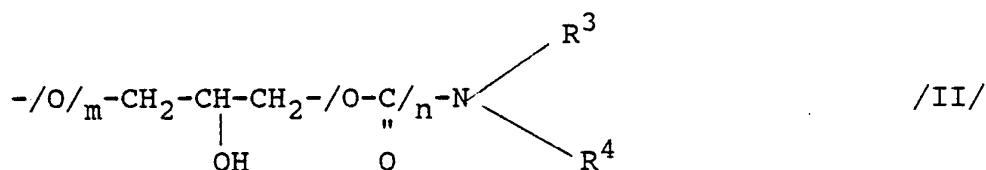
a R^2 znamená atom vodíku, C_1-C_4 alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, mající alespoň jeden ze substituentů (b), 5-nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, mající jako heteroatomy kyslík, síru nebo dusík, nebo 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, mající kyslík, síru nebo dusík jako heteroatomy, která je substituovaná alespoň jedním substituentem (b);

nebo (c)

endocyklická přerušovaná čára (---) je jednoduchá vazba, exocyklická přerušovaná čára (====) je dvojná vazba,

A je kyslík,

B je skupina vzorce II



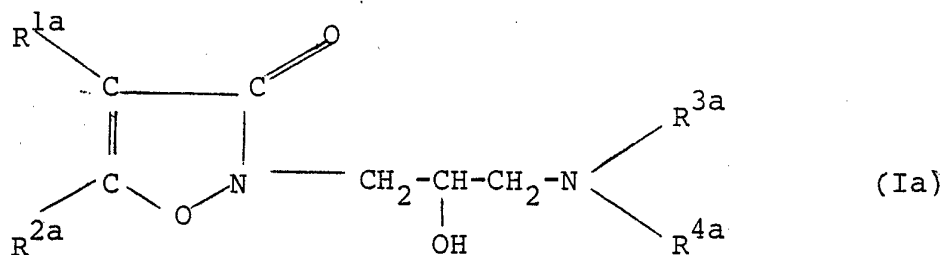
kde

m má hodnotu 0 a n je 1,

R^3 , R^4 a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu představují alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů kruhu, ze kterých jeden atom kruhu je uvedený atom dusíku a jeden atom v kruhu je popřípadě další heteroatom, vybraný ze skupiny, zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž uvedená aminoskupina je nesubstituována nebo je substituována na popřípadě přítomném dalším dusíkovém heteroatomu C_1-C_3 alkylovou skupinou,

R^1 a R^2 , spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, představují fenylový kruh kondenzovaný k isoxazolovému kruhu nebo substituovaný fenylový kruh kondenzovaný k isoxazolovému kruhu, přičemž uvedený kruh nese alespoň jeden substituent vybraný ze substituentů uvedených pod (b).
nebo její farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem účinné látky.

2. Přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedenou sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce Ia



kde

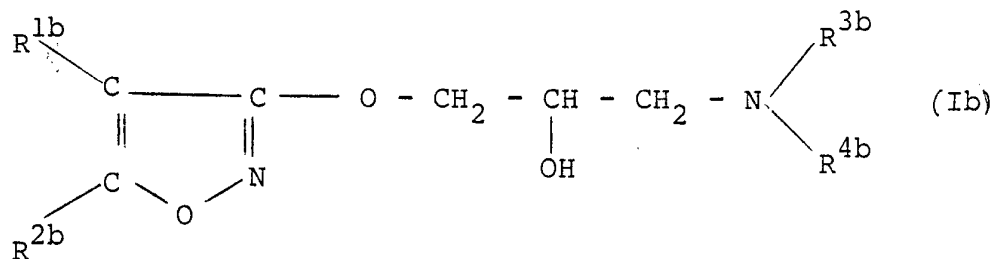
R^{1a} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{2a} je fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, mající alespoň jeden substituent uvedený pod (a), 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina, mající jeden nebo více atomů kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatomy, nebo substituovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina, mající jeden nebo více atomů kyslíku, síry nebo dusíku jako heteroatomy a mající alespoň jeden ze substituentů (a) a

R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu představují alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jedním atomem je uvedený atom dusíku a jedním atomem kruhu je popřípadě heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří dusík, kyslík nebo síra, uvedená alicyklická aminoskupina je nesubstituovaná, nebo jestliže je přítomen další atom dusíku jako heteroatom, má tato alicyklická aminoskupina na tomto dalším atomu dusíku C_1-C_3 alkylovou skupinu jako substituent,

nebo její farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

3. Přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím že uvedenou sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce Ib



ve kterém

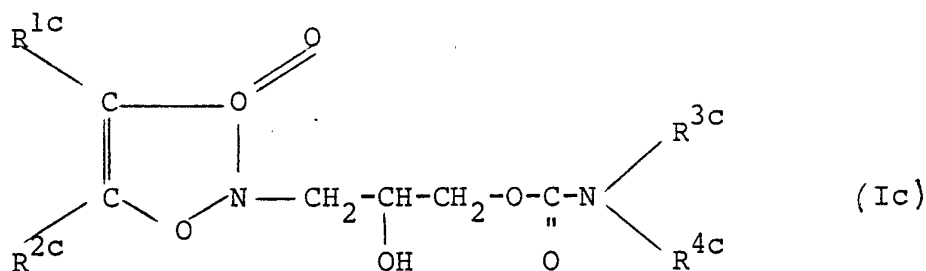
R^{1b} je atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_4 alkylovou skupinu, C_2-C_4 alkenylovou skupinu, C_2-C_4 alkinylovou skupinu, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu, mající alespoň jeden substituent (b), spadající do následující definice substituentu (b):

substituent (b): C_1 - C_3 alkylová skupina, C_1 - C_3 -alkoxyskupina, hydroxylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, aminoskupina nebo C_2 - C_4 -alifatické karboxylové acylaminoskupiny, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu, mající alespoň jeden ze substituentů (b),

R^{2b} je atom vodíku, C_1 - C_4 alkylová skupina, fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, mající alespoň jeden ze substituentů (b), 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, mající jako heteroatomy kyslík, síru nebo dusík, nebo 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, mající jako heteroatomy kyslík, síru nebo dusík, substituovaný nejméně jedním substituentem (b) a

R^{3b} a R^{4b} jsou stejné nebo rozdílné a každý znamená atom vodíku, C_1 - C_4 alkylovou skupinu, benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu, mající alespoň jeden ze substituentů (b), fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu, mající alespoň jeden substituent (b), nebo R^{3b} , R^{4b} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu tvoří alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jedním atomem je uvedený atom dusíku a jedním atomem je popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří dusík, kyslík nebo síra, uvedená alicyklická aminoskupina je nesubstituovaná nebo, jestliže je přítomem další dusík jako heteroatom, je uvedená alicyklická aminoskupina na tomto dusíkovém heteroatomu substituovaná C_1 - C_3 alkylovou skupinou, nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

4. Přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedenou sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce Ic



kde

R^{1c} a R^{2c} spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, představují fenylový kruh kondenzovaný k izoazolylovému kruhu, nebo substituovaný fenylový kruh kondenzovaný k isoxazolovému kruhu, uvedený fenylový kruh má jako substituent alespoň jeden substituent vybraný ze substituentů, uvedených pod (b) a

R^{3c} , R^{4c} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří spolu

alicyklickou aminoskupinu, mající celkem 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých jeden atom kruhu je uvedený atom dusíku a jeden atom je popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny, kteoru tvoří dusík, kyslík nebo síra, uvedená alicyklická aminoskupina je nesubstituovaná, nebo jestliže je přítomen další atom dusíku jako heteroatom, uvedená alicyklická aminoskupina má C_1-C_3 alkylovou skupinu jako substituent na dusíkovém heteroatomu,

nebo její farmakologicky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

5. Přípravek podle nároku 2, vyznačující se tím, že R^{1a} je atom vodíku nebo atom halogenu, R^{2a} je fenylová skupina nebo substituovaná fenylová skupina, mající jako substituent alespoň jeden atom halogenu a R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu představují morfolinoskupinu, nebo farmakologicky přijatelná adiční sůl uvedené sloučeniny s kyselinou.
6. Přípravek podle nároku 5, vyznačující se tím, že R^{1a} je atom vodíku, R^{2a} je substituovaná fenylová skupina, mající jako substituent jeden nebo dva atomy halogenu a R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu tvoří morfolinoskupinu, nebo farmakologicky přijatelná adiční sůl uvedené sloučeniny s kyselinou.
7. Přípravek podle nároku 8, vyznačující se tím, že R^{1a} je atom vodíku, R^{2a} je substituovaná fenylová skupina, mající jako substituent jeden nebo dva atomy chloru a R^{3a} , R^{4a} a atom dusíku, ke kterému jsou připojeny spolu tvoří morfolinoskupinu, nebo hydrochloridová adiční sůl této sloučeniny.
8. Přípravek podle nároku 6, vyznačující se tím, že uvedená sloučenina obecného vzorce Ia je vybrána ze skupiny, zahrnující:
5-(p-chlorfenyl)-2-(2-hydroxy-3-morfolinopropyl)-isoxazolin-3-on, (S)-5-(p-chlorfenyl)-2-(2-hydroxy-3-morfolinopropyl)-isoxazolin-3-on a jejich hydrochloridy.
9. Přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že antidepresivně účinná sloučenina je přítomná v dávce od 3 mg do 100 mg.