

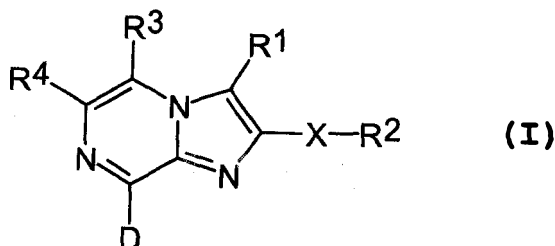
P0301801

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Imidazo[1,2-a]pirazinok neurológiai zavarok kezelésére

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol

- X oxigén- vagy kénatom, $-\text{CHR}^5-$, $-\text{NR}^5-$ vagy $-\text{S}(\text{O})_n$ általános képletű csoport;
- D adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;
- R^1 alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^{10}$ általános képletű csoport;
- R^2 adott esetben különböző csoportokkal szubsztituált alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- R^3 és R^4 hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, alkoxi-, halogénezett alkil- vagy halogénezett alkoxi-csoport, halogénatom vagy cianocsoport;
- R^5 hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- R^6 és R^7 hidrogénatom, alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-alkil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil- vagy heteroarilcsoport;
- R^8 , R^9 és R^{10} hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} alkil-, cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport — és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Gál Melinda

P0301801

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

1 0 7 5 9 8 8 / BE

Imidazo[1,2-a]pirazinok neurológiai zavarok kezelésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új imidazo[1,2-a]pirazin típusú új vegyületek, valamint ezek különböző neurológiai rendellenességek kezelésében CRF antagonistaként való alkalmazása képezi.

A kortikotropin kiválasztási tényező (corticotropin releasing factor; a továbbiakban CRF-ként jelöljük) 41 aminosavból álló peptid, amely az agyfüggelék mirigy (hypophysis) elülső lebenyéből történő proopiomelanocortin(POMC)-származék peptidek kiválasztásának elsődleges fiziológiás regulátora [J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 80, 4851 (1983); W. Vale et al., Science, 213, 1394 (1981)]. Az agyfüggelék mirigyben betöltött endokrin szerepén túl a CRF immunkémiai lokalizációjának vizsgálata kimutatta, hogy a hormon az agyfüggelék mirigyen kívül az egész központi idegrendszerben megtalálható, és az agyban egy neurotranszmitternek vagy neuromodulátornak megfelelő autonóm, elektrofiziológiai és viselkedési hatások széles spektrumát mutatja [W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983); G.F. Koob, Persp. Behav. Med., 2, 39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci., 5, 3189 (1985)]. Az is nyilvánvaló, hogy a CRF az immunrendszernek a fiziológiai, pszichológiai és immunológiai stresszorokra adott összegező (integráló) válaszaiban lényeges szerepet játszik [J.E. Blalock, Physiological Reviews, 69, 1 (1989); J.E. Morley, Life Sci., 41, 527 (1987)].

Klinikai adatok bizonyítják, hogy a CRF-nek szerepe van a pszichiátriai rendellenességekben és a neurológiai betegségekben, például ilyenek a depresszió, a szorongással összefüggő be-

tegségek és a táplálkozási rendellenességek. Feltételezik a CRF szerepét az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, a Huntington-kór, a progresszív szupranukleáris bénulás és az izomsorvadásos laterális szklerózis etiológiájában és patofiziológiájában, amely betegségeket a központi idegrendszerben lévő CRF neuronok hibás működése okozza [összefoglaló közlemény: E.B. De Souza, Hosp. Practice, 23, 59 (1988)].

Érzelmi rendellenességben vagy súlyos depresszióban gyógyszer-mentes egyénekben a CRF koncentrációja jelentősen megnő a gerincagyburki folyadékban (a liquorban) (cerebral spinal fluid; CSF) [C.B. Nemeroff et al., Science, 226, 1342 (1984); C.M. Banki et al., Am. J. Psychiatry, 144, 873 (1987); R.D. France et al., Biol. Psychiatry, 28, 86 (1988); M. Arato et al., Biol. Psychiatry, 25, 355 (1989)]. Továbbá, öngyilkosságot elkövetett áldozatok esetében a CRF receptorok sűrűsége jelentősen megnő a frontális cortexben, amely a CRF túlzott termelődésével függ össze [C.B. Nemeroff et al., Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)]. Ezenkívül, depressziós pácienseknél intravénásan beadott CRF hatására tompa adrenokortikotropin (ACTH) választ tapasztaltak [P.W. Gold et al., Am. J. Psychiatry, 141, 619 (1984); F. Holsboer et al., Psychoneuroendocrinology, 9, 147 (1984); P.W. Gold et al., New Eng. J. Med., 314, 1129 (1986)]. Patkányokban és nem-ember főemlősökben végzett preklinikai vizsgálatok is alátámasztották azt a feltételezést, hogy a CRF túlzott mértékű kiválasztása okozhatja az emberi depresszióban látható tüneteket [R.M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry, 46, 1047 (1989)]. Előzetes bizonyítékok szerint a triciklusos antide-

presszások megváltoztathatják a CRF szintet, ezáltal módosítani képesek az agyban a CRF receptorok számát [Grigoriades et al., *Neuropsychopharmacology*, 2, 53 (1989)].

Azt is feltételezik, hogy a CRF-nek a szorongással összefüggő rendellenességek etiológiájában is szerepe van. A CRF szorongásos tüneteket vált ki állatokban, és különböző viselkedési szorongásos modellben a benzodiazepin/nem-benzodiazepin típusú feszültség-oldó gyógyszerek és a CRF között kölcsönhatásokat (interakciókat) mutattak ki [D.R. Britton et al., *Life Sci.*, 31, 363 (1982); C.W. Berridge és A.J. Dunn, *Regul. Peptides*, 16, 83 (1986)]. A vélhetően CRF receptor antagonistá a-helikális juh-CRF (9-41) peptiddel végzett előzetes tanulmányok azt mutatták, hogy az antagonistá „szorongás-szerű” tüneteket eredményez, amelyek kvalitatíve a benzodiazepinek által kiváltott tünetekhez hasonlítanak [C.W. Berridge és A.J. Dunn, *Horm. Behav.*, 21, 393 (1987); *Brain Research Reviews*, 15, 71 (1990)].

A neurokémiai, endokrin és receptor-kötési vizsgálatok egyaránt kimutatták a CRF és a szorongás-oldó benzodiazepinek közötti kölcsönhatásokat, ami még inkább alátámasztotta azt a feltételezést, hogy a CRF-nek ezekben a rendellenességekben szerepe van. A klórdiazepoxid a CRF „szorongás”-okozó hatásait gyengítette mindkét konfliktus tesztben [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology*, 86, 70 (1985); K.T. Britton et al., *Psychopharmacology*, 94, 306 (1988)] és az akusztikus riasztó tesztben (acoustic startle test) [N.R. Swerdlow et al., *Psychopharmacology*, 88, 147 (1986)] is patkányokban. Az egyik benzodiazepin receptor antagonistá (Ro15-1788), amely a „tevé-

keny konfliktus tesztben" (operant conflict test) egyedül adva nem mutat viselkedést befolyásoló aktivitást, a CRF hatásait dózis-függő módon megfordítja, ugyanakkor az inverz benzodiazepin agonista (FG7142) fokozza a CRF hatásait [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology*, 94, 70 (1988)].

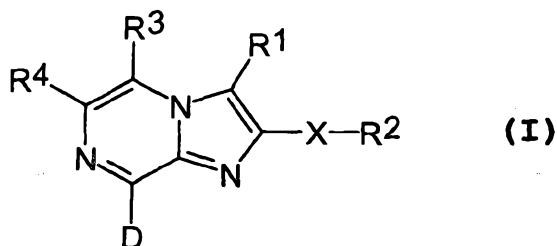
Feltételezik továbbá, hogy a CRF szerepet játszik immunológiai, szív-érrendszeri és a szívvel kapcsolatos betegségekben, például magas vérnyomásban, tachycardiában és vértolulással járó szívelégtelenségben, agyi katasztrófában, csontritkulásban, koraszülésben, pszichoszociális törpeségben, stressz által kiváltott lázban, fekélybetegségben, hasmenésben, operáció utáni bél-elzáródásban, valamint pszichopatológias zavarokkal és stresszel összefüggő vastagbél túlérzékenységben.

A hatásmechanizmust és azt hatáshelyet, ahogyan és ahol a szorongás-oldók (anxiolitikumok) és az antidepresszánsok kifejtik terápiás hatásukat, még tisztázni szükséges. Feltételezik azonban, hogy ezek a gyógyszerek az ezekben a betegségekben megfigyelt túlzott mértékű CRF kiválasztást visszaszorítják. Különösen érdekes, hogy egy CRF receptor antagonistával (a-helikális CRF 9-41 peptid) különböző viselkedési paradigmákban végzett előzetes vizsgálatok azt mutatták, hogy a CRF antagonista a benzodiazepinek hatásaihoz hasonló („szorongás-szerű” hatásokat mutat [összefoglaló közlemény: G.F. Koob és K.T. Britton, a „Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide”, szerkesztők: E.B. De Souza és C.B. Nemeroff, CRC Press, 221 (1990)]).

A következő publikációk mindegyike leír CRF antagonista ve-

gyületeket, azonban egyik sem tartalmaz a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületet: WO 95/10506, WO 99/51608, WO 97/35539, WO 99/01439, WO 97/44308, WO 97/35846, WO 98/03510, WO 99/11643, PCT/US 99/18707, WO 99/01454 és WO 00/01675.

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek képezik — amely képletben

X jelentése $-\text{CHR}^5-$ vagy $-\text{NR}^5-$ általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom, $-\text{S}(\text{O})_n-$ általános képletű csoport vagy egyes kötés; ahol

n értéke 0, 1 vagy 2;

D jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amelyek egy telítetlen szénatomon keresztül kapcsolódnak, és az illető aril- vagy heteroaril-csoport adott esetben egytől-ötig terjedő számú A^1-A^5 általános képletű csoporttal szubsztituált;

R^1 jelentése 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, illetve $-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^{10}$ általános képletű csoport;

R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben 1-3 hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált; vagy ha

X jelentése kémiai kötés; akkor

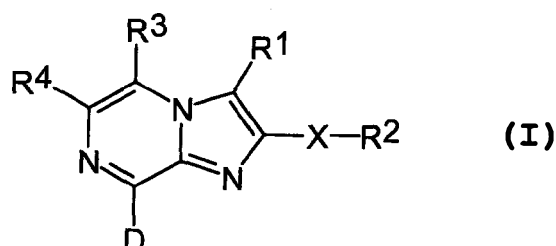
- R^2 jelentése adott esetben ciano-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport mindegyike adott esetben 1-3 hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált;
- R^3 és R^4 jelentését egymástól függetlenül a hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 3-5 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, ciano- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoport közül választjuk ki;
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R^8 és R^9 jelentése együtt $=CH_2$, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport; és
- R^{10} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány előnyös megvalósítását alább részletezzük.

Az illető vegyületek antagonizálják a CRF receptorokat, mivel ezekhez a receptorokhoz kötődnek, ennél fogva megakadályoz-

zák, hogy a CRF az antagonizált receptorhoz kötődhessen. Ezért a találmány szerinti vegyületek mint értékes terápiás ágensek alkalmazhatók a CRF túlzott mértékű termelésével jellemezhető kórképekben, és a találmány tárgyát képezik eljárások az olyan rendellenességekben, amelyekre a CRF túlzott termelődése jellemző, például a szorongással- és a depresszióval összefüggő rendellenességek, szenvedő alanyok kezelésére.

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek képezik, amelyek képletében a különböző szubsztituensek jelentése a következő:

R^1 jelentése 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, illetve $-NR^6R^7$ vagy $-C(R^8)(R^9)-O-R^{10}$ általános képletű csoport;

R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben 1-től 3-ig terjedő számú hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált; vagy ha

X jelentése kémiai kötés; akkor

R^2 jelentése adott esetben ciano-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport mindegyike adott esetben 1-től 3-ig

- terjedő számú hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált;
- R^3 és R^4 jelentését egymástól függetlenül a hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 3-5 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, ciano- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoport közül választjuk ki;
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R^8 és R^9 jelentése együtt $=CH_2$, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport; és
- R^{10} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.
- R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, amely fenil- vagy benzilcsoport mindegyike adott esetben az aril részen 1-től 3-ig terjedő számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halo-

- génezett 1-4 szénatomos alkoxi- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált;
- R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-16 szénatomos cikloalkil-alkil- vagy halogénezett 1-4 szénatomos alkil-csoport;
- X jelentése $-CHR^5-$ vagy $-NR^5-$ általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom, $-S(O)_n$ általános képletű csoport vagy egyes kötés; ahol
- n értéke 0, 1 vagy 2;
- D jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amelyek egy telítetlen szénatomon keresztül kapcsolódnak, és az illető aril-csoport adott esetben bármelyik rendelkezésre álló pozícióban 1-től 5-ig terjedő számú, és az illető heteroaril-csoport adott esetben 1-től 4-ig terjedő számú A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 csoporttal szubsztituált;
- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, $-OR^{12}$ általános képletű, merkaptó-, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{11}COR^{12}$ vagy $-NR^{11}CONR^{12}R^{14}$ általános képletű csoport; vagy
- A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy 1-től 4-ig terjedő számú 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, ciano-, dimetil-amino-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, trifluor-metoxi-, metánszulfonil- vagy acetilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Az „aril” meghatározás vagy 6 szénatomos benzol gyűrűt vagy egyéb aromás származékok kondenzált 6 szénatomos gyűrűit jelenti [lásd például: Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13. kiadás), szerkesztő: R.J. Lewis, J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]; az arilcsoportok közé tartozik, a találmány oltalmi körének korlátozása nélkül, a fenil-, naftil-, indanil- és az indenilcsoport. A „heteroaril” gyűrűk olyan aril gyűrűk, amelyekben egy vagy több, jellemzően 1-4 gyűrűs szénatomot a szénatomtól különböző atomok, például heteroatomok (jellemzően oxigén-, nitrogén- vagy kénatomok) helyettesítenek. A heteroaril csoportok közé tartoznak, a találmány oltalmi körének korlátozása nélkül, a piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, triazolil-, tetrazolil-, indazolil-, tienil-, izoxazolil-, 2,3-dibenzofuranil-, 2,3-dihidrobzeno-tienil-, 2,3-dibzeno-tienil-S-oxid-, indolinil-, benzoxazolin-2-on-il- és a (metilén-dioxi)-fenilcsoport. Az „alkil” kifejezés egyenes vagy elágazó konfigurációjú, meghatározott szénatom számú szénhidrogén láncot jelent. Az „alkenil” kifejezés egyenes vagy elágazó konfigurációjú, a lánc mentén bármelyik stabil pontban előforduló egy vagy több telítetlen szén-szén kötést tartalmazó szénhidrogén láncot jelent, például ilyenek a vinil-, propenil- és a hasonló csoportok. Az „alkinil” kifejezés egyenes vagy elágazó konfigurációjú, a lánc mentén bármelyik stabil pontban előforduló egy vagy több hármas szén-szén kötést tartalmazó szénhidrogén láncot jelent, például ilyenek a etinil-, propinil- és a hasonló csoportok. Az „alkoxi” kifejezés oxigén hídon keresztül kapcsolódó, meghatározott szénatom-számú alkilcsoportot jelent. A „cikloalkil” kifejezés telített gyűrűs csoportot jelent, ide tartoznak a mono-, bi- vagy a

policiklusos gyűrűrendszerek is, például ilyenek a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és így tovább csoportok. A „halo” vagy „halogén” kifejezésfluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent. A „halogénezett alkil” meghatározás egyaránt jelent olyan egyenes vagy elágazó alkilcsoportot, amelynek meghatározott számú szénatomja egy vagy több halogénatommal szubsztituált. A „halogénezett alkoxi” meghatározás legalább egy halogénatommal szubsztituált alkoxics csoportot jelent. A „szubsztituált” kifejezés azt jelenti, hogy a kijelölt atom egy vagy több hidrogénatomját a kiválasztott jelzett csoport helyettesíti, feltéve, hogy a helyettesítés a kijelölt atom normális vegyértékeinek számát nem lépi túl, és hogy a szubsztitúció stabil vegyületet eredményez. A „szubsztituálatlan” atom a vegyértékének megfelelő számú valamennyi hidrogénatomot hordozza. Ha a szubsztituens oxocsoport, ez az atomnak két hidrogénatomját helyettesíti. A szubsztituensek kombinációi és/vagy variációi akkor megengedettek, ha az ilyen kombinációk stabil vegyületekhez vezetnek. A „stabil vegyület” vagy a „stabil szerkezet” kifejezések olyan vegyületet jelentenek, amely kellően erős ahhoz, hogy a reakcióelegyből kellő fokú tisztaságban való kinyerését és egy hatékony terápiás ágenssé való formázását túlélje.

Előnyösen

R^1 jelentése $-C(R^8)(R^9)-O-R^{10}$ általános képletű csoport.

Előnyösebben, jelenleg

R^8 jelentése hidrogénatom;

R^9 jelentése etil- vagy propilcsoport; és

R^{10} jelentése etilcsoport.

Előnyösen

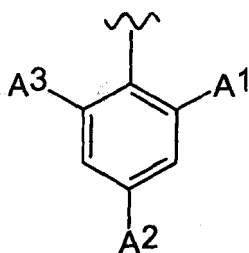
R^2 jelentése szubsztituálatlan 1-4 szénatomos alkilcsoport; de jelenleg előnyösebben

R^2 jelentése etilcsoport.

R^3 és R^4 jelentése előnyösen egyaránt hidrogénatom.

X jelentése előnyösen egyes kötés.

D jelentése előnyösen fenilcsoport; és előnyösebben egy



általános képletű fenilcsoport, amely képletben

A^1 , A^2 és A^3 jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom és halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens.

Még előnyösebben

A^1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom;

A^2 jelentése klóratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport; és

A^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Legelőnyösebben jelenleg

A^1 jelentése klóratom; és

A^3 jelentése hidrogénatom.

Az R^1 - R^{12} , X, D és A^1 - A^5 szubsztituensek mindegyike az ezen szubsztituensekre fentebb felsorolt csoport bármelyik tagja lehet. R^2 például az 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportba tartozó valamennyi csoporttagot, tehát például C1, C2, C3 és C4 alkil-, valamint C3, C4, C5, C6, C7 és C8

cikloalkilcsoportot jelentheti. Azonkívül egy szubsztituensnek mint csoportja specifikus tagjának kiválasztása nem korlátozza a többi szubsztituens megválasztását az összes rendelkezésre álló választási lehetőség közül.

R^1 jelentése előnyösen $-CR^8R^9R^{10}$ általános képletű csoport; és R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése előnyösen hidrogénatom, C1, C2, C3 vagy C4 alkilcsoport.

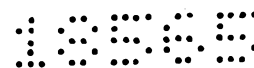
Ezenkívül ezen szubsztituensek mindegyike ennek az öt lehetőségnek egyike, a többi szubsztituens lényegétől függetlenül. Ezért az előnyös vegyületeknek legalább 125 csoportja létezik, amelyek mindegyikét az R^1 -ben az R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek különböző, de előnyös kombinációja jellemzi. A vegyületeknek ezt a csoportját alább az A és B táblázatokban soroljuk fel.

A táblázat

R^9	H	R^8 alkil			
		C1	C2	C3	C4
H	A1	A2	A3	A4	A5
C1 alkil	A6	A7	A8	A9	A10
C2 alkil	A11	A12	A13	A14	A15
C3 alkil	A16	A17	A18	A19	A20
C4 alkil	A21	A22	A23	A24	A25

B táblázat

$R^8 + R^9$	R^{10} alkil				
	H	C1	C2	C3	C4
X1	B1	B2	B3	B4	B5
X2	B6	B7	B8	B9	B10
X3	B11	B12	B13	B14	B15
X4	B16	B17	B18	B19	B20
X5	B21	B22	B23	B24	B25
X6	B26	B27	B28	B29	B30
X7	B31	B32	B33	B34	B35



X8	B36	B37	B38	B39	B40
X9	B41	B42	B43	B44	B45
X10	B46	B47	B48	B49	B50
X11	B51	B51	B53	B54	B55
X12	B56	B57	B58	B59	B60
X13	B61	B62	B63	B64	B65
X14	B66	B67	B68	B69	B70
X15	B71	B72	B73	B74	B75
X16	B76	B77	B78	B79	B80
X17	B81	B82	B83	B84	B85
X18	B86	B8	B88	B89	B90
X19	B91	B92	B93	B94	B95
X20	B96	B97	B98	B99	B100
X21	B101	B102	B103	B104	B105
X22	B106	B107	B108	B109	B110
X23	B111	B112	B113	B114	B115
X24	B116	B117	B118	B119	B120
X25	B121	B122	B123	B124	B125

Az A táblázat specifikálja az „R⁸” szubsztituens azonosságát a találmány szerinti előnyös vegyületekben, ezeket a felső sorban balról jobbra mint H, majd C1, C2, C3 és C4 alkil soroljuk fel. Az „R⁹” szubsztituens azonosságát az előnyös vegyületekre tekintettel a bal oldal mentén, felülről lefelé haladva mint H, majd C1, C2, C3 és C4 alkil ugyancsak megadjuk. A táblázat mind-egyik cellája egy előnyös vegyületben az R⁸ és R⁹ specifikus kombinációját adja meg. Mindegyik cellát magát egy alfanumerikus kombináció azonosítja, amely meghatározza a cella elhelyezkedését a táblázaton belül.

A B táblázat specifikálja az „R¹⁰” szubsztituens azonosságát a találmány szerinti előnyös vegyületekben, ezeket a felső sorban balról jobbra mint H, majd C1, C2, C3 és C4 alkil soroljuk fel. Ezenkívül az 1 táblázatban elrendezett R⁸/R⁹ kombinációkat a bal oldal mentén felülről lefelé az A táblázatban kapott cella számok szerint soroljuk fel (például „X¹” a vegyületek azon csoportját jelenti, amelyben R⁸ és R⁹ jelentése egyaránt hidrogén-

atom). Ennélfogva a B táblázat mindegyik cellája az R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek specifikus kombinációját adja meg (például „B¹” a vegyületeknek azt a csoportját jelenti, amelyben R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egyaránt hidrogénatom).

R^1 jelentése előnyösen C1, C2, C3 vagy C4 alkil (mindegyik szubsztituálatlan).

A következő C táblázatban ennek a B táblázatból származó mindegyik $R^8/R^9/R^{10}$ kombinációval való kombinációját tüntetjük fel.

C táblázat

$R^8/R^9/R^{10}$	R^1 ALKIL			
	C1	C2	C3	C4
B1	C1	C2	C3	C4
B2	C5	C6	C7	C8
B3	C9	C10	C11	C12
B4	C13	C14	C15	C16
B5	C17	C18	C19	C20
B6	C21	C22	C23	C24
B7	C25	C26	C27	C28
B8	C29	C30	C31	C32
B9	C33	C34	C35	C36
B10	C37	C38	C39	C40
B11	C41	C42	C43	C44
B12	C45	C46	C47	C48
B13	C49	C50	C51	C52
B14	C53	C54	C55	C56
B15	C57	C58	C59	C60
B16	C61	C62	C63	C64
B17	C65	C66	C67	C68
B18	C69	C70	C71	C72
B19	C73	C74	C75	C76
B20	C77	C78	C79	C80
B21	C81	C82	C83	C84
B22	C85	C86	C87	C88
B23	C89	C90	C91	C92
B24	C93	C94	C95	C96
B25	C97	C98	C99	C100

B26	C101	C102	C103	C104
B27	C105	C106	C107	C108
B28	C109	C110	C111	C112
B29	C113	C114	C115	C116
B30	C117	C118	C119	C120
B31	C121	C122	C123	C124
B32	C125	C126	C127	C128
B33	C129	C130	C131	C132
B33	C133	C134	C135	C136
B34	C137	C138	C139	C140
B35	C141	C142	C143	C144
B36	C145	C146	C147	C148
B37	C149	C150	C151	C152
B38	C153	C154	C155	C156
B39	C157	C158	C159	C160
B40	C161	C162	C163	C164
B41	C165	C166	C167	C168
B42	C169	C170	C171	C172
B43	C173	C174	C175	C176
B44	C177	C178	C179	C180
B45	C181	C182	C183	C184
B46	C185	C186	C187	C188
B47	C189	C190	C191	C192
B48	C193	C194	C195	C196
B49	C197	C198	C199	C200
B50	C201	C202	C203	C204
B51	C205	C206	C207	C208
B52	C209	C210	C211	C212
B53	C213	C214	C215	C216
B54	C217	C218	C2190	C220
B55	C221	C222	C223	C224
B56	C225	C226	C227	C228
B57	C229	C230	C231	C232
B58	C233	C234	C235	C236
B59	C237	C238	C239	C240
B60	C241	C242	C243	C244
B61	C245	C246	C2247	C248
B62	C249	C250	C251	C252
B63	C253	C254	C255	C256
B64	C257	C258	C259	C260
B65	C261	C262	C263	C264
B66	C265	C266	C267	C268

B67	C269	C270	C271	C272
B68	C273	C274	C275	C276
B69	C277	C278	C279	C280
B70	C281	C282	C283	C284
B71	C285	C286	C287	C288
B72	C289	C290	C291	C292
B73	C293	C294	C295	C296
B74	C297	C298	C299	C300
B75	C301	C302	C303	C304
B76	C305	C306	C307	C308
B77	C309	C310	C311	C312
B78	C313	C314	C315	C316
B79	C317	C318	C319	C320
B80	C321	C322	C323	C324
B81	C325	C326	C327	C328
B82	C329	C330	C331	C332
B83	C333	C334	C335	C336
B84	C337	C338	C339	C340
B85	C341	C342	C343	C344
B86	C345	C346	C347	C348
B87	C349	C350	C351	C352
B88	C353	C354	C355	C356
B89	C357	C358	C359	C360
B90	C361	C362	C363	C364
B91	C365	C366	C367	C368
B92	C369	C370	C371	C372
B93	C373	C374	C375	C376
B94	C377	C378	C379	C380
B95	C381	C383	C383	C384
B96	C385	C386	C387	C388
B97	C389	C390	C391	C392
B98	C393	C394	C395	C396
B99	C397	C398	C399	C400
B100	C401	C402	C403	C404
B101	C405	C406	C407	C408
B102	C409	C410	C411	C412
B103	C413	C414	C415	C416
B104	C417	C418	C419	C420
B105	C421	C422	C423	C424
B106	C425	C426	C427	C428
B107	C429	C430	C431	C432

B108	C433	C434	C435	C436
B109	C437	C438	C439	C440
B110	C441	C442	C443	C444
B111	C445	C446	C447	C448
B112	C449	C450	C451	C452
B113	C453	454	C455	C456
B114	C457	C458	C459	C460
B115	C461	C462	C463	C464
B116	C465	C466	C467	C468
B117	C469	C470	C471	C472
B118	C473	C474	C475	C476
B119	C477	C478	C479	C480
B120	C481	C482	C483	C484
B121	C485	C486	C487	C488
B122	C489	C490	C491	C492
B123	C493	C494	C495	C496
B124	C497	C498	C499	C500
B125	C501	C502	C503	C504

Amint ezt fentebb leírtuk

D jelentése előnyösen fenilcsoport, amely A^1 -gyel (jelentése itt előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport), A^2 -vel (jelentése előnyösen klóratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport) és A^3 -mal (jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport) szubsztituált.

A következő D és DD táblázatok a vegyületek olyan egyedi csoportjait tüntetik fel, amelyek ezeknek a csoportoknak mindegyik lehetséges kombinációját tartalmazzák. A D táblázat az A^1 és A^3 kombinációit sorolja fel (például a „D1” cella azt a vegyület csoportot jelenti, amelyben A^1 és A^3 jelentése egyaránt hidrogénatom). A DD táblázat az A^1/A^3 kombinációknak az A^2 különböző, jelenleg előnyös tagjaival való kombinációit sorolja fel (például a „DD1” cella a vegyületeknek azt a csoportját jelenti, amelyben A^2 jelentése klóratom és az A^1/A^3 kombináció a „D1” cellának megfelelő (azaz A^1 és A^3 jelentése egyaránt hidrogénatom).

D táblázat

A ¹	A ³	
	H	CH ₃
H	D1	D2
CH ₃	D3	D4

DD táblázat

A ¹ /A ³	A ²		
	C1	-OCH ₃	-OCHF ₂
D1	DD1	DD2	DD3
D2	DD4	DD5	DD6
D3	DD7	DD8	DD9
D4	DD10	DD11	DD12

Továbbá, amint fentebb leírtuk, a találmány szerint jelenleg előnyös vegyületek az R¹ és R² bármelyik előnyös tagjainak (amelyeket fentebb a C táblázatban a „C1-C500” jelzéssel adunk meg) a DD táblázatban felsorolt bármelyik specifikus A¹/A²/A³ kombinációval való kombinációját magukban foglalják. Ezek az R¹*R²/A¹*A²*A³ kombinációk, és ettől kezdve az egyes előnyös vegyületeket specifikusan az alábbi E táblázatban soroljuk fel. A táblázat felső sorában balról jobbra azoknak a vegyületeknek a csoportjait soroljuk fel, amelyek a D fenil gyűrű különböző specifikus egyedi A¹, A² és A³ szubsztituenseinek kombinációit tartalmazzák, amint ezt a DD táblázatban a megfelelő # cella azonosítja. A táblázat legbaloldalibb oszlopa tartalmazza azon vegyületek egyedi csoportjait, amelyek a különböző, specifikus, egyedi R¹ és R² szubsztituenseket tartalmazzák, amint ezt a C táblázat megfelelő # cellája azonosítja. Erre tekintettel, a C1 # cella (és ettől kezdve azok a vegyületek, amelyekben R¹ jelentése C1

alkilcsoport, R^2 jelentése $-CR^8R^9OCR^{10}$, és R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egyaránt hidrogénatom) az E táblázatban felsorolt következő egyedi vegyületeknek felel meg: E1, E501, E1001, E1501, E2001, E2501, E3001, E3501, E4001, E4501, E5001 és E5501, és a C táblázat többi cellája (C2-C500) hasonlóan megfelel az E táblázatban felsorolt egyedi vegyületeknek.

Továbbá a fentebb leírt és felsorolt vegyületek megfelelő, gyógyszerészetileg elfogadható sói, radioaktív atommal jelzett származékai, különböző sztereoizomerei és prodrug formái is a találmány tárgyát képezik. A találmány szerinti vegyületek „gyógyszerészetileg elfogadható sói” ugyancsak ide tartoznak. A „gyógyszerészetileg elfogadható” kifejezés azokra a vegyületekre, anyagokra, készítményekre és/vagy adagolási formákra vonatkozik, amelyek a megbízható orvosi megítélés keretein belül emberek és állatok szöveteivel való érintkezésre alkalmazhatók anélkül, hogy egy észszerű előny/kockázat arányon túl felesleges toxicitást, irritációt, allergiás választ vagy más problémát vagy komplikációt ne okozzanak.

A „gyógyszerészetileg elfogadható sók” kifejezés a találmány szerinti vegyületek azon származékaira vonatkozik, amikor az eredeti („szülő”) vegyületet savas vagy bázisos sóvá alakítva módosítjuk. A gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartoznak, az oltalmi kör korlátozása nélkül, a bázisos maradékok, például aminok ásványi vagy szerves savakkal alkotott sói, illetve a savas maradékok, például karbonsavak alkáli- vagy szerves sói.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartoznak a szokásos nem-toxikus sók vagy az eredeti vegyületből képződő kvaterner

ammónium-sók, például a nem-toxikus szervetlen vagy szerves savakkal alkotott sók. A szokásos nem-toxikus sók közé tartoznak a szervetlen savakkal, például a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval, salétromsavval és hasonlókkal alkotott sók, továbbá a szerves savakkal, például ecetsavval, propionsavval, borostyánkőssavval, glikolsavval, sztearinsavval, tejsavval, almasavval, borkőssavval, citromsavval, aszkorbinsavval, pamoessavval, maleinsavval, hidroximaleinsavval, fenil-ecetsavval, glutaminsavval, benzoessavval, szalicilsavval, szulfanilsavval, 2-acetoxi-benzoessavval, fumársavval, toluolszulfonsavval, metán-szulfonsavval, etán-diszulfonsavval, oxálsavval, 2-hidroxietánszulfonsavval és hasonlókkal képezett sók.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit a bázisos vagy savas maradékot tartalmazó alapvegyületekből a szokásos kémiai eljárásokkal szintetizáljuk. Általában az ilyen sókat például úgy szintetizáljuk, hogy a vegyületek szabad sav vagy bázis formáit sztöchiometrikus mennyiségű megfelelő bázissal vagy savval reagáltatjuk vízben vagy szerves oldószerben vagy a kettő keverékében, és erre a célra általában a nem-vizes közeg, például éter, etil-acetát, etanol, izopropil-alkohol vagy az acetonitril előnyös. A megfelelő sók felsorolását megtalálhatjuk a Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, című szakkönyv 1428. oldalán, és erre mint referenciára hivatkozunk.

A radio-jelzett vegyületek, tehát azok, amelyekben egy vagy több atomot az illető atom radioaktív izotópja helyettesít (pél-

dául a szénatomot ^{14}C vagy ^{11}C atom, és a hidrogénatomot ^3H vagy ^{18}F atom helyettesíti), szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Ezek a vegyületek potenciálisan többféle módon alkalmazhatók, például standardokként vagy a potenciális gyógyszerjelölt molekula neurotranszmitter proteinhez való kötődésének meghatározásánál reagensként vagy jelző vegyületként a találmány szerinti vegyületek biológiai receptorokhoz *in vivo* vagy *in vitro* módon való kötődésének kimutatására.

A találmány szerinti vegyületek valamennyi sztereoizomer formája is a találmány oltalmi körébe tartozik. Ez azt jelenti, hogy a vegyületek egy vagy több aszimmetria centrumot vagy síkot tartalmazhatnak, és valamennyi királis (enantiomer és diasztereomer) és racém forma a találmány oltalmi körébe tartozik. Olefinek, $-\text{C}=\text{N}-$ kettős kötések és hasonlóak lehetnek jelen a vegyületekben, és valamennyi ilyen stabil izomert a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintünk. A vegyületeket vagy racém formában vagy optikailag tiszta formában, például a racém forma királis kromatográfiájával vagy kémiai rezolválással lehet izolálni.

A találmány szerinti vegyületek prodrog formái ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ilyen „prodrogok” olyan vegyületek, amelyek a kiindulási (alap) vegyületet és ahhoz kovalensen kötődő maradéko(ka)t tartalmazzák, amely maradékok a kiindulási vegyületnek ahhoz a részéhez kötődnek, amely leginkább felelős annak toxicitásáért, és ha a prodrogot az alanynak beadjuk, ezeket a toxikus hatások nem jelentkezik. Azonban a prodrogok az alany szervezetében elhasadnak, és a kiindulási vegyület ezekből úgy szabadul fel, hogy ennek terápiás potenciálja

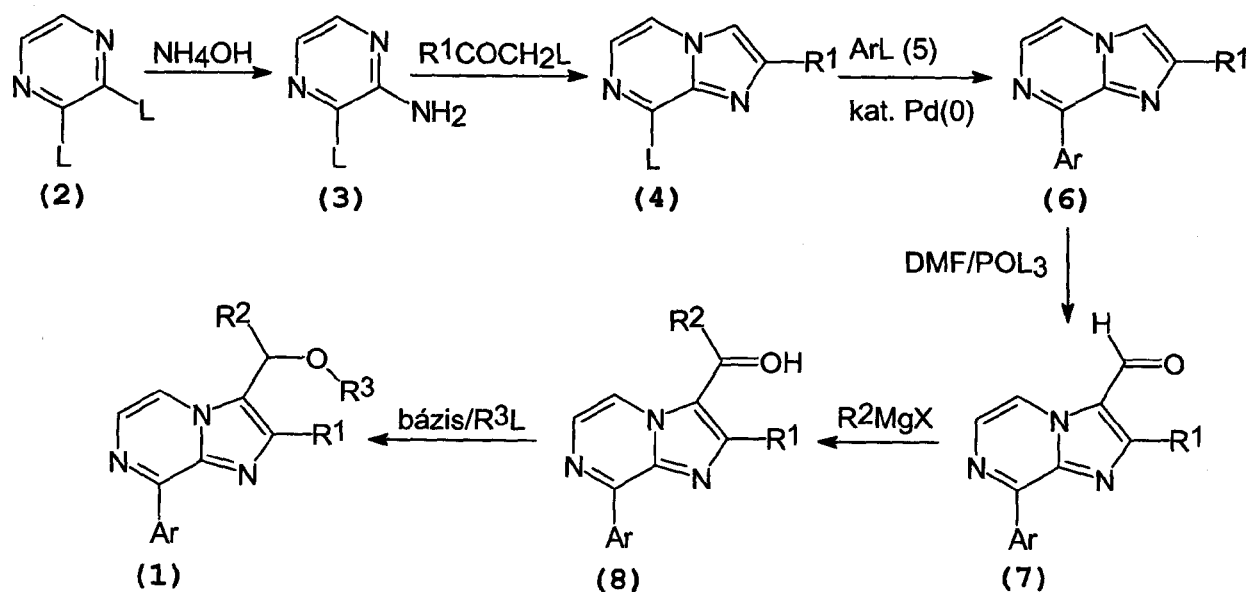
nem csökken. A prodrogok közé tartoznak azok a vegyületek, amelyekben hidrox-, amino- vagy merkaptocsoportok valamilyen másik csoporthoz kapcsolódnak, és ha ezeket emlős alanyoknak beadjuk elhasadnak, és a hidrox-, amino- vagy a merkaptocsoportok szabadná válnak. A prodrogok közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, az (I)-(III) általános képletű vegyületek alkoholos és amin funkciós csoportjainak acetát-, formiát- és benzoát-származékai

A találmány szerinti vegyületeket, az oltalmi kört nem korlátozó módon, az alábbi szintézis utakon és reakcióvázlatok szerint lehet előállítani.

Szintézis

A találmány szerinti imidazo[1,2-a]pirazinokat (1) a (2) általános képletű köztitermékekből az 1. reakcióvázlatban bemutatott eljárással lehet szintetizálni.

1. reakcióvázlat



A (2) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

L jelentése kilépő csoport, például halogénatom — ammónia-gázzal vagy vizes ammónia-oldattal lehet reagáltatni inert oldószer, például alkil-alkoholok jelenlétében, vagy ezek nélkül — 80°C-tól 250°C-ig terjedő reakció hőmérsékleten, ekkor a (3) általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyek képletében L jelentése halogénatom.

Inert oldószerek, de ezekre nem korlátozódva, a kis szénatom számú alkil-nitrilek (1-től 6-ig terjedő számú szénatom; előnyösen acetonitril), a dialkil-éterek (előnyösen tetrahydrofuran vagy 1,4-dioxán), N,N-dialkil-formamidok (előnyösen N,N-dimetil-formamid), N,N-dialkil-acetamidok (előnyösen N,N-dimetil-acetamid), gyűrűs amidok (előnyösen N-metil-2-pyrrolidon), dialkil-szulfidok (előnyösen dimetil-szulfid), aromás szénhidrogének (előnyösen benzol vagy toluol) vagy a halogénezett 1-10 szénatomos és 1-10 halogénatomos alkánok (előnyösen metilén-diklorid).

A kapott (3) általános képletű köztiterméket alfa-halogén-keetonokkal lehet reagáltatni inert oldószerben -20°C-tól 150°C-ig terjedő reakció hőmérsékleten, ekkor a (4) általános képletű termék keletkezik. Inert oldószerek, de ezekre nem korlátozódva, a poliéterek (előnyösen 1,2-dimethoxy-ethane), a dialkil-éterek (előnyösen diethyl-ether), gyűrűs éterek (előnyösen tetrahydrofuran vagy 1,4-dioxán) vagy aromás szénhidrogének (előnyösen benzol vagy toluol).

A (4) általános képletű vegyületeket az (5) általános képletű aromás vegyületekkel az L kilépő csoport eliminálása mellett lehet kapcsolni, ekkor a (6) általános képletű vegyületeket kapjuk meg. A (4) általános képletű vegyületekben

L jelentése halogénatom vagy pszeudohalogén-csoport (például mezilát, tozilát vagy triflát) vagy metil-tio-csoport.

Az (5) általános képletű vegyületekben

L jelentése lítiumatom, bróm-magnézium-, klór-cink-, (di-hidroxi)-boron-, (dialkoxi)-boron-, trialkil-sztannil-csoport és hasonló.

A kapcsolási reakciót megfelelő katalizátor, például tetra-kisz(trifenil-foszfín)-palládium(0), bisz(trifenil-foszfín)-palládium-diklorid, [1,3-bisz(difenil-foszfino)-propán]-nikkel-diklorid és hasonló jelenlétében lehet végezni. Két különösen alkalmas módszer ismert klór-heterociklusok kapcsolására; az egyik: kapcsolás *in situ* előállított aril-cink reagenssel Negishi és munkatársai eljárása szerint [J. Org. Chem., 42, 1821 (1977)], a másik: kapcsolás aril-boronsav-észterekkel Suzuki és munkatársai eljárása szerint [Chem. Letters, 1405 (1989)]. Az ilyen típusú reakciók megfelelő oldószerei közé tartozik a tetrahidrofurán, dietil-éter, dimetoxi-etán, N,N-dimetil-formamid vagy a dimetil-szulfoxid. A jellemző hőmérsékleti tartomány a környezeti hőmérséklettől az alkalmazott oldószer forráspontjáig terjed.

A (6) általános képletű vegyületeket foszforil-trikloriddal N,N-dimetil-formamid jelenlétében lehet átalakítani a (79) általános képletű vegyületekké. A (8) általános képletű vegyületeket a (7) általános képletű vegyületekből alkil-lítium, alkil-magnézium-halogenid, alkil-lítium-kuprát vagy alkil-cink reagensek segítségével inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dialkil-éterekben vagy aromás szénhidrogénekben való

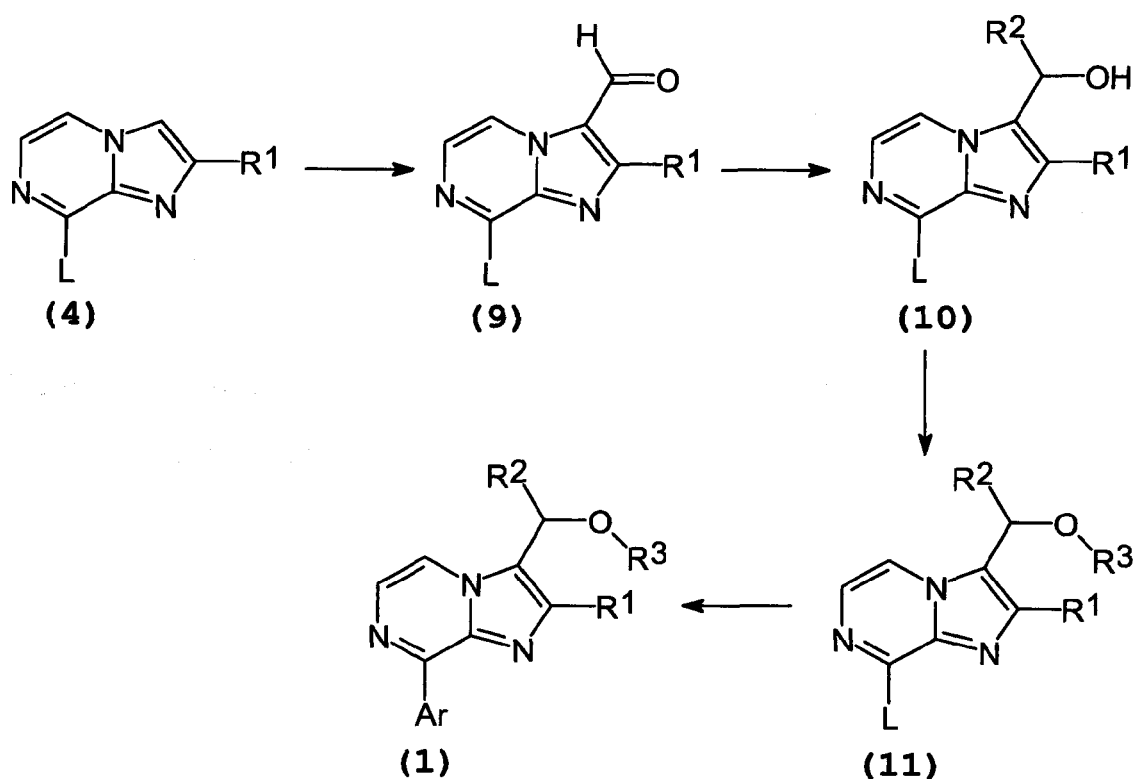
reagáltatással lehet előállítani.

A (8) általános képletű vegyületeket alkilezéssel lehet átalakítani a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületekké. Az alkohol alkilezését alkil-halogenidekkel inert oldószerben, bázis jelenlétében végezhetjük. Alkalmazható bázisok, de ezekre nem korlátozódva, az alkálifém-hidridek (előnyösen nátrium-hidrid). Inert oldószerek, de ezekre nem korlátozódva, a dialkil-éterek (előnyösen dietil-éter), a gyűrűs éterek (előnyösen tetrahidrofurán vagy 1,4-dioxán), az N,N-dialkil-formamidok (előnyösen N,N-dimetil-formamid), N,N-dialkil-acetamidok (előnyösen N,N-dimetil-acetamid), gyűrűs amidok (előnyösen N-metil-2-pirrolidon), dialkil-szulfoxidok (előnyösen dimetil-szulfoxid) vagy aromás szénhidrogének (előnyösen benzol vagy toluol). A reakció hőmérséklete előnyösen -20°C-tól 100°C-ig terjed.

Alternatívaként, a találmány szerinti imidazo[1,2-a]pirazino-
kat a 2. reakcióvázlatban bemutatott reakciólépések szerint is szintetizálhatjuk. A (4) általános képletű vegyületeket a (6) általános képletű vegyületek (7) általános képletű vegyületekké való átalakításához hasonló körülmények között, amelyet az 1. reakcióvázlatban adunk meg, lehet a (9) általános képletű vegyületekké átalakítani. A (9) általános képletű vegyületeket a (7) általános képletű vegyületek (8) általános képletű vegyületekké való átalakításához hasonló körülmények között, amelyet az 1. reakcióvázlatban adunk meg, lehet a (10) általános képletű vegyületekké átalakítani. A (10) általános képletű vegyületeket a (8) általános képletű vegyületek (1) általános képletű vegyületekké való átalakításához hasonló körülmények között, amelyeket

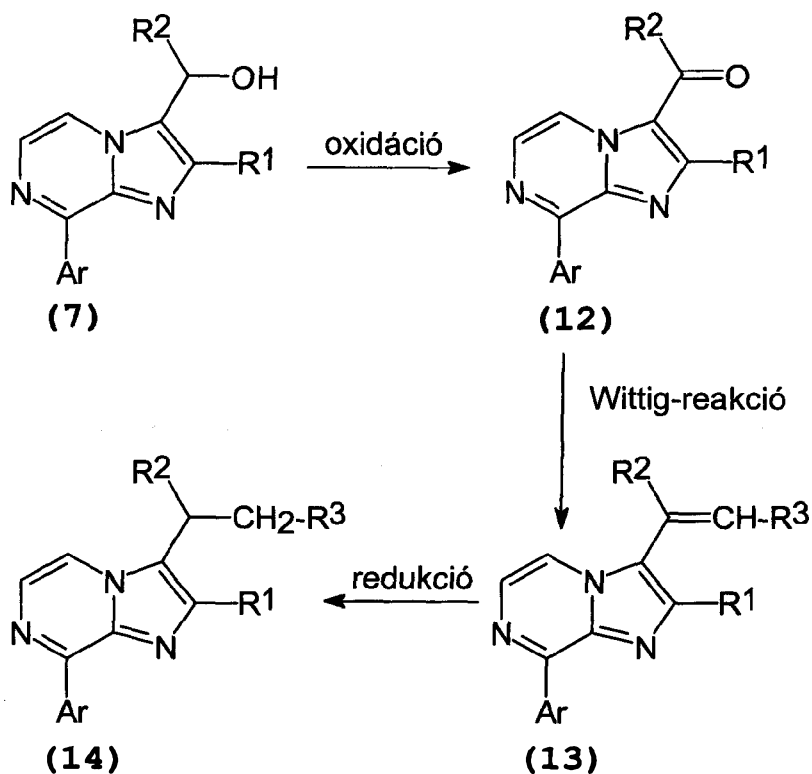
az 1. reakcióvázlatban adunk meg, lehet a (11) általános képletű vegyületekké alkilezéssel átalakítani. Végül a (11) általános képletű vegyületeket a (4) általános képletű vegyületek (6) általános képletű vegyületekké való átalakításának feltételeit alkalmazva lehet a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületekké átalakítani.

2. reakcióvázlat



Alternatívaként, a találmány szerinti imidazo[1,2-a]pirazino-
kat a 3. reakcióvázlatban bemutatott reakciólépések szerint is
szintetizálhatjuk. a (7) általános képletű vegyületeket a szak-
irodalomból jól ismert eljárásokkal lehet a (129) általános kép-
letű vegyületekké oxidálni (lásd: R.C. Larock, Comprehensive
Organic Transformations, 1989, 604-614).

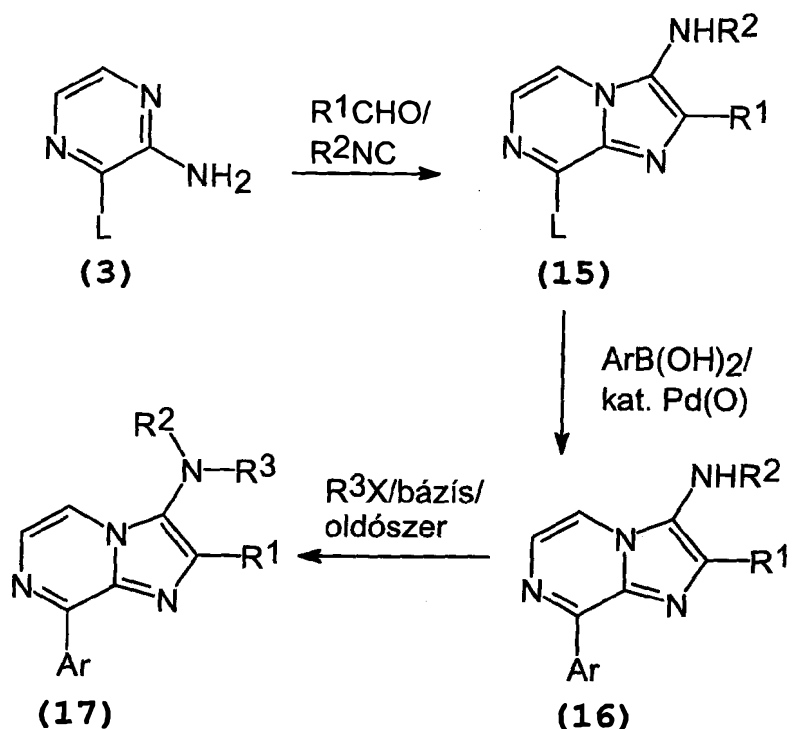
3. reakcióvázlat



A (12) általános képletű vegyületekből a Wittig- vagy Tebbe-reakció körülményei között előállíthatjuk a (13) általános képletű vegyületeket, amelyeket azután a (14) általános képletű vegyületekké lehet redukálni.

Az imidazo[1,2-a]pirazin-származékok nitrogéntartalmú oldal-láncot hordozó analógjait a 4. reakcióvázlatban megadottak szerint lehet szintetizálni.

4. reakcióvázlat



A (3) általános képletű vegyületet primer-amin, aldehid és izonitril sav jelenlétében inert oldószerben végzett három komponensű reakcióban a (15) általános képletű 3-amino-imidazo[1,2-a]pirazin-származékká lehet átalakítani. A savak közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a 2-10 szénatomos alkánsavak (előnyösen ecetsav), a 2-10 szénatomos és 1-10 halogénatomos halogénezett alkánsavak (előnyösen trifluor-ecetsav), az 1-10 szénatomos alkánszulfonsavak (előnyösen metánszulfonsav) és a hidrogén-klorid. Szintén a savak közé tartoznak a Lewis savak, azonban nem korlátozódva a következőkre: alumínium-halogenidek, bór-trifluorid-éter komplexek, lítium-tetrafluoro-borát, magnézium-halogenidek, ón-halogenidek, titán-halogenidek, titán-alkoxidok, cink-halogenidek és szkandium-triflátok. Az inert oldószer közé tartozhatnak, de ezekre nem korlátozódva, a poliéterek (előnyösen 1,2-dimetoxi-etán), dialkil-éterek (elő-

nyösen dietil-éter), gyűrűs éterek (előnyösen tetrahidrofurán vagy 1,4-dioxán), alkil-halogenidek vagy aromás szénhidrogének (előnyösen benzol vagy toluol). A (15) általános képletű vegyületet azután az 1. reakcióvázlatban megadott feltételekhez hasonló körülmények között lehet a (17) általános képletű vegyületté átalakítani.

A fenti szintézis utak és reakcióvázlatok szerint előállított vegyületeken túl az ezen vegyületek terápiásan hatékony mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények is a találmány tárgyát képezik. A „gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok” kifejezés alatt biológiailag hatékony ágensek állatokba, különösen emlősökbe való bevitelére alkalmas, a szakterületen általában elfogadott közegeket értünk. Az ilyen közegek összetételét a szakterületen járatosak által jól ismert számos tényező figyelembe vételével határozzák meg és indokolják. Ilyen tényezők például, de ezekre nem korlátozódva, a formázni kívánt hatóanyag típusa és természet, az alany, akinek a hatóanyagot tartalmazó készítményt be kívánják adni, a készítmény beadásának tervezett módja, végül a megcélzott terápiás indikáció.

A gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok közé egyaránt tartoznak vizes és nem-vizes folyékony vivőközegek, valamint különböző szilárd és félig szilárd adagolási formák. A hatóanyaghoz adott vivőanyagok számos különböző alkotórészt és adalékanyagot foglalhatnak magukban, és további különböző, formázási okokból szükséges járulékos alkotókat is tartalmazhatnak, például a hatóanyagot stabilizáló anyagokat, amelyek a szakterületen

járatosak számára jól ismertek. A megfelelő, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok, és a kiválasztásukhoz szükséges tényezők leírását különböző, könnyen hozzáférhető forrásban találhatjuk meg, például ilyen a Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 című szakkönyv, amelyre itt mint referenciára hivatkozunk.

A találmány szerinti vegyületek a kortikotropin kiválasztási tényező (corticotropin releasing factor; „CRF”) receptorainak antagonistái. A CRF 41 aminosavból álló peptid, amely az agyfüggelék mirigy (hypophysis) elülső lebenyéből történő propiomelanocortin(POMC)-származék peptidek kiválasztásának elsődleges fiziológiás regulátora [J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 80, 4851 (1983); W. Vale et al., Science, 213, 1394 (1981)]. A CRF immunkémiai lokalizációjának vizsgálata kimutatta, hogy a hormon az agyfüggelék mirigyen kívül az egész központi idegrendszerben megtalálható, és az agyban egy neurotransmitternek vagy neuromodulátornak megfelelő autonóm, elektrofiziológiai és viselkedési hatások széles spektrumát mutatja [W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983); G.F. Koob, Persp. Behav. Med., 2, 39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci., 5, 3189 (1985)]. Az is nyilvánvaló, hogy a CRF az immunrendszernek a fiziológiai, pszichológiai és immunológiai stresszorokra adott összegező (integráló) válaszaiban lényeges szerepet játszik [J.E. Blalock, Physiological Reviews, 69, 1 (1989); J.E. Morley, Life Sci., 41, 527 (1987)].

Azt találták, hogy érzelmi rendellenesség vagy depresszió esetén gyógyszer-mentes egyénekben a CRF koncentrációja jelentő-

sen megnő a gerincagyburki folyadékban (CSF) [C.B. Nemeroff et al., *Science*, 226, 1342 (1984); C.M. Banki et al., *Am. J. Psychiatry*, 144, 873 (1987); R.D. France et al., *Biol. Psychiatry*, 28, 86 (1988); M. Arato et al., *Biol. Psychiatry*, 25, 355 (1989)]. Továbbá, öngyilkosságot elkövetett áldozatok esetében a CRF receptorok sűrűsége jelentősen megnő a frontális cortexben, amely a CRF túlzott termelődésével függ össze [C.B. Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 577 (1988)]. Ezenkívül, depressziós pácienseknél intravénásan beadott CRF hatására tompa adrenokortikotropin (ACTH) választ figyeltek meg [P.W. Gold et al., *Am. J. Psychiatry*, 141, 619 (1984); F. Holsboer et al., *Psychoneuroendocrinology*, 9, 147 (1984); P.W. Gold et al., *New Eng. J. Med.*, 314, 1129 (1986)].

A CRF szorongásos tüneteket vált ki állatokban. Ezenkívül a benzodiazepin/nem-benzodiazepin típusú feszültség-oldó gyógyszerek és a CRF között kölcsönhatásokat (interakciókat) mutattak ki különböző viselkedési szorongásos modellekben [D.R. Britton et al., *Life Sci.*, 31, 363 (1982); C.W. Berridge és A.J. Dunn, *Regul. Peptides*, 16, 83 (1986)]. A vélhetően CRF receptor antagonistá a-helikális juh-CRF (9-41) peptiddel végzett előzetes tanulmányok azt mutatták, hogy az antagonistá „szorongás-szerű” tüneteket vált ki, amelyek kvalitatíve a benzodiazepinek által okozott tünetekhez hasonlítanak [C.W. Berridge és A.J. Dunn, *Horm. Behav.*, 21, 393 (1987); *Brain Research Reviews*, 15, 71 (1990)]. Neurokémiai, endokrin és receptor-kötési vizsgálatok egyaránt kimutatták a CRF és a szorongás-oldó benzodiazepinek közötti kölcsönhatásokat, ami még inkább alátámasztja azt a fel-

tételezést, hogy a CRF-nek ezekben a rendellenességekben szerepe van. A klórdiazepoxid a CRF „szorongás”-okozó hatásait mindkét konfliktus tesztben [K.T. Britton et al., Psychopharmacology, 86, 70 (1985); K.T. Britton et al., Psychopharmacology, 94, 306 (1988)] és az akusztikus riasztó tesztben (acoustic startle test) [N.R. Swerdlow et al., Psychopharmacology, 88, 147 (1986)] is gyengítette patkányokban. Az egyik benzodiazepin receptor antagonist (Ro15-1788), amely a „tevékeny konfliktus tesztben” (operant conflict test) egyedül adva nem mutat viselkedést befolyásoló aktivitást, a CRF hatásait dózis-függő módon megfordítja, ugyanakkor az inverz benzodiazepin agonista (FG7142) fokozza a CRF hatásait [K.T. Britton et al., Psychopharmacology, 94, 70 (1988)]. A fentebb idézett dokumentumok tartalmára mint referenciára hivatkozunk.

A találmány szerinti vegyületek antagonizálják a CRF receptorokat, ennél fogva enyhítik a CRF túlzott termelődésével összefüggésben jelentkező tüneteket, és ezen és egyéb más rendellenességek kezelésében várhatóan alkalmazhatók lesznek. A kezelhető rendellenességek közé tartoznak például, korlátozás nélkül, az érzelmi rendellenesség, szorongás, depresszió, felfájás, túlérzékeny bél szindróma, trauma utáni stressz rendellenesség, szupranukleáris bénulás, immunszuppresszió, Alzheimer-kór, gyomor-bélrendszeri betegségek, anorexia nervosa vagy más táplálkozási rendellenesség, kábítószer hozzászokás, kábítószer vagy alkohol elvonási tünetek, gyulladásos betegségek, szív-érrendszeri vagy szívvel kapcsolatos betegségek, termékenység problémák, humán immunhiányt okozó vírusos fertőzések, vérzéses stressz,

elhízás, meddőség, fej- és gerincagyi traumák, epilepszia, agyi katasztrófa, fekélybetegségek, izomsorvadásos laterális szklerózis és alacsony vércukorszint (hypoglycemia).

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a CRF túltermelésével jellemezhető, fentebb leírt rendellenességekben szenvedő alanyok kezelésére, amelyben az alanynak egy találmány szerinti készítményt adunk be. Ezek a készítmények általában egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely mennyiség a CRF túlzott termelődése által kiváltott rendellenességeket enyhíti, csökkenti vagy gátolja. Ez jellemzően 0,1 mg-tól 1000 mg-ig terjedő nagyságú, készítmény formájában beadott vegyület-mennyiséget jelent az alany 1 testtömeg kg-jára vonatkozóan. A terápiásan hatékony mennyiségeket bármilyen, a szakterületen járatosak által kielégítőnek tartott dózis előírás szerint lehet beadni.

A beadás például különböző parenterális módokon történhet. A parenterális beadásra alkalmas gyógyszerkészítmények különböző vizes közeget, például szőlőcukor-oldatot és fiziológiás nátrium-klorid-oldatot – vivőanyagként a glikol-oldatok is alkalmazhatók –, és a készítmények előnyösen a hatóanyag vízben oldódó sóját, megfelelő stabilizáló ágenseket és – szükség esetén – pufferanyagokat is tartalmaznak. Az antioxidáns hatóanyagok, például a nátrium-hidrogén-szulfid, dinátrium-szulfid vagy az aszkorbinsav egyedül vagy kombinációban megfelelő stabilizáló ágensek, de erre a célra alkalmazzák még a citromsavat és ennek sóit és az EDTA-t. Továbbá, a parenterális készítmények konzerválószerkeket, például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-

-parabent és klór-butanolt is tartalmazhatnak.

A találmány a következő kiviteli példákban írjuk le, amelyek a szakterületen járatosak számára könnyen megérthetők, és amelyek a találmánynak a később megadott igénypontokban meghatározott oltalmi körét nem korlátozzák.

Kiviteli példák

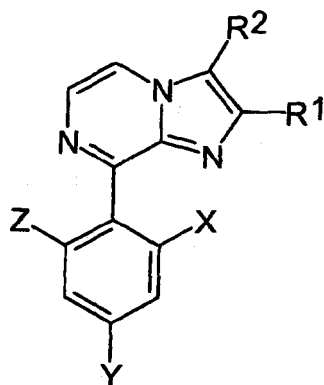
Az 1. táblázat röviden összefoglalja a fenti reakcióvázlatok és a következő kiviteli példák szerint előállított találmány szerinti vegyületeket.

Az alább leírt vegyületek analitikai adatait a következő általános módszerekkel határozzuk meg. Az ^1H NMR spektrumokat Varian FT-NMR (300 MHz) típusú készülékkel vesszük fel, és a kémiai eltolódási δ ppm értékeket tetrametilszilán belső standardhoz viszonyítva deuterokloroformban vagy deuterodimetil-szulfoxidban felvett spektrumokból határozzuk meg. A tömegspektrumokat (MS) vagy a nagyfelbontású tömegspektrumokat (HRMS) Finnegan MAT 8230 típusú készülékkel [ammóniával, mint vivőgázzal kémiai ionizációt (CI) vagy gázkromatográfiát alkalmazva, amint ezt alább specifikáljuk] vagy Hewlett-Packard 5988A típusú spektrométerrel vesszük fel. Az olvadáspontokat Büchi 510 típusú olvadáspont mérő készülékkel határozzuk meg, és ezek az értékek nem korrigáltak. A reakcióelegyek feldolgozása során valamennyi pH értéket indikátor papírral határozzuk meg.

A reagenseket kereskedelmi forrásokból szerezzük be, és ha szükséges, a felhasználás előtt a D. Perrin és W.L.F. Armarego, Purification of Laboratory Chemicals, 3. kiadás (New York, Pergamon Press, 1988) című szakkönyvben leírt általános eljárás-

sok szerint tisztítjuk a reagenseket. A vékonyréteg- vagy a preparatív kromatográfiát szilikagélen, az alább jelzett oldószerrendszerekkel végezzük. Oldószerkeveréket tartalmazó rendszernél a térfogati arányokat megadjuk. Egyébként a rész és százalékos összetétel tömeg szerinti.

1. táblázat



(Pld.)	X	Y	Z	R ₁	R ₂	o.p. (°C)
(1)	Cl	Cl	H	Et	CH(Me)OH	amorf
(2)	Cl	Cl	H	Et	CH(Me)OMe	olaj
(3)	Cl	Cl	H	Et	CH(Me)OEt	olaj
(4)	Cl	Cl	H	Et	CH(Et)OH	70-71
(5)	Cl	Cl	H	Et	CH(Et)OMe	olaj
(6)	Cl	Cl	H	Et	CH(Et)OEt	olaj
(7)	Cl	Cl	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OH	159-160
(8)	Cl	Cl	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OMe	olaj
(9)	Cl	Cl	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	65-67
(10)	Cl	Cl	H	Et	CH(C≡CMe)OH	81-82
(11)	Cl	Cl	H	Et	CH(C≡CMe)OMe	olaj
(12)	Cl	Cl	H	Et	CH(C≡CMe)OEt	olaj
(13)	Cl	Cl	H	Et	CH(CPM)OH	131-132
(14)	Cl	Cl	H	Et	CH(CPM)OEt	olaj
(15)	Cl	Cl	H	Et	CH(allil)OEt	olaj
(16)	Cl	Cl	H	Et	CH(n-Bu)OH	olaj
(17)	Cl	Cl	H	Et	CH(n-Bu)OEt	olaj
(18)	Cl	Cl	H	Et	CH[CH(Me)Et]OH	amorf
(19)	Cl	Cl	H	Et	CH[CH(Me)Et]OEt	olaj
(20)	Cl	Cl	H	Me	CH(n-C ₃ H ₇)OH	amorf
(21)	Cl	Cl	H	Me	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	110-111
(22)	Cl	OMe	H	Et	CH(Et)OH	145-146
(23)	Cl	OMe	H	Et	CH(Et)OEt	olaj

(24)	Cl	OMe	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OH	152-153
(25)	Cl	OMe	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	olaj
(26)	Cl	OCHF ₂	H	Et	CH(Et)OH	144-145
(27)	Cl	OCHF ₂	H	Et	CH(Et)OC ₂ H ₅	olaj
(28)	Cl	OCHF ₂	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OH	123-124
(29)	Cl	OCHF ₂	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	67-68
(30)	Me	OCHF ₂	Me	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	83-84
(31)	Me	OCHF ₂	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OH	147-148
(32)	Me	OCHF ₂	H	Et	CH(n-C ₃ H ₇)OEt	olaj
(33)	Cl	Cl	H	Et	C(=O)-n-C ₃ H ₇	95-96
(34)	Cl	Cl	H	Et	C(=CH ₂)-n-C ₃ H ₇	olaj
(35)	H	Cl	H	Et	N(Bz)-n-C ₃ H ₇	olaj
(36)	Cl	Cl	H	Et	N(Bz)-n-C ₃ H ₇	olaj
(37)	Cl	Cl	H	Et	NH(Bz)	olaj
(38)	Cl	Cl	H	Et	N(Bz)Et	olaj
(39)	Cl	Cl	H	Et	N(Et)-n-Bu	olaj
(40)	Cl	Cl	H	Et	N(allyl)Et	olaj

1. példa:

8-(2,4-Diklór-fenil)-2-etil-3-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]-pirazin

A rész: A 3-amino-2-klór-pirazin szintézise [hivatkozás: S. Okada et al., Chem. Pharm. Bull., 19(7), 1344-1357 (1971)]

20 g (0,134 mol) 2,3-diklór-pirazin és 120 ml 28 % vizes ammónium-hidroxid-oldat keverékét lezárható nyomás alá helyezhető (bomba) csőben 140°C hőmérsékleten melegítjük 24 órán keresztül. Az oldatot lehűtjük, a törtfehér színű kristályokat szűrjük, majd szárítjuk. Kitermelés: 16,6 g, az elméleti érték 96 %-a. Olvadáspont: 165-166°C.

A nyerstermék az ¹H-NMR spektrum szerint eléggé tiszta ah-

hoz, hogy tisztítás nélkül vigyük be a következő reakciólépésbe.

B rész: A 2-etil-8-klór-imidazo[1,2-a]pirazin szintézise

19,5 g (0,15 mol) 2-amino-3-klór-pirazin (molekulatömeg=129) 250,0 ml dioxánnal készített oldatához hozzáadunk 25 g (1,1 mol) 90 % 1-bróm-2-butanont (Aldrich); molekulatömeg = 151), az elegyet nitrogén-gáz atmoszférában 4 órán keresztül keverjük, majd visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 48 órán keresztül. A reakcióelegyből téglavörös színű szilárd anyag válik ki. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) egy új folt megjelenését ($R_f=0,30$), ugyanakkor a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,42$) eltűnését mutatja. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, a szilárd anyagot szűrjük, majd 2 x 100 ml dietil-éterrel mossuk. A DMSO- d_6 oldatban felvett 1H -NMR spektrum szerint a só tiszta termék. Ezt a sót feloldjuk 500 ml vízben, az oldat pH-ját nátrium-karbonáttal 8-ra állítjuk, az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A termék halványsárga színű szilárd anyag. Kitermelése: 20 g, az elméleti érték 74 %-a.

Olvadáspont: 73-74°C.

A nyerstermék az 1H -NMR spektrum szerint eléggé tiszta ahhoz, hogy tisztítás nélkül vigyük be a következő reakciólépésbe.

C rész: A 8-(2,4-diklór-fenil)-2-etil-imidazo[1,2-a]pirazin szintézise

9,05 g (0,05 mol) 2-etil-8-klór-imidazo[1,2-a]pirazin (molekulatömeg=181) és 10,5 g (0,055 mol) 2,4-diklór-fenil-

-boronsav (molekulatömeg = 190,81) 200,0 ml toluollal készített oldatához hozzáadunk 40,0 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot és 20,0 ml etanolt. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson gáztalanítjuk, majd nitrogén-gázzal átöblítjük (ezt a két műveletet háromszor végezzük el), majd hozzáadunk 740 mg (0,001 mol, 2 mol %) palládiumbisz(trifenilfoszfin)-diklorid katalizátort (molekulatömeg=738,18). A hozzáadás után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson gáztalanítjuk, majd nitrogén-gázzal átöblítjük (ezt a két műveletet háromszor végezzük el). A kapott elegyet nitrogén-gáz atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 24 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) két új folt megjelenését ($R_f=0,53$ és $0,35$), ugyanakkor a kiindulási vegyület nyomnyi mennyiségének foltját ($R_f=0,30$) mutatja. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 200 ml etil-acetát/víz (1:1) elegy között megoszlatjuk. A vizes réteget 2 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor sárga színű olaj marad vissza. A nyersterméket (kitermelése: 15,1 g, sárgásbarna színű szilárd anyag) szilikagélen végzett flash-oszlop-kromatográfiával (eluens: 15 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk. A tiszta termék a felső foltnak megfelelő halvány-sárga színű szilárd anyag. Kitermelés: 760 mg.

Olvadáspont: 71-72°C.

A terméket 2-etil-8-(4-klór-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazinként azonosítjuk.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{14}H_{13}ClN_3$ összegképletre

számított molekulatömeg: 258,0798; talált: 258,0788 (M+H).

Az oszlopot 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal tovább eluálva megkapjuk az alsó foltnak megfelelő, kívánt vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés. 8,6 g, az elméleti érték 59 %-a.

Olvadáspont: 125-126C.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{14}H_{12}Cl_2N_3$ összegképletre számított molekulatömeg: 292,0408; talált: 292,0409 (M+H).

D rész: A 8-(2,4-diklór-fenil-2-etil-3-formil-imidazo[1,2-a]-pirazin szintézise

99,6 g (65,0 mmol) foszforil-trikloridot (molekulatömeg = 153,33) adunk cseppenként 200 ml lehűtött (0°C hőmérsékletű) N,N-dimetil-formamidhoz keverés közben. A kapott elegyet még 15 percig keverjük, majd a reakcióelegyhez hozzáadunk 14,6 g (50,0 mmol) 8-(2,4-diklór-fenil)-2-etil-imidazo[1,2-a]pirazint. A reakcióelegyet fokozatosan engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten 4 napon keresztül keverjük. A reakcióelegy sárga színt ölt. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,35$) eltűnését, ugyanakkor egy új folt megjelenését ($R_f=0,4$) mutatja. A reakcióelegyet 750 g jéghez öntjük, majd az elegyet 30 percig keverjük. Az elegyet nátrium-karbonáttal semlegesítjük, 3 x 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Sárga színű szilárd anyag marad vissza. A szilárd maradékot szilikagélen végzett flash-oszlop-kromatográfiával (eluens: 20 % etil-acetátot tartalmazó hexán)

tisztítjuk. A tiszta termék fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 11,7 g, az elméleti érték 73 %-a.

Olvadáspont: 93-94°C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O$ összegképletre

számított %: C, 56,27, H, 3,46, N, 13,3;

talált % : C, 56,13, H, 3,38, N, 12,96.

E rész: A cím szerinti vegyület szintézise

0,320 g (1,0 mmol) az 1. példa D részében előállított aldehidet feloldunk 5,0 ml vízmentes tetrahidrofuránban, majd nitrogén-gáz atmoszférában lehűtjük -78°C hőmérsékletre. Az oldathoz cseppenként hozzáadunk 3,0 ml (4,2 mmol) 1,4 M toluol/tetrahidrofurán eleggyel készített metil-magnézium-bromid oldatot. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:10) a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,88$) eltűnését, ugyanakkor egy új folt megjelenését ($R_f=0,12$) mutatja. A reakcióelegyhez 10,0 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, 10 percig keverjük, majd 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó nyerstermék sárga színű olaj. Ezt a maradékot szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 2,5 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid) tisztítjuk. A tiszta termék amorf, nedves, fehér színű anyag. Kitermelése: 207 mg, az elméleti érték 62 %-a.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{16}H_{16}Cl_2N_3O$ összegképletre számított molekulatömeg: 336,0670; talált: 336,0678 (M+H).

2. példa:**8-(2,4-Diklór-fenil)-2-etil-3-(1-metoxi-etil)-imidazo[1,2-a]-pirazin**

90,0 mg (0,268 mmol) az 1. példa E részében előállított alkoholt nitrogén-gáz atmoszférában feloldunk 2,0 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 21,4 mg (0,536 mmol, 2 ekvivalens) 60 % nátrium-hidridet, majd az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Feleslegben vett metil-jodidot adunk hozzá, majd az elegyet éjjelen át keverjük. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:10) egy új folt megjelenését ($R_f=0,31$) mutatja. A reakcióelegyhez 5,0 ml vizet adunk, 10 percig keverjük, majd 3 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó nyerstermék sárga színű olaj. A maradékot szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 1 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid) tisztítjuk. A tiszta termék szintén sárga színű olaj. Kitermelése: 32 mg, az elméleti érték 34 %-a.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{17}H_{18}Cl_2N_3O$ összegképletre számított molekulatömeg: 350,0827; talált: 350,0828 (M+H).

Az 1. táblázat 3-32. példáinak megfelelő vegyületeket az 1. és 2. példában fentebb leírt kísérleti körülmények között állítjuk elő.

33. példa:

8-(2,4-Diklór-fenil)-2-etil-3-(1-oxo-butil)-imidazo[1,2-a]-pirazin

A rész: 8-(2,4-Diklór-fenil)-2-etil-3-(1-hidroxi-butil)-imidazo[1,2-a]pirazin

1,6 g (5,0 mmol) az 1. példa D részében előállított aldehidet feloldunk 25,0 ml vízmentes tetrahidrofuranban, majd nitrogén-gáz atmoszférában lehűtjük -78°C hőmérsékletre. Az oldathoz cseppenként hozzáadunk 6,7 ml (14,4 mmol) 2,0 M dietil-éteres propil-magnézium-klorid oldatot, majd a reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:10) a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,88$) eltűnését, ugyanakkor egy új folt megjelenését ($R_f=0,05$) mutatja. A reakcióelegyhez 30,0 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, 10 percig keverjük, majd 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó nyerstermék sárga színű olaj. Ezt a maradékot szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 2,5 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid) tisztítjuk. A tiszta termék fehér színű szilárd anyag. Kitermelése: 1,63 g, az elméleti érték 84 %-a.

Olvadáspont: $159-160^{\circ}\text{C}$.

B rész: A cím szerinti vegyület előállítása

1,1 g (0,003 mol) a 33. példa A részében előállított karbinol (molekulatömeg: 364) 25 ml toluollal készített oldatához hozzáadunk mangán(IV)-dioxidot, majd az elegyet nitrogén-gáz

atmoszférában visszafolyató hűtő alatt melegítjük 24 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:10) a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,5$) eltűnését, ugyanakkor egy új folt megjelenését ($R_f=0,86$) mutatja. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, Celite-n át szűrjük, a celite réteget 3 x 50 ml etil-acetáttal mossuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó nyerstermék sárga színű olaj. Ezt a maradékot szilikagélen végzett flash-oszlop-kromatográfiával (eluens: 1 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid) tisztítjuk. A tiszta termék fehér színű szilárd anyag. Kitermelése: 580 mg, az elméleti érték 53 %-a. Olvadáspont: 95-96°C.

34. példa:

8-(2,4-Diklór-fenilk)-2-etil-3-(1-propil-vinil)-imidazo[1,2-a]-pirazin

181 mg (0,5 mmol) a 33. példa B részében előállított keto imidazo-pirazin 5,0 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén-gáz atmoszférában cseppenként hozzáadunk 1,2 ml (0,6 mmol) 0,5 M toluolos Tebbe-reagens oldatot. Az adagolás közben a reakció enyhén exoterm. Az adagolás után a reakcióelegyet még 1 órán keresztül keverjük. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: etil-acetát/hexán 3:7) a kiindulási vegyület foltjának ($R_f=0,5$) eltűnését, ugyanakkor egy új folt megjelenését ($R_f=0,46$) mutatja. A reakcióelegyhez 15 ml dietil-étert, majd 3-5 csepp 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A gázfejlődés megszűnése után reakcióelegyet Celite-n át

szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson teljesen ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 10 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk. A tiszta termék sárga színű olaj. Kitermelése: 81 mg, az elméleti érték 45 %-a.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{19}H_{20}Cl_2N_3$ összegképletre számított molekulatömeg: 360,1034; talált: 360,1033.

A 35. példa vegyületét a 33. és 34. példákban megadott körülmények között szintetizáljuk.

36. példa:

**8-(2,4-Diklór-fenil)-2-etil-3-(N-propil-benzil-amino)-
-imidazo[1,2-a]pirazin**

A rész: 3-(Benzil-amino)-2-etil-8-klór-imidazo[1,2-a]pirazin

1,3 g (10,0 mmol) 2-amino-3-klór-pirazin (molekulatömeg: 129) 50,0 ml metanollal készített oldatához hozzáadunk 0,58 g (10,0 mmol) propionaldehidet (molekulatömeg: 58), 1,2 g (20 mmol) ecetsavat (molekulatömeg: 60) és 1,17 g (10,0 mmol) benzil-izocianidot (STENCH, molekulatömeg: 117,15, Aldrich). A kapott szuszpenziót éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) egy új foltot mutat ($R_f=0,24$), azonban jelen van az el nem reagált kiindulási vegyület foltja is ($R_f=0,42$). Az el nem reagált benzil-izocianidot az elegyet 1 M vizes oldattal pH 1-ig savanyítva elbontjuk. A savanyítás után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd az illó anyagokat teljesen le-

desztilláljuk. A maradékot feloldjuk vízben, az oldat pH-ját kálium-hidrogén-karbonáttal 8-ra állítjuk, majd az elegyet 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A reakcióelegyből az oldószert ledesztilláljuk, majd a halványsárga színű szilárd maradékot 50 ml etil-acetát/vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (1:1) elegyben megoszlatjuk. A vizes réteget 2 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradó 3,0 g sárga színű szilárd nyersterméket metilén-dikloriddal összekeverjük, az elegyet szűrjük, ekkor 0,75 g fehér színű kiindulási vegyületet visszanyerünk. a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen végzett flash-oszlop-kromatográfiával (eluens: 30 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk. A tiszta termék sárga színű olaj. Kitermelése: 0,42 g, az elméleti érték 34 %-a.

B rész: N-alkilezés

415 mg (0,00145 mol) 3-(benzil-amino)-2-etil-8-klór-imidazo-[1,2-a]pirazin (molekulatömeg: 286,45) 2,0 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén-gáz atmoszférában hozzáadunk 70 mg (0,00174 mol, 1,2 ekvivalens) 60 % nátrium-hidridet, majd az elegyet 15 percig keverjük. Ehhez az elegyhez hozzáadunk 0,296 g (0,00174 mol, 1,2 ekvivalens) 1-jód-propánt, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 4 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) egy új foltot mutat ($R_f=0,33$), azonban a termék foltja alatt néhány kisebb folt is látható. Mivel a ki-

indulási anyag foltja az egyik kis folttal átlapol, a reakciót a hétvégén keresztül tovább folytatjuk. A reakcióelegyből az oldószeret ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, az elegyet 3 x 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk. Az extraktumból az illó anyagokat ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 15 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk. A kívánt termék sárga színű olaj. Kitermelése: 170 mg, az elméleti érték 35 %-a.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{18}H_{22}ClN_4$ összegképletre számított molekulatömeg: 329,1533; talált: 329,1530 (M+H).

C rész: Suzuki reakció

0,140 g (0,43 mmol) a fenti B részben előállított klórvegyület (molekulatömeg: 328) és 95 mg (0,65 mmol) 2,4-diklórfenil-boronsav (molekulatömeg = 190,81) 5,0 ml toluollal készített oldatához hozzáadunk 2,0 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot és 1 ml etanolt. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson gáztalanítjuk, majd nitrogén-gázzal átöblítjük (ezt a két műveletet háromszor végezzük el), majd hozzáadunk 18,5 mg (0,005 mmol) palládiumbisz(trifenilfoszfin)-diklorid katalizátort (molekulatömeg = 738,18). A hozzáadás után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson gáztalanítjuk, majd nitrogén-gázzal átöblítjük (ezt a két műveletet háromszor végezzük el). A kapott elegyet nitrogén-gáz atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 6 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatogramm (eluens: metanol/metilén-diklorid 1:50) két új folt megjelenését ($R_f=0,75$ és $0,5$), ugyanakkor a kiindulási vegyület kis mennyiségének foltját

($R_f=0,33$) mutatja. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 20 ml etil-acetát/víz (1:1) elegy között megoszlatjuk. A vizes réteget 2 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor sárga színű olaj marad vissza. A nyersterméket szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: 10 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk. A felső foltnak megfelelő sárga színű szilárd anyag mennyisége 20 mg. Az oszlopot 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal tovább eluálva megkapjuk a kívánt terméket (alsó folt), amely sárga színű olaj, Kitermelés: 60 mg, az elméleti érték 40 %-a. (125-126°C). Ugyancsak visszanyerünk 27,5 mg el nem reagált klór-pirazin-származékot. A felső foltnak megfelelő anyag a 35. példa termékének mono-klór-származéka.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{24}H_{26}ClN_4$ összegképletre számított molekulatömeg: 405,1846; talált: 405,1841 (M+H).

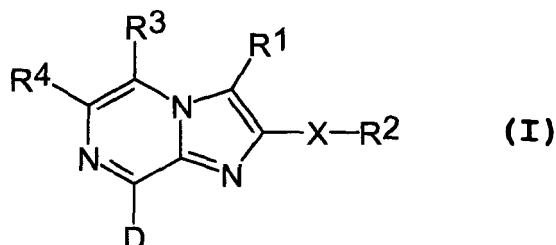
Alsó foltként jelentkezik a kívánt vegyület.

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): a $C_{24}H_{25}Cl_2N_4$ összegképletre számított molekulatömeg: 439,1456; talált: 439,1455 (M+H).

A 37-40. példák vegyületeit a fenti 36. példában leírt eljárást követve szintetizáljuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

X jelentése $-\text{CHR}^5-$ vagy $-\text{NR}^5-$ általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom, $-\text{S}(\text{O})_n-$ általános képletű csoport vagy egyes kötés; ahol

n értéke 0, 1 vagy 2;

D jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amelyek egy telítetlen szénatomon keresztül kapcsolódnak, és az illető aril- vagy heteroaril-csoport adott esetben bármelyik rendelkezésre álló pozícióban 1-től 5-ig terjedő számú A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 csoporttal szubsztituált;

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, $-\text{OR}^{12}$ általános képletű, merkaptó-, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ vagy $-\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{14}$ általános képletű csoport; vagy

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 és A^5 jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy 1-től 4-ig terjedő számú 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, ciano-, dimetil-amino-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, trifluor-

-metoxi-, metánszulfonil- vagy acetilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

- R^1 jelentése 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, illetve $-NR^6R^7$ vagy $-C(R^8)(R^9)-O-R^{10}$ általános képletű csoport;
- R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben 1-től 3-ig terjedő számú hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált; vagy ha
- X jelentése kémiai kötés; akkor
- R^2 jelentése adott esetben ciano-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport mindegyike adott esetben 1-től 3-ig terjedő számú hidroxicsoporttal, halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált;
- R^3 és R^4 jelentését egymástól függetlenül a hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 3-5 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, ciano- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoport közül választjuk ki;
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 2-8 szén-

atomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^8 és R^9 jelentése együtt $=CH_2$, 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

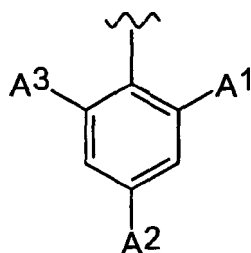
R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, amely fenil- vagy benzilcsoport mindegyike adott esetben az aril részen 1-től 3-ig terjedő számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált; és

R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-16 szénatomos cikloalkil-alkil- vagy halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése egyes kötés.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben D jelentése fenilcsoport.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a fenilcsoport jelentése egy



általános képletű csoport, amelyben mindegyik A^1 , A^2 és A^3 jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom és halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A^1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom.

6. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A^2 jelentése klóratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport.

7. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

8. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A^1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom; A^2 jelentése klóratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport; és A^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-C(R^8)(R^9)-O-R^{10}$ általános képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^8 jelentése hidrogénatom.

12. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 je-

lentése etil- vagy propilcsoport.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{10} jelentése hidrogénatom.

14. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^8 jelentése hidrogénatom;

R^9 jelentése etil- vagy propilcsoport; és

R^{10} jelentése hidrogénatom.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése szubsztituálatlan 1-4 szénatomos alkilcsoport.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése etilcsoport.

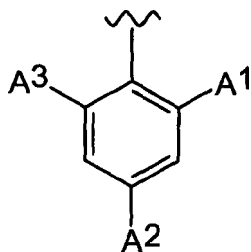
17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben
 R^1 jelentése $-C(R^8)(R^9)-O-R^{10}$ általános képletű csoport;
 R^2 jelentése szubsztituálatlan 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom;

X jelentése egyes kötés; és

D jelentése egy



általános képletű fenilcsoport, amely képletben

R^8 jelentése hidrogénatom;

R^9 jelentése etil- vagy propilcsoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom;

A^1 jelentése hidrogénatom;

A^2 jelentése klóratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport; és

A^3 jelentése hidrogénatom.

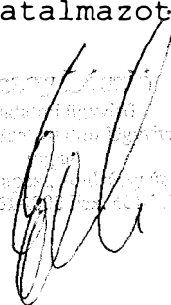
19. Gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot és egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazza.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény a CRF túlzott termelődésével jellemezhető rendellenesség kezelésére.

21. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény szorongás vagy depresszió kezelésére.

A meghatalmazott:

Bohár György
székhelyi igazgató
az S.P.G. és K. Szervezet Magyarországi Irodája
H-1062 Budapest, József körút 13.
Telefon: 461-1111, 461-1112



azon rap nélkül
gal Melinda