

2979/93

68875

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



**SZUBSZTITUÁLT (PIRIDIL-AMINO)-BENZIZOXAZOL- ÉS (PIRIDIL-AMINO)-
-BENZIZOTIAZOL-SZÁRMAZÉKOK, ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS AZOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Sommerville, NJ,
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 10. 21.

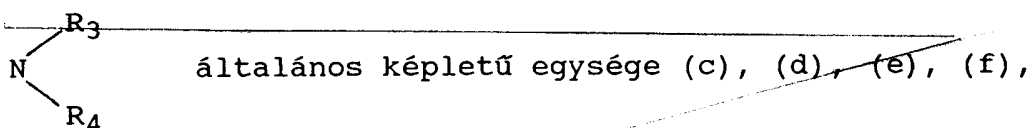
Elsőbbsége: 1992. 10. 21. (07/964 546), Amerikai
Egyesült Államok

Kivonat

A találmány tárgya eljárás az ^{ly}(I) általános képletű ve-
gyületek~~ek~~ és azok gyógyászati szempontból elfogadható sav-
addíciós sóira^{sa}, valamint e vegyületek előállítására vonat-
kozik. Az (I) képletben

R¹ jelentése hidrogénatom; ~~rövid szénláncú~~ alkil-, ~~rövid~~
~~szénláncú~~ alkenil-, ~~rövid szénláncú~~ alkinilcsoport;
aril-~~(rövid szénláncú alkil)-~~, cikloalkil-~~(rövid szén-~~
~~láncú alkil)-~~csoport; ~~(rövid szénláncú alkoxi)-~~~~(rövid~~
~~szénláncú alkil)-~~csoport; hidroxil-~~(rövid szénláncú al-~~
~~kil)-~~, amino-~~(rövid szénláncú alkil)-~~, mono- vagy
di~~(rövid szénláncú alkil)-~~amino-~~(rövid szénláncú al-~~
~~kil)-~~csoport; formilcsoport; ~~(rövid szénláncú alkil)-~~
karbonil-csoport; amino-~~(rövid szénláncú alkil)-~~karbo-
nil-, ~~(rövid szénláncú alkoxi)-~~karbonil-csoport; mono-
vagy diaril-szubsztituált ~~rövid szénláncú~~ alkilcsoport;
aril-karbonil-~~(rövid szénláncú alkil)-~~csoport; aril-
oxi-~~(rövid szénláncú alkil)-~~csoport; vagy ~~-(rövid szén-~~
~~láncú alkilén)-~~(a) általános képletű csoport;

- X oxigén- vagy kénatomot jelent;
- W jelentése hidrogén- vagy halogénatom; hidroxil-, rövid ~~szénláncú~~ alkoxycsoport; aril-~~(rövid szénláncú alkoxil)-~~ csoport; nitro-, trifluor-metil-csoport; vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R_3 hidrogénatomot, rövid szénláncú alkil- vagy aril-~~(rövid szénláncú al-~~ kil-~~csoportot és R_4 rövid szénláncú alkil- vagy aril-~~ ~~rövid szénláncú alkil)-~~csoportot jelent; ~~vagy a (b)~~ *vagy R_3 és R_4 a heteroatommal együtt hetero-* *cellulóz* csoport *gyűrűt alkot.*



- (g) vagy (h) általános képletű csoportot is jelenthet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; és
- Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport; nitro- vagy aminocsoport.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol W és X jelentése a fenti, R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő, például úgy állítják elő, hogy egy (II') általános képletű vegyületet, amelyben W és X jelentése a fenti, egy (XV) általános képletű vegyülettel - amelyben Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő - reagáltatnak.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a monoamin-oxidáz enzimet, egyesek szelektíven gátolják az enzim A és B típusát, valamint csökkentik a tetrabenazinnal kiváltott ptózist, így depresszió kezelésére alkalmazhatók.

Budapesti Vegyi Zrt.

2979/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

68875

68875

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy

Iroda Kft. Budapest

NSO₂

607

4/13/12

613/14

4/13/14

615/12

4/13/14

617/14

4/13/14

HE 12

61/44

**SZUBSZTITUÁLT (PIRIDIL-AMINO)-BENZIZOXAZOL- ÉS (PIRIDIL-AMINO)-
-BENZIZOTIAZOL-SZÁRMAZÉKOK, ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS AZOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Sommerville, NJ,
Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

EFFLAND C. Richard, Bridgewater, NJ

KLEIN T. Joseph, Bridgewater, NJ

MARTIN L. Lawrence, Lebanon, NJ

SHUTSKE M. Gregory, Flemington, NJ

KAPPLES J. Kevin, Little York, NJ

TOMER IV D. John, Perkasié, PA, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 10. 21.

Elsőbbsége: 1992. 10. 21. (07/964 546), Amerikai
Egyesült Államok

78296-7500-PT-tm

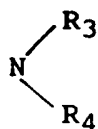
A találmány új, szubsztituált (piridil-amino)-benz-izoxazol- és benzizotiazol-származékokra és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány tárgya továbbá eljárás ezek előállítására.

A fenti vegyületek depresszió elleni hatást fejtenek ki. Közelebbről a találmány tárgyát képező (I) általános képletű új vegyületekben

- R^1 jelentése hidrogénatom; rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinilcsoport; aril-(rövid szénláncú alkil)-, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport; hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-, amino-(rövid szénláncú alkil)-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-(rövid szénláncú alkil)-csoport; formilcsoport; (rövid szénláncú alkil)-karbonil-csoport; amino-(rövid szénláncú alkil)-karbonil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport; mono- vagy diaril-szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport; aril-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-csoport; aril-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoport; vagy -(rövid szénláncú alkilén)-(a) általános képletű csoport;
- X oxigén- vagy kénatomot jelent;
- W jelentése hidrogén- vagy halogénatom; hidroxil-, rövid szénláncú alkoxycsoport; aril-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport; nitro-, trifluor-metil-csoport; vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R_3 hidrogénatomot, rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot és R_4 rövid szénláncú alkil-

vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent;

vagy a (b) csoport



általános képletű egysége (c), (d), (e), (f),

(g) vagy (h) általános képletű csoportot is jelenthet,

ahol R₅ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport; nitro- vagy aminocsoport.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóira is vonatkozik.

Az (I) általános képlet egyaránt vonatkozik az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületekre, ahol R₁ jelentése a fenti.

A jelenlegi leírásunkban - ha erre vonatkozóan külön megjegyzést nem teszünk -, valamint az igénypontokban az egyes betűszimbólumok jelentése az alábbi.

"Rövid szénláncú alkilcsoporton" 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot értünk. Ilyen, rövid szénláncú alkilcsoport például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butilcsoport, valamint az egyenes és elágazó szénláncú pentil- és hexilcsoportok.

A "halogénatom" fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az "arilcsoport" szubsztituálatlan, vagy mono- vagy di-

szubsztituált fenilcsoportot jelent, ahol a szubsztituens(ek) (egymástól függetlenül) rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, (rövid szénláncú alkil)-karbonil- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom(ok) lehet(nek).

A "cikloalkilcsoporton" 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot értünk.

Az előbbi leírásban, valamint az igénypontokban bármely kémiai képlet vagy név az összes lehetséges sztereoizomereket, optikai izomereket és tautomer formákat is magában foglalja.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint egy vagy több, az alábbiakban részletezett, szintetikus lépésben állítjuk elő.

A szintetikus lépések leírása során az R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , W , X , Y és Z jelentése a fentiekben meghatározott, ha erre vonatkozólag külön megjegyzést nem teszünk; egyéb jelölések jelentése az első definíciójuk szerinti.

A kiinduló anyagként használt (II) általános képletű 3-amino-1,2-benzizoxazol-származékok különböző, önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például az 1. reakcióvázlat szerint alkalmazhatjuk a Shutske és Kapples által közölt eljárást [J. Heterocyclic Chem. **26**, 1293 (1989)].

A (IIIa) képletű 3-amino-1,2-benzizotiazol ismert. E vegyület különféle, ismert eljárásokkal szintetizálható (lásd például: Böshagen: 3 692 795 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírást; Fleig és munkatársai: 4 140 692 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírást; valamint az

1 249 459 számú nagy-britanniai szabadalmi leírást). A különböző W szubsztituenseket (amelyek jelentése a fentebb meghatározott) a 3-amino-1,2-benzizotiazol benzolgyűrűjére különböző szintetikus, önmagukban ismert módszerekkel vezethetjük be, és így juthatunk a (IIIb) általános képletű vegyületekhez, amelyeket a találmány szerinti eljárás kiinduló anyagaiként alkalmazhatunk.

"A" lépés:

Egy fentebb leírt szintetikus úton előállított (II') [(II), (IIIa) vagy (IIIb)] általános képletű vegyületet a 2. reakcióvázlat szerint valamely szubsztituált klór-piridin hidrokloriddal reagáltatva (IV) általános képletű vegyülethez jutunk [a (II) képletben $X = O$; a (IIIa) képletben $W = H$ és $X = S$; a (IIIb) képletben $X = S$].

E reakciót általában valamilyen étertípusú oldószerben, például bisz(2-metoxi-etil)-éterben, dietil-éterben, dimetoxi-etánban, dioxánban, tetrahidrofuránban, vagy valamilyen poláris aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, N-metil-2-pirrolidonban, hexametil-foszfor-amidban vagy dimetil-szulfoxidban, vagy valamilyen protikus oldószerben, így etanolban vagy izopropanolban körülbelül 20 °C és 150 °C közötti hőmérséklettartományban hajtjuk végre.

"B" lépés:

Az így kapott (IV) általános képletű vegyületet a 3. reakcióvázlat szerint $Cl-CO-OR_8$ általános képletű (rövid szénláncú alkil)-klór-formiáttal - ahol R_8 rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - reagáltatjuk, és így egy (V) általános

nos képletű vegyületet kapunk. E reakciót általában megfelelő oldószerben, például diklór-metánban alkalmas bázis, például nátrium-hidrogén-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében, körülbelül 20-60 °C hőmérsékleten végezzük.

"C" lépés:

A 4. reakcióvázlat szerint egy (IV) általános képletű vegyületet reagáltatunk R_9 -Hal általános képletű halogén-származékkal - amelyben R_9 rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent - körülbelül -10 °C és 80 °C, előnyösen 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, és így egy (V) általános képletű vegyületet kapunk. E reakciót általában megfelelő oldószerben - így például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, étertípusú oldószerekben vagy valamilyen aromás szénhidrogénben - alkalmas bázis, így nátrium- vagy kálium-hidrid vagy kálium-terc-butanolát jelenlétében hajtjuk végre.

Az 5. reakcióvázlat szerint egy (IV) általános képletű vegyületet N-(Hal-Alk)-(ftálamid) vegyülettel reagáltatunk, ahol Alk jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport, és Hal klór- vagy brómatomot jelent. E reakciót a szokásos, ismert módon hajtjuk végre, s így egy (VI) általános képletű vegyülethez jutunk, melyet szokásos, ismert eljárás útján hidrazinnal vagy metil-aminnal reagáltatva egy (VII) általános képletű vegyületet nyerünk.

A 6. reakcióvázlat szerint egy (IV) általános képletű vegyületet egy rövid szénláncú alkán dihalogénszármazékával szokásos, ismert módon reagáltatva (VIII) általános képletű

vegyülethez jutunk, ahol Hal-Alk-Hal és Hal-Alk- jelentése a fentiekben meghatározott. Az így kapott (VIII) általános képletű vegyületet általánosan ismert eljárás útján $R'NH_2$ általános képletű aminnal reagáltatjuk - ahol R' hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - és így egy (IX) általános képletű vegyületet alakítunk ki.

"D" lépés:

A 7. reakcióvázlatban bemutatott módon egy (IV) általános képletű vegyületet általánosan ismert módon (i) általános képletű savhalogeniddel reagáltatunk, ahol R_{10} rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, és így egy (X) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha R_{10} hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, akkor úgy járunk el, hogy általánosan ismert módon az (i) általános képletű savhalogenid helyett $R_{10}-CO-CO-R_{10}$ általános képletű savanhidridet alkalmazunk.

A 8. reakcióvázlat szerint egy (IV) általános képletű vegyületet (j) általános képletű vegyülettel - ahol R'' terciert butil- vagy benzilcsoportot jelent - ismert módon reagáltatva (XI) általános képletű vegyülethez jutunk, s ez utóbbit hidrolizáljuk, vagy ismert módon katalitikus hidrogenolízisnek vetjük alá, és így egy (XII) általános képletű vegyületet kapunk.

A 9. reakcióvázlat szerint úgy is eljárhatunk, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű karbonsavval diciklohexil-karbodiimid jelenlétében reagáltatunk, és az így kapott (XI) általános képletű vegyületet a fentebb leírtak szerint alakítjuk (XII) általános

képletű vegyületté.

"E" lépés:

Egy "D" lépésben kapott (Xa) általános képletű vegyületet a 10. reakcióvázlat szerint általánosan ismert módon lítium-[tetrahydrido-aluminát]-tal vagy más alkalmas redukálószerrel reagáltatva (XIV) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha a fentebb ismertetett szintetikus lépésekben olyan vegyületet kívánunk előállítani, amelyben Z jelentése NH_2 csoport, akkor úgy járunk el, hogy azt a megfelelő vegyületet, amelyben Z NO_2 csoportot jelent, ismert módon alkalmas redukálószerrel - például sósav jelenlétében cinkkel, vagy megfelelő nemesfémkatalizátor, például palládium vagy platina jelenlétében - hidrogénnel redukáljuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek depresszió elleni hatóanyagokként alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek depresszió elleni alkalmazási lehetőségét a vegyületek monoamin-oxidáz enzimre kifejtett gátló hatásával igazoltuk. Ennek az enzimnek a gátlása a biogén aminok agyi koncentrációjának a növekedéséhez vezet, s ez jelzi a depresszió elleni alkalmazás lehetőségét.

Az "A" típusú és "B" típusú monoamin-oxidáz aktivitásának gátlása patkányagy-szinaptoszómákon

E vizsgálat célja a monoamin-oxidáz (MAO) enzim kétféle típusára gyakorolt szelektív gátlás meghatározása.

Bevezetés

Aminok metabolizmus útján végbemenő dezaminálását több,

mint száz éve ismerjük; ujabban azonban Johnston ["Néhány megfigyelés egy agyi monoamin-oxidáz enzim új gátlóanyagán" (angolul): Biochem. Pharmacol. 17, 1285-1297 (1968)] ismertette a monoamin-oxidáz két formáját, melyeket "A", illetve "B" típusú MAO-enzimnek nevezünk. A két típus létezését különböző szubsztrátumokkal szemben mutatott különböző gátló hatásuk specificitásával igazolták. A szerotonin (5HT) és a noradrenalin (NE) a MAO-A enzim szubsztrátumai; a β -fenil-etil-amin (PEA) és a benzil-amin a MAO-B típusú enzim szubsztrátumai; a dopamin (DA), valamint a tiramin mindkét típusú enzim szubsztrátumai. A clorgyline szelektíven gátolja a MAO-A enzimet; a deprenyl és a pargyline szelektíven gátolja a MAO-B enzimet; míg a tranylcypromine és az iproniazid mindkét enzimmal szemben nem-szelektív gátló hatást fejt ki [C. J. Fowler és S.B. Ross: "A monoamin-oxidáz A és B enzimek szelektív gátlói: biokémiai, farmakológiai és klinikai sajátosságai" (angolul): Med. Res. Rev. 4, 323-328 (1984)]. Felismerték, hogy a MAO-gátló anyagok depresszió elleni hatással rendelkeznek.

Jóllehet különféle módszerek állnak rendelkezésre a MAO aktivitásának a mérésére, az alább közölt módszer szerint a [^3H]-5HT vagy a [^{14}C]- β -fenil-etil-amin radioaktívan jelzett, dezaminált metabolitjait extraháljuk. Ez az eljárás lehetővé teszi a MAO-A és a MAO-B aktivitásának mérését együttesen (egyidőben) vagy külön-külön [M. V. Kindt és munkatársai: "A monoamin-oxidáz A (MAO-A) szerepe az MPTP anyaghoz hasonló 2'-Me-MPTP biológiai aktiválásában és nigrostriatális dopaminerg neurotoxicitásban" (angolul):

Eur. J. Pharmacol. **46**, 313-318 (1988)].

A. Eljárás

Reagensek

1. 0,5 mólos, 7,4 pH-értékű foszfát-pufferoldat: 134,4 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -t desztillált vízzel 1 liter térfogatra oldunk [(A) oldat]; 17,3 g Na_2HPO_4 -et desztillált vízzel 250 ml térfogatra oldunk [(B) oldat]; az (A) oldat pH-értékét a (B) oldat szükséges mennyiségének lassú, fokozatos adagolásával 7,4-re állítjuk, majd az így kapott oldatot desztillált vízzel 1:10 arányban hígítjuk, és így 7,4 pH-értékű, 0,05 mólos foszfát-pufferoldatot kapunk.
2. 0,25 mólos, foszfáttal pufferolt szacharózoldat: 21,4 g szacharózt 0,05 mólos foszfát-pufferoldattal 250 ml térfogatra oldunk.
3. MAO-A szubsztrátum készítése:
 - a) szerotonin-kreatinin-szulfátból (5HT) (beszerezhető a Sigma Chemical Company cégtől) 5 millimólos törzsoldatot készítünk 0,01 N sósavoldattal. Az így kapott oldatot használjuk a [^3H]-5HT specifikus aktivitásának a hígítására.
 - b) A [^3H]-5-hidroxi-triptamin-kreatinin-szulfátot (specifikus aktivitása 20-30 Ci/mmol) a New England Nuclear intézménytől szereztük be.
 - c) 2 ml 5 millimólos 5HT oldathoz 12 μ [^3H]-5HT oldatot adunk. (E mérésben az amin végkoncentrációja 200 μM , lásd alább.)
4. MAO-B szubsztrátum készítése:

- a) β -Fenil-etil-aminból (PEA) (beszerezhető a Sigma Chemical Company cégtől) 5 millimólos törzsoldatot készítünk 0,01 N sósavoldattal. Az így kapott oldatot alkalmazzuk a [^{14}C]-PEA specifikus aktivitásának a hígítására.
 - b) A β -[etil-1- ^{14}C]-fenil-etil-amin hidrokloridot (fajlagos aktivitása 40-50 mCi/mmol) a New England Nuclear intézménytől szereztük be.
 - c) 2 ml 5 millimólos PEA oldathoz 12 μl [^{14}C]-PEA oldatot adunk. (E mérés során az amin végkoncentrációja 200 μM , lásd alább.)
5. A kétféle típusú MAO enzim egyidejű mérésének céljából egyenlő mennyiségű MAO-A szubsztrátumot (5HT) és MAO-B szubsztrátumot (PEA) összekeverünk, azaz 2,5 mM 5HT és 2,5 mM PEA koncentrációjú oldatelegyet készítünk. Ennek az oldatnak 40 μl térfogata a mérés során 200 μM végkoncentrációban tartalmazza mindegyik amint. Ha csak az egyik típusú MAO enzimet teszteljük, akkor az egyedi 5 mM koncentrációjú törzsoldatot 1:1 arányban desztillált vízzel hígítjuk, és a hígított oldatból 40 μl -t adunk az inkubáló keverékhez; tehát így is 200 μM végkoncentrációban van jelen az amin.

B. Szövetkészítmény

150-250 g testtömegű hím Wistar-patkányokat leöltünk, és agyukat gyorsan kivettük. A kisagytól megfosztott teljes agyvelőt 30-szoros térfogatú jéghideg, foszfáttal pufferolt 0,25 mólus szacharózoldatban Potter-

Elvejhem-féle homogenizáló készülékben homogenizáltuk. Az így kapott homogenátumot 1000 g gyorsulással 10 percig centrifugáltuk, a felülúszót (S_1) dekantáltuk, és 18 000 g gyorsulással 20 percig ismét centrifugáltuk. Az így kapott pelletet (P_2) ismételten szuszpendáltuk friss, 0,25 mólos szacharózoldatban, s így kaptuk a szövetből származó mitochondriális MAO enzimet.

C. Mérés

Felhasznált anyagok:

- | | |
|-------------|--|
| 10 μ l | 0,5 mólos, 7,4 pH-értékű foszfát-pufferoldat, |
| 50 μ l | víz vagy a hatóanyagot megfelelő koncentrációban tartalmazó oldat és |
| 400 μ l | szövetszuszpénzió. |

A kémcsöveket 15 percig 37 °C hőmérsékleten előinkubáljuk, majd a mérést úgy indítjuk, hogy 40 μ l kombinált szubsztrátumot ($[^3\text{H}]\text{-5HT}$ és $[^{14}\text{C}]\text{-PEA}$) adunk hozzá 15 másodperces intervallumokban. A kémcsöveket 30 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk, majd a reakciót 0,3 ml 2 N sósavoldat hozzáadásával leállítjuk. A szövet vakértékét úgy határozzuk meg, hogy a savat a radioaktív szubsztrátum előtt adjuk hozzá. A reakció oxidációs termékeit etil-acetát és toluol 1:1 arányú elegyével extraháljuk; ebből az elegyből mindegyik kémcsőbe 5 ml-t mérünk be. Az így kapott elegyet 15 másodpercen át átfordításokkal rázzuk, így a dezaminált metabolitokat szerves fázisba visszük át, s az utóbbit a vizes fázistól elkülönítjük. Ezután a kémcsöveket acetone és szárazjég elegyével hűtve a vizes réteget megfagyasztjuk. E réteg megfagyása után a felül elhelyezkedő szerves fázist

szcintillációs fiolába öntjük. Hozzáadunk 10 ml liquiscint reagenst, és a mintákat radioaktív számlálással vizsgáljuk: a ^{14}C -t az egyik csatornán, a ^3H -t a másik csatornán mérjük, az ablak megfelelő elhelyezése mellett. Az IC_{50} értékeket log-probit elemzés segítségével határozzuk meg.

Néhány találmány szerinti vegyület monoamin-oxidáz-gátló hatásának mérési eredményeit az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

A vegyület	Gátló koncentráció - IC_{50} (μM)	
	MAO-A	MAO-B
3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol	0,64	3,9
6-Klór-3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol maleát	2,8	51
Összehasonlító vegyületek:		
Deprenyl	0,14	0,016
Tranlylcypromine	0,19	0,12

A jelen találmány szerinti vegyületek depresszió elleni hatását a tetrabenazinnal egereken kiváltott ptózis megelőzésének kiértékelésével is vizsgáltuk. A vizsgálati módszert és a kapott eredményeket az alábbiakban közöljük.

Tetrabenazinnal egereken előidézett ptózisra kifejtett megelőző hatás

A tetrabenazin (TBZ) egereken - a rezerpinhez hasonlóan - viselkedésbeli depressziót és ehhez társuló ptózist vált ki. Ismeretes, hogy antidepresszív vegyületek - mind a

MAO-bénítók, mind a triciklusos, depresszió elleni hatóanyagok - e hatásokat megelőzik vagy antagonizálják, és antagonist hatásuk mértéke klinikai hatásosságukkal korrelációban van. Ezért az egereken TBZ-nal előidézett ptózist a várható depresszió elleni hatás előzetes szűrővizsgálatára alkalmazzák. A találmány szerinti vegyületeket az alábbi módon vizsgáltuk.

20-30 g testtömegű hím egereket (csoportonként 5 állatot) alkalmaztunk. A találmány szerinti vegyületeket megfelelő nedvesítőszer jelenlétében desztillált vízben oldjuk vagy szuszpendáljuk, és 10 ml/testtömeg-kg térfogatban adagoljuk. A TBZ oldatot a bázis metánszulfonát-sójából készítjük úgy, hogy az oldat a hatóanyagot bázisra számítva 60 mg/kg koncentrációban tartalmazza. Az adagolást intraperitoneális (i.p.) befecskendezéssel végezzük.

Az előkezelés idejét az adagolástól a megfigyelésig számítjuk. Ha tehát 30-perces előkezelést alkalmazunk, akkor a hatóanyagot és a TBZ-oldatot egyszerre adagoljuk. A kontrollcsoportnak a hatóanyaggal kezelt csoporttal azonos intervallumokban oldószert és TBZ-t adagolunk. Az első szűrővizsgálat során a hatóanyagot intraperitoneálisan adagoljuk, és 5 állatból álló csoportokat alkalmazunk. Egy dózistartomány vizsgálatára csoportonként 8 állatot kezelünk.

A TBZ adagolása után 30 perccel az állatokat egyenként műanyagketrecekbe (25x20x15 cm) helyezzük "fehér zaj" jelenlétében, és behelyezésük után 1 perccel az állatok ptózisát a következő skála szerint pontozzuk: zárt szemhéjak = 4; 3/4-részben zárt szemhéjak = 3; félig zárt szemhéjak = 2;

1/4 részben zárt szemhéjak = 1; mindkét szem nyitva = 0. Ennek alapján minden egyes csoportban az első szűrővizsgálat során a pontszám 0-tól 20-ig terjedhet, és a kapott pontszámot használjuk az adott vegyület hatásának jelzésére.

Valamennyi vizsgálat érvényességét a vivőanyaggal kezelt kontrollcsoport pontszáma dönti el. Ha a kontrollcsoport pontszáma 17-nél kevesebb, akkor az eredményeket semmisnek tekintjük, és a vizsgálatot megismételjük. A ptózis százalékban kifejezett gátlását az alábbi képlettel számítjuk ki:

$$100 \times \frac{(\text{Kontrollcsoport pontszáma} - \text{hatóanyaggal kezelt csoport pontszáma})}{\text{Kontrollcsoport pontszáma}}$$

Az ED₅₀ érték meghatározása céljából négy vagy öt dózist adagolunk a becsült érték behatárolására, és - az ED₅₀ meghatározásának pontossága céljából - a vivőanyaggal kezelt kontrollcsoportnak csak 27 és 32 közötti pontszámait fogadjuk el. Az ED₅₀ értékek, valamint a 95%-os megbízhatósági határok kiértékelésére lineáris regressziós analízist alkalmazunk.

A 2. táblázatban mutatjuk be a találmány szerinti néhány vegyület adagolásával, valamint a technika állása szerint ismert desipramine-nal kapott eredményeinket.

2. táblázat

A vegyület	ED ₅₀ (mg/kg)
3-[(4-Piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol	13,5 (i.p.)
Ismert vegyület: desipramine	2,3 (p.o.)

A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét a betegeknek különböző módon adagolhatjuk, például: orális úton, kapszulák vagy tabletták alakjában; parenterálisan, steril oldatok vagy szuszpenziók alakjában; egyes esetekben intravénásan, steril oldatban. A szabad bázis alakjában levő végtermékek - jóllehet önmagukban is hatásosak - a kristályosítás könnyebb kivitelezése, valamint nagyobb stabilitás és oldékonyság céljából gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik alakjában is készítménnyé alakíthatók és adagolhatók.

Gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók előállítására alkalmasak például szervetlen savak, így a sósav, bróm-hidrogénsav, kénsav, salétromsav, foszforsav és perklórsav; valamint szerves savak, így a borkősav, citromsav, ecetsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav és oxálsav.

A találmány szerinti hatásos vegyületek orálisan adagolhatók például közömbös (inert) hígítószerrel vagy étkezési célra (bevételekre) alkalmas vivőanyaggal együtt, vagy zselatinkapszulákba tölthetők vagy tablettákká préselhetők. Terápiás célú, orális adagolás céljából a találmány szerinti

hatásos vegyületek töltőanyagokkal keverhetők, és - például - tablettákká, ostyákká, kapszulákká, elixírekké, szuszpenziókká, szirupokká, pilulákká és rágógumivá alakíthatók. E készítményeknek legalább 0,5% hatóanyagot kell tartalmazniuk, ez azonban az adott készítményformától függ, és célszerűen az adagolási egység tömegének körülbelül 4-70%-a lehet. E készítményekben a hatóanyag olyan mennyiségét alkalmazzuk, amellyel a célszerű adagolás biztosítható. A jelen találmány szerinti, előnyös készítményeket úgy állítjuk elő, hogy egy orális adagolási egység a hatásos vegyületet (hatóanyagot) 1,0-300 mg mennyiségben tartalmazza.

A tabletták, pilulák, kapszulák, pasztillák például a következő komponensekből állhatnak: valamilyen kötőanyag, így mikrokristályos cellulóz, tragakantamézga vagy zselatin; vivőanyag, így keményítő vagy laktóz; a készítmény szétesését elősegítő anyag, például alginsav, Primogel, kukoricakeményítő; kenőanyag, így magnézium-sztearát vagy Sterotex; csúsztatószer, például kolloid szilícium-dioxid; valamilyen édesítőszer, így szacharóz vagy szacharin; valamint ízesítőszer, így borsmenta, metil-szalicilát vagy narancsaróma. Ha az adagolási egység kapszula, akkor ez a fenti típusú anyagokon kívül folyékony vivőanyagot, például zsírszerű olajat tartalmazhat. Más adagolási egységformák további, különféle anyagokat tartalmazhatnak, amelyek az adagolási egység fizikai formáját módosítják: ilyenek például a bevonatok. A tabletták vagy a pilulák például cukorral, sellakkal vagy más, bélben oldódó bevonatokkal fedhetők. A szirupok a hatóanyagon kívül édesítőszerként szacharózt és bizonyos tartósító-

szereket, színezőanyagot, festékanyagot és ízesítőszeret tartalmazhatnak. A különböző készítmények előállításakor alkalmazott anyagoknak (segédanyagoknak) gyógyászati szempontból tisztáknak és az alkalmazott mennyiségekben toxicitásmenteseknek kell lenniük.

Parenterálisan végzett terápiás adagolás céljára a találmány szerinti hatóanyagokat oldatokká vagy szuszpenziókká alakíthatjuk. E készítmények legalább 0,1% hatóanyagot tartalmaznak, ez azonban a készítmény tömegére számítva 0,5% és körülbelül 30 tömeg% között változhat. A hatóanyagot e készítményekben olyan mennyiségekben alkalmazzuk, hogy megfelelő dózismennyiséget biztosítsunk. A találmány szerinti, előnyös készítményeket úgy állítjuk elő, hogy egy parenterális adagolási egység 0,5-100 mg hatásos vegyületet tartalmazzon.

Az oldatok és szuszpenziók még az alábbi komponenseket is tartalmazhatják: steril higítószer, például injekciós célra alkalmas vizet, konyhasóoldatot, hőstabil olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más, szintetikus oldószereket; antibakteriális hatóanyagokat, amilyen például a benzil-alkohol vagy a metil-parabenvegyületek; antioxidánsokat, például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfidot; kelátképző szereket, amilyen például az etiléndiamin-tetraecetsav; pufferanyagokat, amilyenek például az acetátok, citrátok vagy foszfátok; valamint az ozmózisnyomás beállítására alkalmas vegyületeket, például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményt egyszeri használatra alkalmas (eldobható) fecskendőbe vagy

üvegből vagy műanyagból készült, több dózist tartalmazó ampullákba zárhatjuk.

Figyelemre méltó találmány szerinti vegyületek például a következők:

3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol;

3-[(1-propil)-(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol;

6-klór-3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol; és

6-klór-3-[(4-piridil)-(propil)-amino]-1,2-benzizoxazol.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

3-[(4-Piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol előállítása

9,94 g (74,18 mmol) 3-amino-1,2-benzizoxazol [melyet G. M. Shutske és K. J. Knapples módszerével állítottunk elő: J. Heterocyclic Chem. **26**, 1293 (1989)], 22,27 g (197 mmol) 4-klór-piridin hidroklorid és 1-metil-2-pirrolidinon elegyét 3 órán át erélyes keverés közben 130 °C hőmérsékleten melegítjük, utána a reakcióelegyet lehűtjük, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és vízmentes magnézium-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot "flash" kromatográfiával floriszil-oszlopon tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot alkalmazunk. Az így kapott terméket dietil-éterrel alaposan eldolgova 4,04 g (26%) finom eloszlású, barna szilárd anyagot kapunk. Ennek 2,0 g tömegű mennyiségét forró metanolban oldjuk, csont-

szénnel (Dalco) kezeljük, és így a termék kikristályosodása után 1,38 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga kristályok alakjában, op.: 203 °C (bomlás közben).

Elemzés a $C_{12}H_9N_3O$ összegképlet alapján:

számított: C 68,24; H 4,29; N 19,89%;

talált: C 68,14; H 4,12; N 20,06%.

2. példa

3-[(1-Propil)-(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol maleát előállítása

0,48 g (11,99 mmol) pentánnal mosott nátrium-hidrid 10 ml dimetil-formamiddal (DMF) készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten 2,41 g (11,42 mmol) 3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol 20 ml DMF-dal készült oldatát csepegtetjük. Ezt követően a reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on keverjük, majd 1,09 ml (11,99 mmol) 1-bróm-propánt adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, további 50 mg nátrium-hidridet és 0,1 ml 1-bróm-propánt adunk hozzá, majd 30 percig 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyet víz és dietil-éter között megoszlatjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A szűrés után kapott sárga oldatot csontszénnel (Dalco) szintelenítjük, és floriszil-oszlopon etil-acetáttal együtt szűrjük a poláris szennyezések eltávolítása céljából. A megfelelő frakciók bepárlásával 750 mg terméket kapunk. A maleinsavas sót metanol és dieteil-éter elegyében készítjük, s így két generációban 912 mg hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op.: 145-146,5 °C.

Elemzés a $C_{15}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C 61,78; H 5,18; N 11,38%;

talált: C 61,68; H 5,07; N 11,36%.

3. példa

6-Klór-3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol maleát

előállítás

A) lépés

3-Amino-6-klór-1,2-benzizoxazol előállítás

30 g 4-klór-2-[[(izopropilidén)-amino]-oxi]-benzonitril 1:1 arányban etanolt és 5%-os sósavat tartalmazó 1 liter eleggyel 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Lehűlés után a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal bázisossá tesszük, és etil-acetáttal többször extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az így kapott, félszilárd terméket pentánnal alaposan eldörzsöljük, majd vákuumban 50 °C hőmérsékleten 3 órán át szárítjuk. Így 17,9 g hozammal kapjuk az A) lépés cím szerinti vegyületét. Elemzés céljára a termék egy mintáját etil-acetát és heptán elegyből átkristályosítjuk, op.: 130-130,5 °C.

Elemzés a $C_7H_5ClN_2O$ összegképlet alapján:

számított: C 49,87; H 2,99; N 16,62%;

talált: C 49,70; H 2,93; N 16,66%.

B) lépés:

6-Klór-3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol maleát

előállítás

5,0 g (29,67 mmol) 3-amino-6-klór-1,2-benzizoxazol 60 ml N-metil-2-pirrolidinonnal (NMP) készült oldatához 9,1 g 4-klór-piridin hidrokloridot adunk, majd a reakcióelegyet 90 percig erélyes keverés közben 130 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal közömbösítjük, és vizet adunk hozzá 600 ml össztérfogat eléréséig. Az így kapott sűrű, barna csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd levegőn szárítjuk. Az így nyert terméket 7 x 15 cm méretű szilikagéloszlopon gyorskromatográfiának vetjük alá. Eluálószerként előbb etil-acetátot, majd 10% metanolt tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk, és így 1,93 g NMP-nal szennyezett terméket kapunk. A maleinsavas sót metanolban állítjuk elő, és etanolból átkristályosítjuk. Így 1,17 g hozammal kapjuk a B) lépés, azaz a 3. példa cím szerinti vegyületét, amely a xilol forrásponthőmérsékletén igen jó vákuumban szárítva 203 °C-on olvad (bomlás közben).

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClN_3O_5$ összegképlet alapján:

számított: C 53,13; H 3,34; N 11,62%;

talált: C 53,02; H 3,14; N 11,44%.

4. példa

6-Klór-3-[(4-piridil)-(propil)-amino]-1,2-benzizoxazol maleát előállítás

380 mg (9,49 mmol) pentánnal mosott nátrium-hidrid 5 ml DMF-dal készült szuszpenziójához előbb 0,862 ml 1-bróm-propánt, majd utána 2,33 g (9,49 mmol) 6-klór-3-(4-piridil)-

amino-1,2-benzizoxazol 10 ml DMF-dal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 90 percig keverjük, majd további 0,3 ml 1-bróm-propánt adunk hozzá, és 30 percig 60°C-on melegítjük. Ekkor a reakcióelegyet lehűtjük, dietil-éter és víz között megoszlatjuk, és az így kapott keveréket szűrjük. Így a reakció főtermékét, a 6-klór-3-[(1-propil)-N-4(1H)-piridil]-1,2-benzizoxazolt kapjuk. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetátot alkalmazva 354 mg tiszta, olajszerű terméket kapunk. Ennek maleinsavas sóját metanolban képezzük, utána az oldatot bepároljuk. A maradékot metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, és az etanol forrásponthőmérsékletén igen jó vákuumban foszfor-pentoxid fölött megszárítjuk. Így pelyhes, fehér, szilárd formában 274 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 141-146,5 °C.

Elemzés a $C_{15}H_{14}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

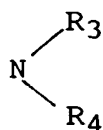
számított: C 56,51; H 4,49; N 10,41%;

talált: C 56,60; H 4,42; N 10,57%.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű, depresszió ellen hatásos vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, ahol

- R¹ jelentése hidrogénatom; rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinilcsoport; aril-(rövid szénláncú alkil)-, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport; hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-, amino-(rövid szénláncú alkil)-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-(rövid szénláncú alkil)-csoport; formilcsoport; (rövid szénláncú alkil)-karbonil-csoport; amino-(rövid szénláncú alkil)-karbonil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport; mono- vagy diaril-szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport; aril-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-csoport; aril-oxi-(rövid szénláncú alkil)-csoport; vagy -(rövid szénláncú alkilén)-(a) általános képletű csoport;
- X oxigén- vagy kénatomot jelent;
- W jelentése hidrogén- vagy halogénatom; hidroxil-, rövid szénláncú alkoxycsoport; aril-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport; nitro-, trifluor-metil-csoport; vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R₃ hidrogénatomot, rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot és R₄ rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent; vagy a (b) csoport



általános képletű egysége (c), (d), (e), (f),

(g) vagy (h) általános képletű csoportot is jelenthet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport; nitro- vagy aminocsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, ahol X jelentése oxigénatom.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, ahol R_1 hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot, W hidrogén- vagy halogénatomot és Z hidrogénatomot jelent.

4. Az 1. igénypont szerinti 3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

5. 3-[(1-Propil)-(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

6. 6-Klór-3-[(4-piridil)-amino]-1,2-benzizoxazol és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

7. 6-Klór-3-[(4-piridil)-(propil)-amino]-1,2-benzizoxazol és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

8. Depresszió elleni gyógyászati készítmény, **azzal jellemelve**, hogy egy, az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója depresszió ellen hatá-

sos mennyiségét a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, ví-
vő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános
képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható
savaddíciós sóik alkalmazása depresszió elleni hatású
gyógyszer előállítására.

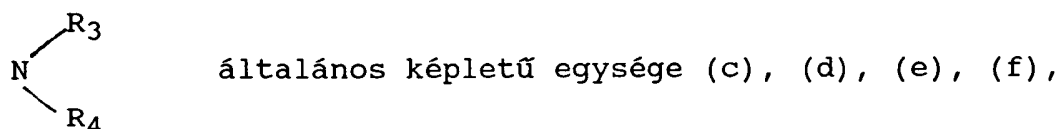
10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyó-
gyászati szempontból elfogadható sóik előállítására - ahol

R_1 jelentése hidrogénatom; rövid szénláncú alkil-, rövid
szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinilcsoport;
aril-(rövid szénláncú alkil)-, cikloalkil-(rövid
szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkoxi)-
(rövid szénláncú alkil)-csoport; hidroxil-(rövid szén-
láncú alkil)-, amino-(rövid szénláncú alkil)-, mono-
vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-(rövid szén-
láncú alkil)-csoport; formilcsoport; (rövid szénláncú
alkil)-karbonil-csoport; amino-(rövid szénláncú al-
kil)-karbonil-, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-
csoport; mono- vagy diaril-szubsztituált rövid szén-
láncú alkilcsoport; aril-karbonil-(rövid szénláncú
alkil)-csoport; aril-oxi-(rövid szénláncú alkil)-cso-
port; vagy -(rövid szénláncú alkilén)-(a) általános
képletű csoport;

X oxigén- vagy kénatomot jelent;

W jelentése hidrogén- vagy halogénatom; hidroxil-, rö-
vid szénláncú alkoxicssoport; aril-(rövid szénláncú
alkoxi)-csoport; nitro-, trifluor-metil-csoport; vagy
(b) általános képletű csoport, amelyben R_3 hidrogén-

atomot, rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot és R_4 rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent; vagy a (b) csoport



(g) vagy (h) általános képletű csoportot is jelenthet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; és

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport; nitro- vagy aminocsoport -,

azzal jellemezve, hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol W és X jelentése a fenti, R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban hidrogénatomtól eltérő, egy (II') általános képletű vegyületet - amelyben W és X jelentése a fenti - egy (XV) általános képletű vegyülettel - amelyben Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő - reagáltatunk; vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 jelentése (rövid szénláncú alkoxi)-karbonilcsoport, és Z jelentése a fenti, azonban az $-NH_2$ csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - ahol R_1 jelentése hidrogénatom, és Z jelentése a fenti, azonban az $-NH_2$ csoporttól eltérő - egy $Cl-CO-OR_8$ általános képletű vegyülettel - amelyben R_8 rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - reagáltatunk; vagy

- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 jelentése R_9 csoport - amelyben R_9 rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent - egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő, R_9Hal általános képletű vegyülettel - amelyben R_9 jelentése a fenti - reagáltatunk; vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 jelentése amino-(rövid szénláncú alkil)-csoport, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő - N-(Hal-Alk)-ftálimid származékkal reagáltatunk, ahol Alk rövid szénláncú alkilén-csoportot jelent, és Hal jelentése klór- vagy brómatom, és az így kapott (VI) általános képletű terméket - amelyben W, X, Z és Alk jelentése a fenti - hidrazinnal vagy metil-aminnal reagáltatjuk; vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 amino-(rövid szénláncú alkil)- vagy (rövid szénláncú alkil)-amino-(rövid szénláncú alkil)-csoport, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban $-NH_2$ csoporttól eltérő - Hal-Alk-Hal általános képletű dihalogénezett, rövid szénláncú alkánnal reagáltatva egy (VIII)

általános képletű vegyülethez jutunk - amelyben W, X, Alk és Hal jelentése a fenti, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő -, és ez utóbbit $\text{R}'\text{NH}_2$ általános képletű aminnal - amelyben R' hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - reagáltatjuk; vagy

- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 (rövid szénláncú alkil)-karbonil- vagy formilcsoportot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő - egy $\text{R}_{10}\text{-CO-Hal}$ általános képletű vegyülettel - amelyben R_{10} rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - vagy egy $\text{R}'_{10}\text{-CO-O-CO-R}'_{10}$ általános képletű vegyülettel - amelyben R'_{10} hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - reagáltatunk; vagy
- g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 amino-(rövid szénláncú alkil)-csoportot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 hidrogénatomot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő - egy (j) általános képletű vegyülettel - amelyben R'' jelentése tercier butil- vagy benzilcsoport, és Alk rövid szénláncú alkilcsoportot jelent - vagy egy (XIII) általános képletű vegyülettel - amelyben R'' és Alk jelentése a fenti - diciklohexil-karbodiimid jelenlétében reagáltatunk, és az így kapott (XI)

általános képletű vegyületet, ahol W, X, Alk és R" jelentése a fenti, míg Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő, hidrolizáljuk vagy katalitikus hidrogenolízisnek vetjük alá; vagy

- h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő, egy (I) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 formilcsoportot vagy (rövid szénláncú alkil)-karbonil-csoportot jelent, és Z jelentése a fenti, azonban -NH_2 csoporttól eltérő - redukálunk; és
- i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Z jelentése -NH_2 csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben Z nitrocsoportot jelent, megfelelő redukálószerrel vagy katalizátor jelenlétében hidrogénnel redukálunk.

11. Eljárás depresszió elleni gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy a 10. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciósója depresszió ellen hatásos mennyiségét a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS
INCORPORATED
helyett a meghatalmazott:

Büchel-Hugy-Bowesa
+ J. J. J. J.

Handwritten signatures and initials.

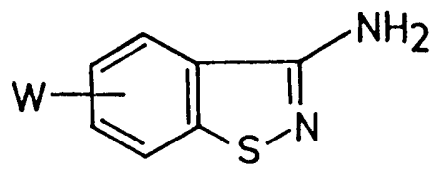
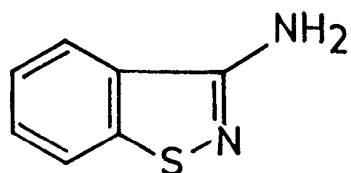
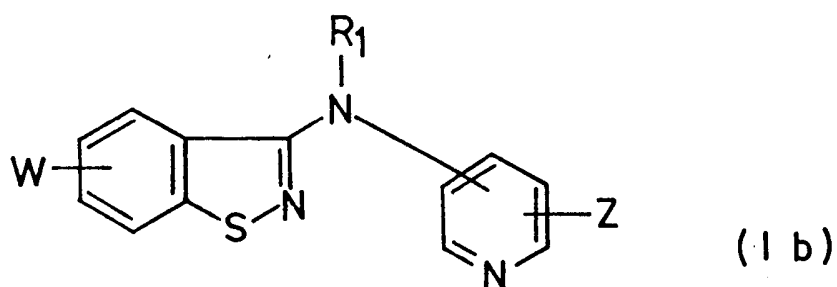
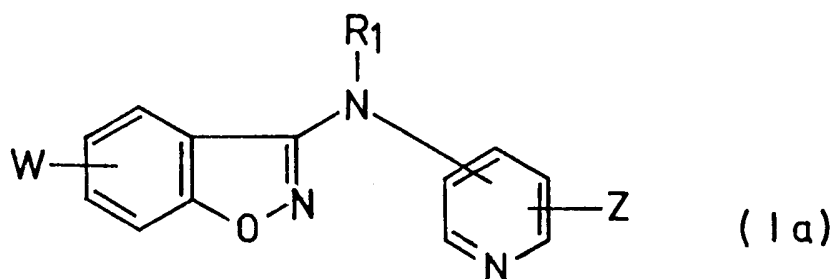
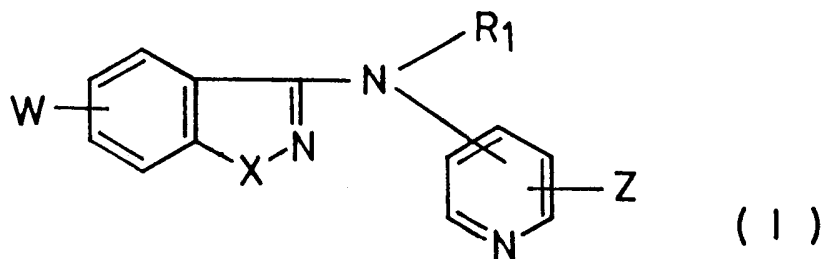
2979/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

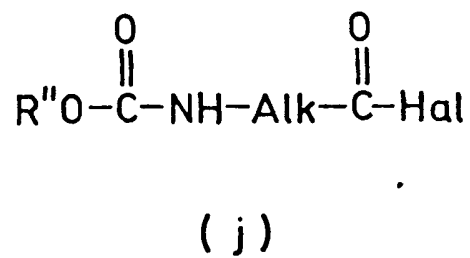
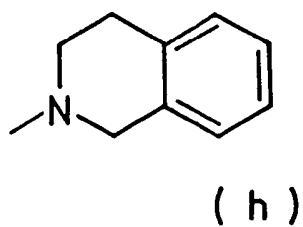
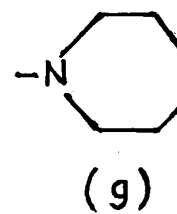
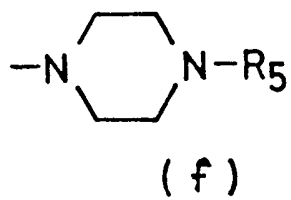
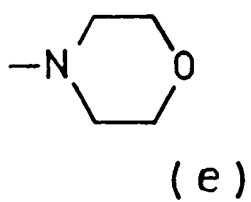
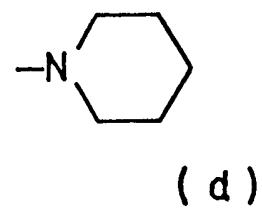
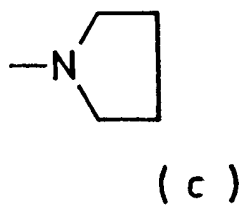
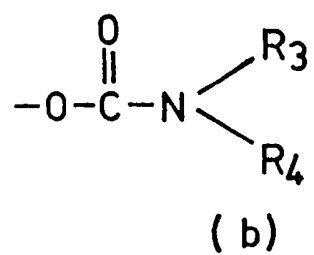
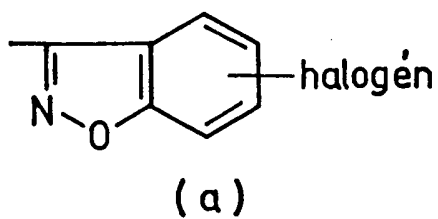
9280

68875

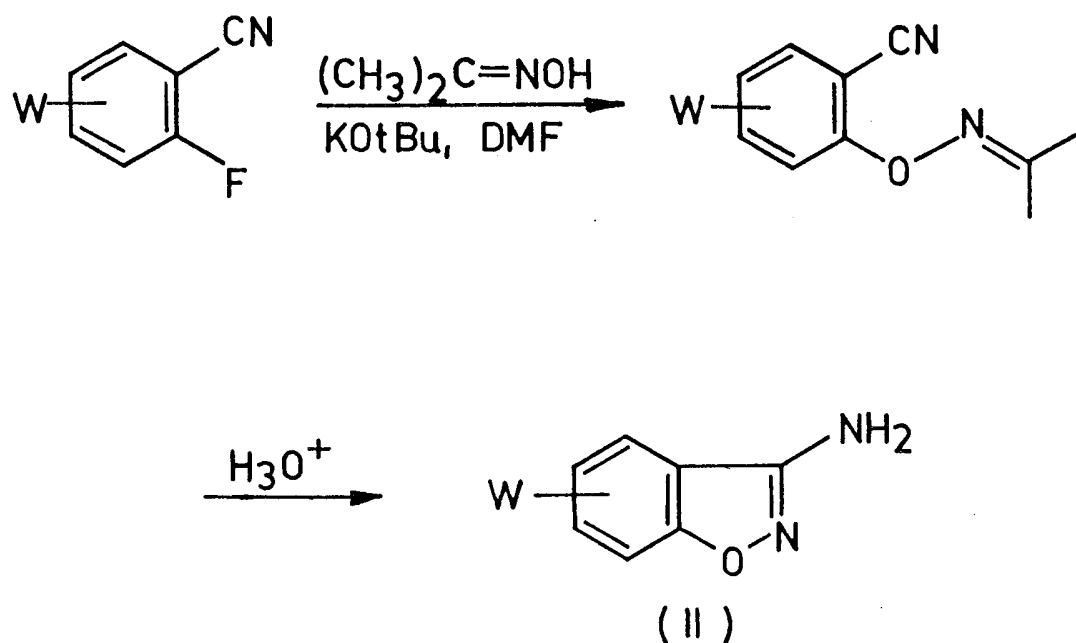
8/1



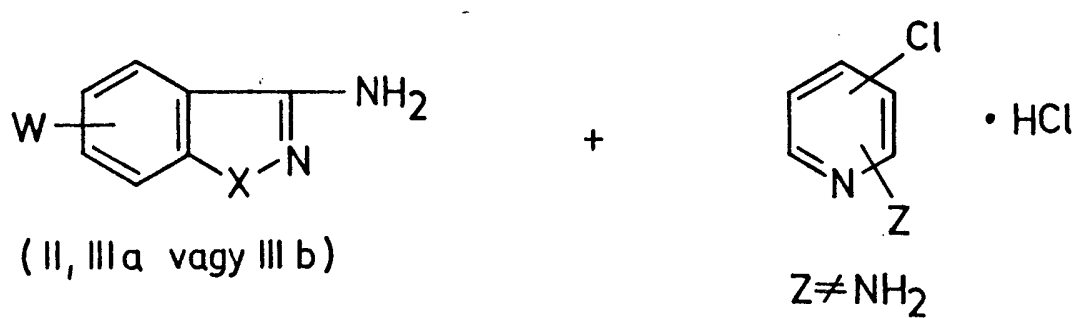
[Handwritten signature]

*Call*

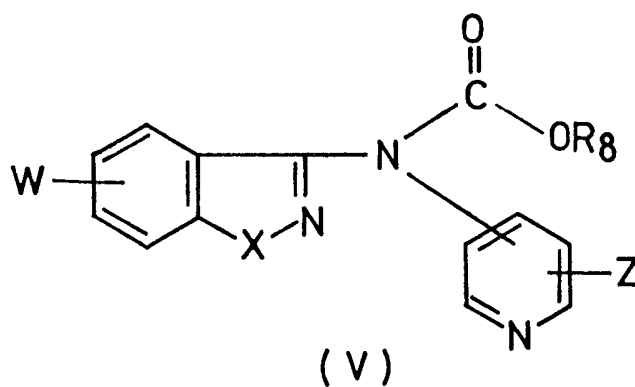
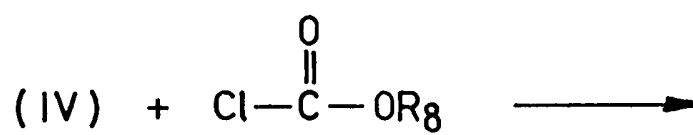
1. reakcióvázlat



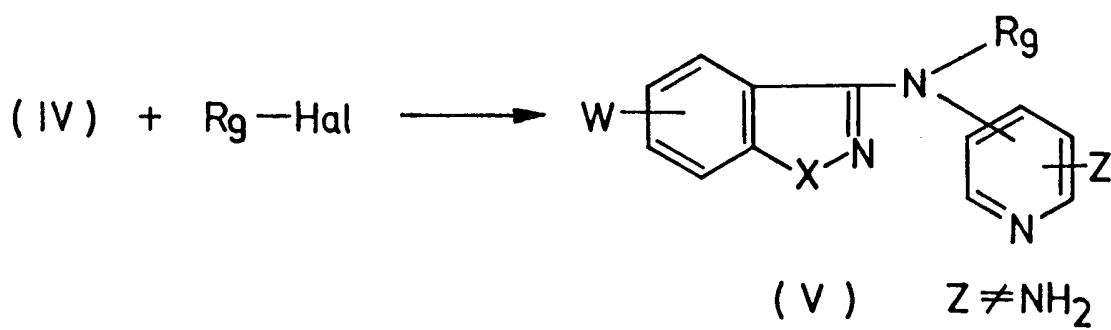
2. reakcióvázlat



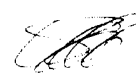
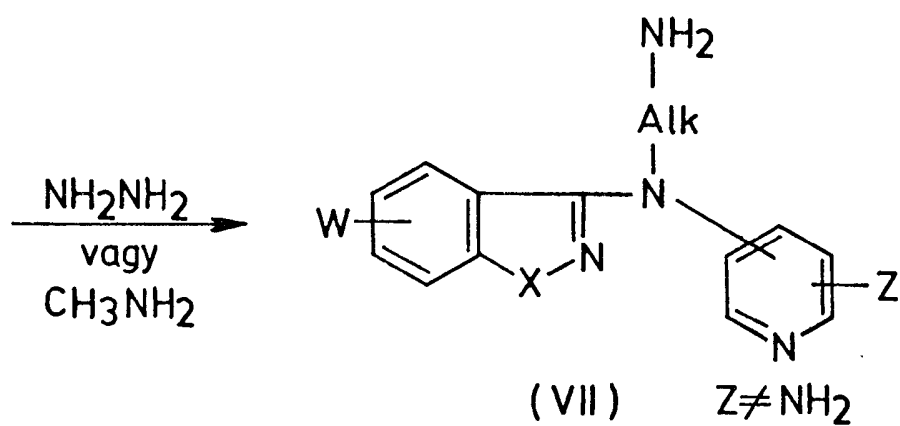
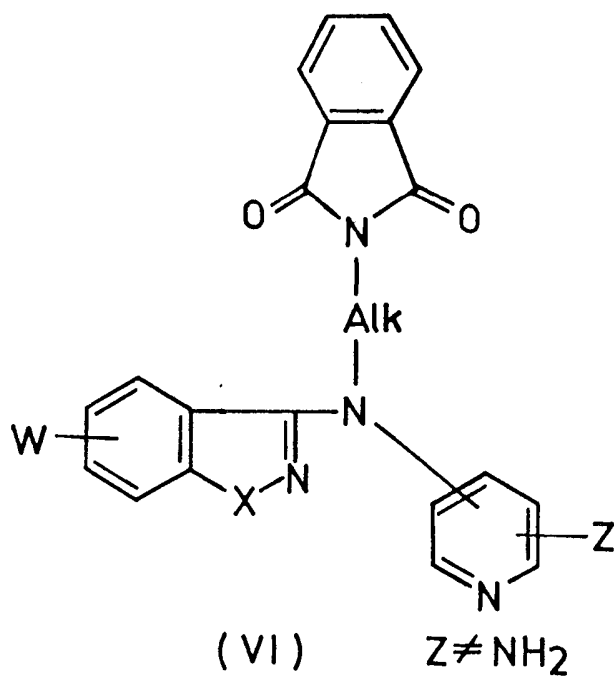
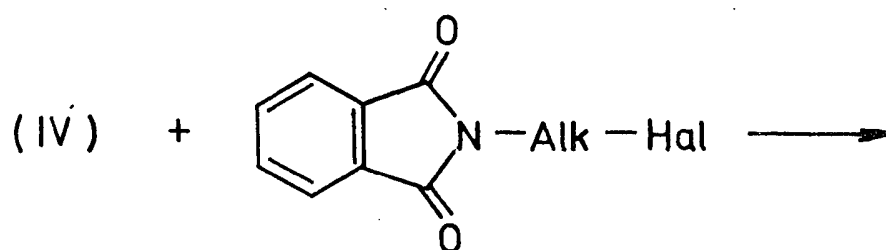
3. reakcióvázlat



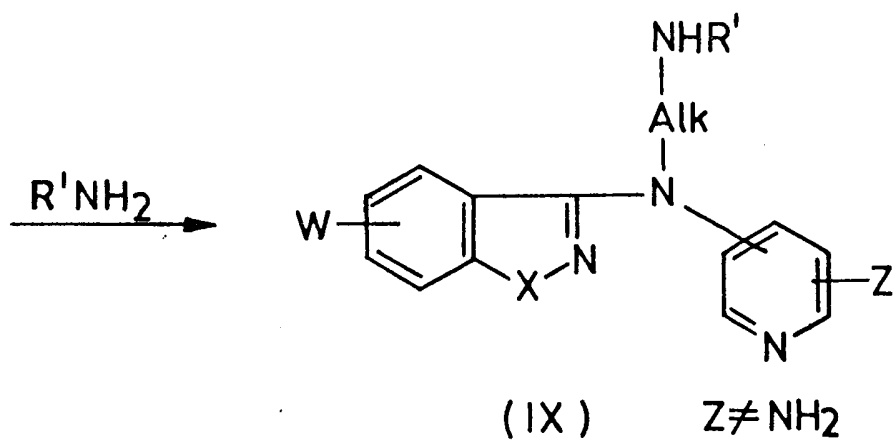
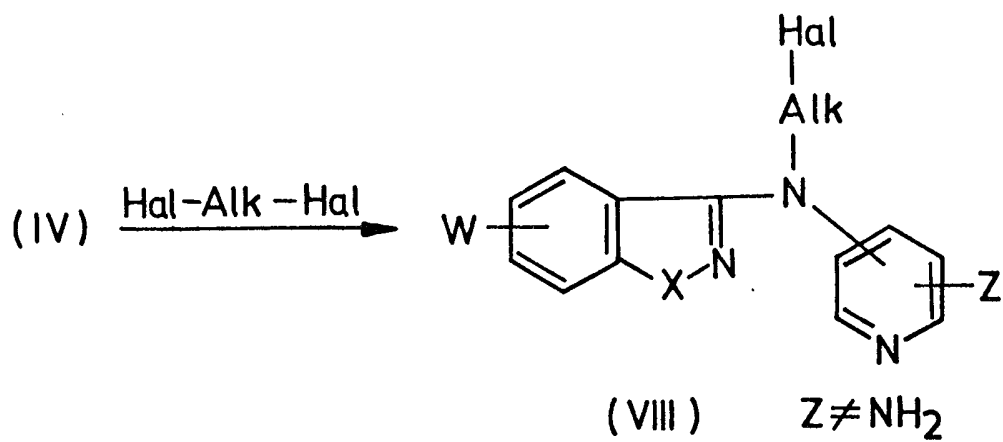
4. reakcióvázlat



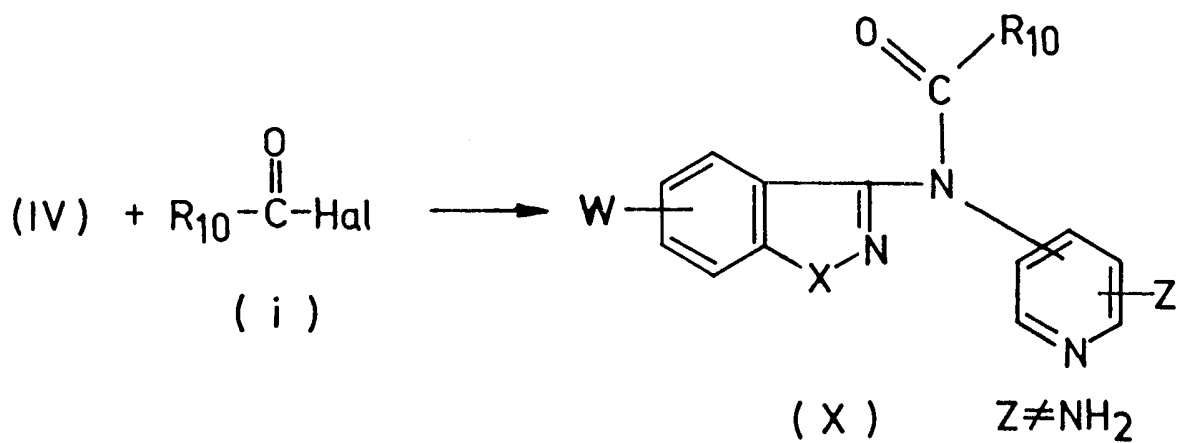
5. reakcióvázlat



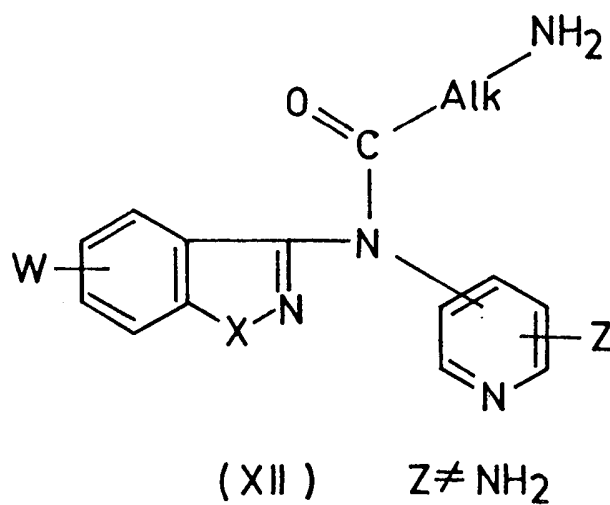
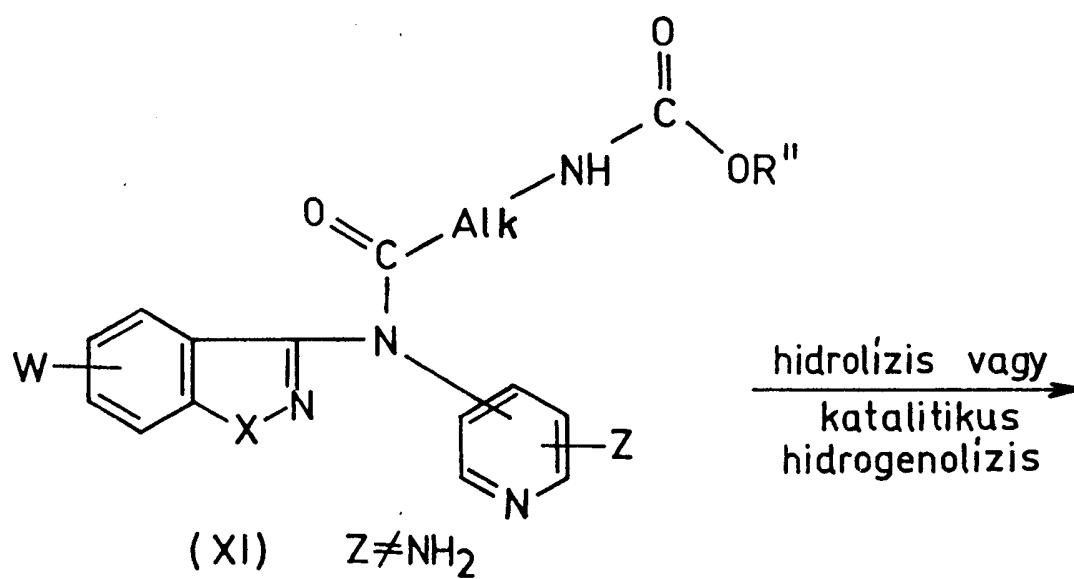
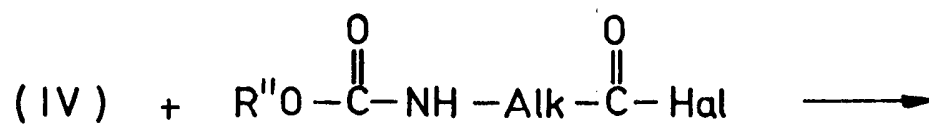
6. reakcióvázlat



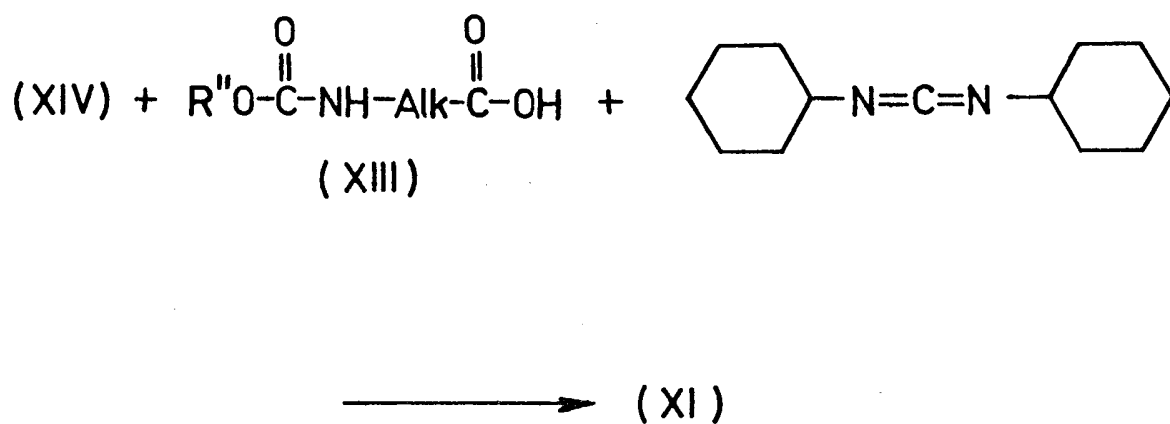
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

