

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 190 997

A bejelentés napja: (22) 82. 12. 22.

(21) (4132/82)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
US:

(32)
81. 12. 23.

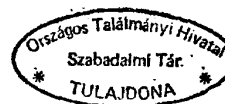
(31)
(333 830)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 01. 28.

Megjelent: (45) 1988. VIII. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495



Feltaláló(k): (72)

ifj. TEPLÉ Davis L., Evansville, YEVICH Joseph P., Newburgh, US

Szabadalmaz: (73)

Bristol-Myers Co., New York, US

(54) ELJÁRÁS BENZIZOTIAZOLIL- ÉS BENZIZOXAZOLIL-PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol

R jelentése (h), (i), (j), (k), (e) vagy (f) általános képletű csoport, ahol

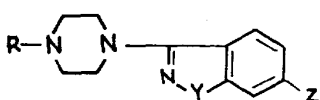
n jelentése 3 vagy 4, és

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport,

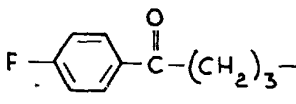
Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyületek és ezek gyógyászatiilag elfogadható, nem-toxikus savaddíciós sói előállítására.

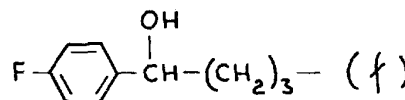
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek értékes élettani hatást, nevezetesen szelektív pszichotróp hatást (idegrendszeri hatást) mutatnak. E hatásuk révén a találmány szerinti vegyületeket neuroleptikus (antipszichotikus) szerekként lehet alkalmazni.



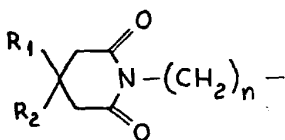
(I)



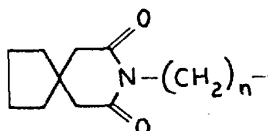
(e)



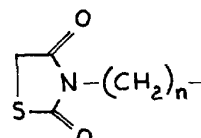
(f)



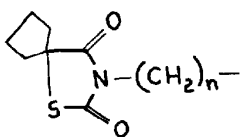
(h)



(i)



(j)



(k)

A találmány tárgya eljárás gyógyszer- és élettani hatású heterociklusos vegyületek előállítására. Részletesebben, a találmány tárgya eljárás olyan, az 1-es és 4-es helyzetben helyettesített piperazin-származékok előállítására, ahol a piperazingyűrű egyik helyettesítője 4,5-benzizotiazol-3-il-csoport vagy 4,5-benzizoxazol-3-il-csoport, és a másik helyettesítő valamely (a piperazingyűrűhöz egy alkil-láncon keresztül kapcsolódó) alábbi típusú heterociklusos csoport vagy butirofenon- (vagy a megfelelő karbinol) típusú csoport:

valamely β,β -dialkil-glutarimidből leszármaztatható (b) általános képletű csoport,

az azaspiro[4,5]dekán-dionból leszármaztatható (a) képletű csoport,

a tiazolidin-dionból leszármaztatható (c) képletű csoport,

a spirociklopentil-2,4-tiazolidin-dionból leszármaztatható (d) képletű csoport,

a butirofenonból leszármaztatható (e) képletű csoport, vagy

a „butirofenon-karbinol”-ból leszármaztatható (f) képletű csoport. Wu (3 398 151. számú amerikai szabadalmi leírás), Wu és munkatársai (3 717 634. számú amerikai szabadalmi leírás), továbbá Wu és munkatársai további közleményei [J. Med. Chem., 12, 876–881 (1969); 15, 447–479 (1972)] ismertettek olyan pszichotróp (idegrendszeri) hatású azaspiro[4,5]dekán-dion-származékokat és dialkil-glutarimid-származékokat, amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol R^1 és R^2 jelentése alkilcsoport, vagy együttes jelentésük 1,4-butilén-csoport vagy 1,5-pentilén-csoport, és B jelentése többek között adott esetben helyettesítet fenilcsoport, 2-piridil-csoport, pirimidin-2-il-csoport vagy szimmetrikus triazin-2-il-csoport.

Casten és munkatársai (4 182 763. számú amerikai szabadalmi leírás) ismertetik a (2) képletű, a biológiai irodalomban buspiron néven említett vegyület szorongásoldó hatását.

Benica és munkatársai [J. Am. Pharmaceutical Association, 451–456 (1950)] ismertettek olyan (3) általános képletű 3,3-dialkil-glutarimid-származékokat, ahol R^1 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és leírják, hogy e vegyületeknek nem volt számottevő élettani hatásuk.

Az irodalomból ismeretesek egyes tiazolidin-dion-származékok. Így például Jones és munkatársai [J. Chem. Soc., London, 91–92 (1946)] leírnak 5,5-dialkil-2,4-tiazolidin-dion típusú barbitursav-analógokat, amelyek közül a (4) képletű 5-spirociklohexil-2,4-tiazolidin-dion egereken altató és fájdalomcsillapító hatást mutatott.

Az 1-es és 4-es helyzetben kétszeresen helyettesített piperazin-származékok ugyancsak ismeretesek az irodalomból, az alábbiakban szemléltetésképpen bemutatunk néhány ilyen vegyületet.

A 2 023 594A számú nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti az (5) általános képletű, ahol n jelentése 1, 2 vagy 3 és R jelentése többek között (g) általános képletű csoport, ahol m jelentése 0 vagy 1 és X jelentése kénatom, oxigénatom, iminocsoport, alkil-iminocsoport vagy metilén-csoport,

1-(R-alkil)-4-(3-trifluor-metiltio-fenil)-piperazin-származékokat, amelyeket a szorongás és depresszió oldására lehet használni.

5 Rajsner és munkatársai [Collect. Czech. Chem. Commun., 40(4), 1218–1230 (1975)] a kémiai szerkezet és a pszichotróp hatás összefüggéseit vizsgáló tanulmányukban többek között butirofenon-származékokat írnak le, például a (6) képletű vegyületet.

10 A fentiekben említett szabadalmi leírások és közlemények egyike sem említi a jelen találmány szerinti 4,5-benzizotiazolil- és 4,5-benzizoxazolil-származékokat, és nem is utalnak ilyen vegyületekre.

15 Szélesebb értelemben a jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol

R jelentése (h), (i), (j), (k), (e) vagy (f) általános képletű csoport, ahol n jelentése 3 vagy 4, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

20 Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, neuroleptikus (antipszichotikus) hatású piperazin-származékok, valamint ezek gyógyászati lagon elfogadható, nem-toxikus savaddíciós sói előállítására.

25 A jelen leírásban a „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen klór- vagy brómatomot jelent; a „rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomot tartalmazó ilyen csoportokat jelent. Példaképpen megemlítjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, 1-butil-, 1-metil-propil- és 2-metil-propilcsoportot.

A jelen találmány szerinti, gyógyászati lagon elfogadható savaddíciós sók olyan sók lehetnek, amelyekben az anion nem növeli meg számottevően az említett vegyület toxicitását vagy változtatja meg élettani hatását, és így e sók az (I) általános képletű bázisokkal élettanilag egyenértékűek. Gyógyászati célra általában előnyösen e sókat használjuk. Egyes esetekben e sók bizonyos fizikai tulajdonságai a gyógyászati készítmények előállítása szempontjából előnyösebbek lehetnek, mint a megfelelő bázisok tulajdonságai. Ilyen előnyös tulajdonságok például a jobb oldhatóság, az a tény, hogy nem nedvszívóak, a tablettakészítés szempontjából fontos összenyomhatóság, továbbá az, hogy egy adott só a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal nem összeférhetetlen. Az ilyen sókat ismert módon, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (I) általános képletű bázist, előnyösen valamely oldószerben, mégpedig valamely szokásosan használt semleges oldószerben, például vízben, dietil-éterben, benzolban, etanolban, etil-acetátban vagy előnyösen acetonitrilben a megfelelő savval kezeljük. A sókat előállíthatjuk ionkicserélés útján vagy valamely ioncserélő gyantával végzett kezelés útján, amikor is az (I) általános képletű vegyület valamely sójában szereplő aniont valamely más anionra cserélünk, mégpedig olyan körülmények között, hogy a kívánt sót el tudjuk különíteni, például oldatból való kicsapás útján, oldószeres kizárás útján, valamely ioncserélő gyantával töltött oszlopról való lemosás útján, vagy valamely ilyen oszlopon való megkötés útján. Az (I) általános képletű vegyületekből gyógyászati lagon elfogadható savaddíciós sókat állítha-

tunk elő például az alábbi savakkal: kénsav, foszforsav, sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, citromsav, ecetsav, benzoosav, fahéjsav, mandulasav, foszforsav, salétromsav, nyálkasav, izetionsav, palmitinsav, heptánsav és más, hasonló savak.

A jelen találmány szerinti olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő piperazin-típusú vagy imid-típusú termékeket a Wu és munkatársai fent idézett szabadalmi leírásaiban ismertetett módszerekkel analóg módon alkilezzük. Így a jelen találmány szerinti a), b/1) és b/2) eljárást az egyik előnyös (I) általános képletű vegyület [(Ia) képlet, R jelentése (i) általános képletű csoport, n jelentése 4, Y jelentése kénatom és Z jelentése hidrogénatom], a 8-[4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-butil]-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion előállításának példáján az A-, B/1- és B/2-reakcióegyenlettel szemléltetjük. Az említett reakcióegyenletekben szereplő általános képletekben M jelentése valamely alkálifémion, és a halogénatomként megadott brómatom csak példaképpen szerepel, hasonló módon használhatunk más halogénatomokat, például klóratomot vagy jódatomot, továbbá más, alkalmas, könnyen lehasadó csoportokat, így például szulfát-, foszfát-, tozilát- vagy mezilátcsoportot vagy más, hasonlókat.

Az A-reakcióegyenlettel szemléltetett a) eljárás tehát: eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése a fentiekben meghatározott (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, melyre jellemző, hogy valamely (II) általános képletű, ahol A jelentése $-(CH_2)_n-X$ általános képletű csoport, ahol n jelentése 3 vagy 4 és X jelentése valamely reakcióképes, lehasadó csoport, mint például klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, továbbá szulfát-, foszfát-, tozilát- vagy mezilátcsoport, és

imid jelentése (b) általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport, vagy (a), (c) vagy (d) képletű csoport,

imid-származékot valamely semleges oldószerben, valamely (III) általános képletű, ahol Y oxigénatom vagy kénatom és Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyülettel reagáltatunk.

A B/1- és B/2-reakcióegyenletekkel szemléltetett b/1)- és b/2)-eljárások lényege tehát: eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése a fentiekben megadott (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, melyre jellemző, hogy valamely (IV) általános képletű, ahol M jelentése valamely alkálifémion, például nátrium-, kálium- vagy lítiumion és imid jelentése (b) általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport, továbbá (b), (c) vagy (d) képletű csoport, imid-származékot valamely semleges oldószerben, valamely (V) vagy (Va) általános képletű, ahol X jelentése valamely reakcióképes, lehasadó csoport, például klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, vagy szulfát-, foszfát-, tozilát- vagy mezilátcsoport, és az (Va) általános képletben előnyösen bróm-, klór- vagy jódatom, n jelentése 3 vagy 4, Y jelentése oxigén-

atom vagy kénatom, és Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyülettel reagáltatunk.

A találmány szerinti a) eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint e reakciókat olyan körülmények között hajtjuk végre, ahogyan a tercier aminokat általában a szekunder aminok alkilezése útján előállítják. Így az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat valamely semleges közegben, körülbelül 50°C és körülbelül 200°C közötti hőmérsékleten valamely bázis, mint savmegkötő-szer jelenlétében reagáltatjuk. Alkalmas szerves és szerves savmegkötőszerek például a tercier aminok, az alkálifémek és alkáliföldfémek karbonátjai, hidrogén-karbonátjai vagy hidridjei, különösen előnyösen nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot használunk. A jelen leírásban a „semleges oldószer” kifejezés olyan protikus vagy aprotikus oldószert vagy hígítószert jelent, amely szemétként nem lép reakcióba a reagensekkel vagy a termékekkel. Ebben a tekintetben különösen előnyösen alkalmas oldószer az acetonitril, amelyben a reakciót kényelmesen elvégezhetjük az oldószer forrójánál. Körülbelül 2–24 órás reakcióidő alatt kielégítő hozammal kapjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket. Az (I) általános képletű termékeket ismert módszerekkel tisztíthatjuk, így például a szokásos oldószerekből, mint például acetonitrilből, izopropanolból, metanolból, etanolból vagy más, hasonlókból átkristályosítva, vagy pedig más, szokásos módszerekkel, például szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva, eluensként kloroform és alkanolok, mint például a metanol vagy etanol elegyeit használva.

A jelen találmány szerinti b/1) és b/2) eljárás együttesen olyan egységes eljárást képvisel az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, amely eljárásban valamely imid-alkálifém-sző típusú terméket [(IV) általános képlet] alkilezzük. E reakciót szokásos laboratóriumi körülmények között végezzük, például a Gabriel-szintézis alkilezési lépésében alkalmazott körülmények között [lásd: S. Gabriel, Ber., 20, 2224 (1987)]. Így például eljárhatunk úgy, hogy a reagenseket valamely semleges oldószerben, 50°C és 200°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. E célra különösen előnyösen alkalmazható oldószerek a toluol és a xilol, de használhatunk más olyan oldószereket is, amelyek nem gyakorolnak káros befolyást sem a reakcióra, sem a reagensekre. Alkalmas további ilyen oldószerek például a dioxán, benzol, dimetilformamid, aceton, acetonitril, n-butanol és más, hasonlók. A (IV) általános képletű alkálifém-sókat általában úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő imidet valamely alkalmas oldószerben, valamely alkálifém-hidriddel, mint például nátrium-hidriddel, valamely alkálifém-alkohollal, mint például nátrium-etillal, valamely alkálifém-amiddel, mint például nátrium-amiddel, valamely alkálifém-hidroxiddal, mint például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, vagy valamely alkálifém-karbonáttal, mint például nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal kezeljük. A reakció előtt nem

szükséges előre elkészítenünk a (IV) általános képletű alkálifém-sókat, és ezért eljárhatunk úgy, hogy az imid típusú köztiterméket és az (V) vagy (Va) általános képletű piperazin-típusú alkilezőszert valamely bázis, előnyösen nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében, valamely semleges oldószerben reagáltatjuk.

A jelen találmány szerinti azon (I) általános képletű vegyületeket, ahol

R jelentése (e) vagy (f) képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű, ahol

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, piperazin-származékot valamely semleges oldószerben, valamely (X) általános képletű, ahol

X jelentése a fenti, és legelőnyösebben klóratom vagy brómatom, vegyülettel reagáltatunk, és így (Ib) általános képletű vegyületet állítunk elő, majd kívánt esetben az így kapott (Ib) általános képletű vegyületet a megfelelő (Ic) általános képletű vegyületté redukáljuk.

A (III) általános képletű piperazinil-benzizotiazol- és benzizoxazol-származékokat úgy állítjuk elő, hogy 3-klór-6-Z-4,5-benzizotiazolt vagy 3-klór-6-Z-4,5-benzizoxazolt magas hőmérsékleten főlösléggben vett piperazinnal reagáltatunk. A kiindulási 3-klór-4,5-benzizotiazolt például úgy állítjuk elő, hogy 4,5-benzizotiazol-3-(2H)-ont 4 órán át 100–140 °C hőmérsékleten, foszfor-pentakloriddal reagáltatunk. Hasonló módon, a 4,5-benzizoxazol-3-ont H. Boshagen [Ber. 100, 3326 (1967)] módszere szerint, foszfor-oxikloriddal és trietil-aminnal kezelve alakítjuk át 3-klór-4,5-benzizoxazollá.

A jelen találmány szerinti vegyületek értékes élettani hatásokat mutatnak, nevezetesen pszichotróp hatásuk van. Nem-toxikus dózisokban szelektíven hatnak a központi idegrendszerre, és különösen értékes neuroleptikus (antipszichotikus) hatásuk. Más, ismert, antipszichotikus hatású vegyületekhez hasonlóan az (I) általános képletű vegyületek ismert in vivo és in vitro farmakológiai tesztrendszerekben kiváltanak bizonyos hatásokat, amelyekről ismeretes, hogy jó összefüggést mutatnak az ilyen vegyületeknek embereken megfigyelhető, a szorongás és az akut (heveny) és krónikus (idült) pszichózis enyhülését eredményező hatásaival. Az alábbiakban szemléltetésképpen megadunk néhány ilyen szokásos in vivo tesztrendszert, amelyek segítségével besorolhatjuk az ilyen vegyületeket, megkülönböztethetjük a pszichotróp szereket a nem-specifikus központi idegrendszeri depresszáns hatású vegyületektől, valamint meghatározhatjuk e vegyületek hajlamát az esetleges mellékhatásokra (például kataléptikus hatás). A mellékhatások tekintetében ismeretes, hogy az antipszichotikus hatású szereknek nyugtató hatása van, és extrapiramidális reakciókat is válthatnak ki, így például akut torziós disztoniát (rendellenes izomtónust), akatiziát (kényszeres mozgást), tardív diszkinéziát (mozgászavart) válthatnak ki, továbbá befolyásolhatják az autonóm idegrendszert is.

Tesztrendszer	Irodalom
5 A feltételes menekülési válaszreakció (conditioned avoidance response, CAR) gátlása	Albert, <i>Pharmacologist</i> , 4, 152 (1962); Wu és munkatársai, <i>J. Med. Chem.</i> , 12, 876–881 (1969).
10 Katalépszia	Costall és munkatársai, <i>Psychopharmacologia</i> , 34, 233–241 (1974); Berkson, J. <i>Amer. Statist. Assoc.</i> , 48, 565–599 (1953).
15 Verekedési teszt egéren	Tedeschi és munkatársai, <i>J. Pharmacol. Expt. Therap.</i> , 125, 28 (1959).
Rotarod-teszt	Kinnard és munkatársai, <i>J. Pharmacol. Expt. Therap.</i> , 121, 354 (1957).
20 Apomorfin sztereotípiá	Janssen és munkatársai, <i>Arzneimittelforsch.</i> , 17, 841 (1966).

A jelen találmány szerinti vegyületek pszichotróp hatását és specifikus voltát továbbá úgy is kimutathatjuk, hogy a tudomány mai állása szerinti in vitro tesztrendszerekkel azt vizsgáljuk, hogy hogyan kötődnek e vegyületek a központi idegrendszer receptoraihoz. Bizonyos vegyületekről (amelyeket általában ligandumoknak neveznek) kimutatták, hogy elsősorban az agyszövet olyan specifikus, nagy affinitású (kötőerejű) helyeihez kötődnek, amelyek a pszichotróp hatásért, vagy az esetleges mellékhatásokért felelősek. Ha valamely vizsgált vegyület gátolja egy radioaktív izotóppal jelzett ligandumnak az ilyen specifikus, nagy affinitású helyekhez való kötődését, akkor e gátlás mértékét tekintjük mérvadónak arra nézve, hogy a vizsgált vegyület in vivo körülmények között milyen mértékben képes a központi idegrendszer megfelelő funkcióját befolyásolni vagy mellékhatásokat kiváltani. Ezt az elvet alkalmazzák az alábbiakban példaképpen megadott tesztrendszerek:

Receptorkötési tesztrendszer	Irodalom
45 dopamin	Burt és munkatársai, <i>Molec. Pharmacol.</i> , 12, 800 (1976); <i>Science</i> , 196, 326 (1977); Creese és munkatársai, <i>Science</i> , 192, 481 (1976).
50 kolinerg	Yamamura és munkatársai, <i>Proc. Natn. Acad. Sci., USA</i> , 71, 1725 (1974).
55 α -receptor	Crews és munkatársai, <i>Science</i> , 202, 322 (1978); Rosenblatt és munkatársai, <i>Brain Res.</i> , 160, 186 (1979); U'Prichard és munkatársai, <i>Science</i> 199, 197 (1978); U'Prichard és munkatársai, <i>Molec. Pharmacol.</i> , 13, 454 (1977).
60 szerotonin 2-es típus	Peroutka és Snyder, <i>Molec. Pharmacol.</i> , 16, 687 (1979).

A fentiekben említett tesztrendszerekben kapott eredmények alapján az (I) általános képletű vegyületeknek várhatóan jó antipszichotikus hatásuk van, ugyanis viszonylag erős hatást mutatnak a CAR-gátlási tesztben, orális (szájon át adagolva mért) ED_{50} -értékük kisebb, mint testsúlykilogrammonként 100 mg/kg, 3H -spiperon-dopamin receptor-kötési tesztrendszerben mérhető IC_{50} -értékük kisebb, mint 1000 nanomól. A CAR-gátlási tesztrendszer és a spiperon-tesztrendszert úgy tekintjük, hogy az e vizsgálatokban kapott eredmények alapján megbízhatóan meg lehet jósolni egy adott vegyületnek emberen kifejtett antipszichotikus hatását. Ami a szelektív antipszichotikus hatást illeti, a jelen találmány szerint előnyös vegyületek szignifikáns hatást mutatnak a dopamin receptor-kötési tesztben, és a katalapsziát kiváltó dózisoknál alacsonyabb dózisokban gátolják patkányokon a feltételes menekülési válaszreakciót (CAR).

Ebben a tekintetben különösen előnyös a 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion; amely patkányokon a CAR-gátlást kiváltó dózis körülbelül nyolcszorosaiban is csak kevéssé okoz katalapsziát, ez arra vall, hogy e vegyületnek várhatóan alig lesznek extrapiramidális mellékhatásai.

Amint ezt a fentiekben említettük, a jelen találmány szerinti vegyületeknek pszichotróp hatásai vannak, amelynek révén e vegyületeket neuroleptikus (antipszichotikus) szerekként használhatjuk. Az emlősöknek valamely (I) általános képletű vegyület, vagy valamely ilyen vegyület gyógyszerilag elfogadható, savaddíciós sóját testsúlykilogrammonként körülbelül 0,01 mg és 40 mg közötti, hatékony dózisban adjuk be.

A jelen találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk orálisan (szájon át), rektálisan (a végbélen át) és parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), vagyis intramuszkulárisan (az izomba), intravénásan (a vénába) vagy szubkután (a bőr alá). Általában azt találtuk, hogy ha a jelen találmány szerinti vegyületet az előnyös úton, orálisan adagoljuk, akkor egy adott hatás kiváltásához több hatóanyagot kell beadnunk, mintha a hatóanyagot parenterálisan adagoljuk. A klinikai gyakorlatnak megfelelően a jelen találmány szerinti vegyületeket előnyösen olyan koncentrációban alkalmazzuk, amely már a kellő neuroleptikus (antipszichotikus) hatásokat kiváltja, de még nem okoz káros vagy nem-kívánatos mellékhatásokat. Gyógyászati célokra a jelen találmány szerinti vegyületeket általában gyógyászati készítmények formájában használjuk, amely készítmények valamely (I) általános képletű vegyületnek, vagy ilyen vegyület gyógyszerilag elfogadható savaddíciós sójának az antipszichotikus hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét és valamely gyógyszerilag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak. Előnyösen körülbelül 1 mg és 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményeket használunk, e készítmények a szokásos módon lehetnek kerek vagy szögletes tabletták, kapszulák, porok, vizes vagy olajos szuszpenziók, szirupok vagy vizes oldatok.

Az előnyös orális készítmények a tabletták és a

kapszulák, ezek a szokásos kísérőanyagokat tartalmazhatják, így például kötőanyagokat (például cukorszirupot, gumiarábikumot, zselatint, szorbitot, tragakanta-mézgát vagy polivinil-pirrolidont), töltőanyagokat (például laktózt, cukrot, kukoricakeményítőt, kalcium-foszfátot, szorbitot vagy glicint), csúsztatószerkeket (például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilén-glikolt vagy szilícium-dioxidot), szétesést elősegítő anyagokat (például keményítőt) és nedvesítőszereket (például nátrium-lauril-szulfátot). A parenterális adagolásra szánt készítmények az (I) általános képletű vegyületeknek a szokásos vivőanyagokkal készített oldatait vagy szuszpenzióit, például intravénás injekció céljaira vizes oldatokat, intramuszkuláris injekció céljaira pedig olajos szuszpenziókat alkalmazunk. Az ilyen, parenterális adagolásra alkalmas, megfelelően átlátszó és stabil készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy elkészítjük a hatóanyag 0,1% és 10% közötti koncentrációjú oldatát vízzel vagy valamely vivőanyaggal, például valamely többértékű alifás alkohollal, mint például glicerinnel, propilén-glikollal vagy polietilén-glikollokkal vagy ezek keverékével. A polietilén-glikolok nem-illékony, általában cseppfolyós halmazállapotú anyagok keverékei, amelyek mind vízben, mind szerves folyadékokban oldódnak, és molekulásúlyuk körülbelül 200 és 1500 közé esik.

Az előzőekben leírt vizsgálati módszerekkel vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását, melyet az alábbiakban szemléltetünk a vizsgálatok jelölésénél:

A = feltételes menekülési válaszreakció (CAR);

B = katalapszia;

C = dopamin receptor kötődés.

Példa száma	Vizsgálat	Eredmény
40	A	$ED_{50} = 10,5$ mg/kg
	B	inaktív
	C	$IC_{50} = 8,47$ nM
(hidroklorid)	A	$ED_{50} = 10,9$ mg/kg
	B	$ED_{50} = 84,4$ mg/kg
	C	nem vizsgáltuk
45	A	nem vizsgáltuk
	B	nem vizsgáltuk
	C	$IC_{50} = 78,0$ nM
50	A	$ED_{50} = 27,5$ mg/kg
	B	nem vizsgáltuk
	C	$IC_{50} = 53,4$ nM
12.	A	$ED_{50} = 7,4$ mg/kg
	B	$ED_{50} = 16,4$ mg/kg
	C	$IC_{50} = 10,2$ nM
55	A	$ED_{50} = 10,6$ mg/kg
	B	$ED_{50} = 68,2$ mg/kg
	C	$IC_{50} = 27,3$ nM
13.	A	$ED_{50} = 2,4$ mg/kg
	B	$ED_{50} = 5,0$ mg/kg
	C	$IC_{50} = 2,03$ nM
60	A	$ED_{50} = 23,2$ mg/kg
	B	$ED_{50} = 50,0$ mg/kg
	C	$IC_{50} = 940$ nM
17.	A	$ED_{50} = 26,0$ mg/kg
	B	nem vizsgáltuk
	C	$IC_{50} = 59,0$ nM

Példa száma	Vizsgálat	Eredmény
6.	A	ED ₅₀ = 8,3 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 11,7 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 224 nM
14.	A	ED ₅₀ = 5,8 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 39,9 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 73,4 nM
15.	A	ED ₅₀ = 1 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 2,2 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 29,5 nM
2.	A	ED ₅₀ = 16,9 mg/kg
	B	inaktív
	C	inaktív
1.	A	kissé aktív
	B	nem vizsgáltuk
	C	inaktív
8.	A	ED ₅₀ = 8,1 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 21,5 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 78,4 nM
7.	A	ED ₅₀ = 11,6 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 45,0 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 41,7 nM
10.	A	ED ₅₀ = 4,1 mg/kg
	B	ED ₅₀ = 15,2 mg/kg
	C	IC ₅₀ = 23,0 nM
11.	A	ED ₅₀ = 35,2 mg/kg
	B	nem vizsgáltuk
	C	IC ₅₀ = 48,6 nM
9.	A	ED ₅₀ = 24,3 mg/kg
	B	nem vizsgáltuk
	C	IC ₅₀ = 54,9 nM

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákkal szemléltetjük.

1. példa

3-(Piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol [(XI) képlet]

37,8 g (0,235 mól) 3-klór-4,5-benzizotiazol és 304,2 g (3,53 mól) piperazin elegyét argon atmoszférában, 20 órán át, 120 °C hőmérsékleten tartjuk egy zárt edényben. Utána az elegyet feloldjuk 2 l vízben, és a vizes oldatot diklór-metánnal többször kirázzuk. A diklór-metános oldatokat egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk dietil-éterben, az oldatlan részeket kiszűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon viszkózus olaj formájában 24,4 g (hozam: 47%) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol szabad bázist kapunk.

A szabad bázis egy mintáját úgy alakítjuk sósavas sóvá, hogy dietil-éterben etanolos sósav-oldattal kezeljük, majd a sót metanol és etanol elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon analitikailag tiszta 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol-hidrogénkloridot kapunk, op.: 280 °C (bomlik).

Analízis a C₁₁H₁₃N₃S.HCl képlet alapján:
számított: C: 51,66; H: 5,52; N: 16,43%,
talált: C: 51,34; H: 5,46; N: 16,16%.

2. példa 3-(Piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazol [(XII) képlet]

5 19,6 g (0,128 mól) 3-klór-4,5-benzizoxazol és 110 g (1,28 mól) piperazin elegyét zárt edényben, 20 órán át 120 °C hőmérsékleten tartjuk. Utána az elegyet vízzel hígítjuk, és a vizes oldatot diklór-metánnal többször kirázzuk. A diklór-metános részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 21,2 g (hozam: 82%) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazol szabad bázist kapunk.

15 A szabad bázis egy mintáját sósavas sóvá alakítjuk, és a sót metanol és etanol elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon analitikailag tiszta 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazol-hidrogénkloridot kapunk, op.: 326 °C (bomlik).

20 Analízis a C₁₁H₁₃N₃O.HCl képlet alapján:
számított: C: 55,12; H: 5,89; N: 17,54%,
talált: C: 55,25; H: 5,82; N: 17,53%.

3. példa

8-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion [(Ia) képlet] A) módszer

30 24,3 g (0,11 mól) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol, 33,5 g (0,11 mól) 8-(4-bróm-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion, 32,4 g (0,23 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,9 g (0,023 mól) kálium-jodid 1 l acetonitrilrel készült elegyét 20 órán át keverés közben forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot feloldjuk 350 ml kloroformban. Az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, lehűtjük és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük. Ezt a szilárd terméket acetonitrilből, csontszénrel derítve átkristályosítjuk. Ily módon első generációként 25,1 g (op.: 120–124 °C), második generációként 6,0 g (op.: 123–126 °C) cím szerinti vegyület szabad bázist kapunk, tehát az összhozam 31,1 g (64%). E terméket acetonitrilből átkristályosítva analitikailag tiszta 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont kapunk, op.: 124–126 °C.

50 Analízis a C₂₄H₃₂N₄O₂S képlet alapján:
számított: C: 65,42; H: 7,32; N: 12,72%,
talált: C: 65,45; H: 7,31; N: 12,75%.
NMR-spektrum (CDCl₃): 1,60 (12H, m), 2,57 (4H, s), 2,62 (6H, m), 3,54 (4H, m), 3,79 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,81 (2H, m).

60 31 g szabad bázis forró izopropanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 12,3 ml 5,7 normál etanolos sósav-oldatot, az így kapott oldatot lehűtjük, a kivált csapadékot kiszűrjük és csökkentett nyomáson, 80 °C hőmérsékleten megszáritjuk. Ily módon 29,6 g 8-{4-[4-[4,5-benzizotiazol-3-il]-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion-hidrogénkloridot kapunk, op.: 219–220 °C.

65 Analízis a C₂₄H₃₂N₄O₂S.HCl képlet alapján:

számított: C: 60,43; H: 6,98; N: 11,75%,
talált: C: 60,57; H: 6,98; N: 11,75%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,55 (12H, m),
2,64 (4H, s), 3,40 (10H, m), 4,05 (2H, d, 12,0 Hz),
7,50 (2H, m), 8,10 (2H, m), 12,15 (1H, széles s).
A szabad bázis egy mintáját etanolos sósav-oldat-
ot tartalmazó acetonitrilből kristályosítva 8-{4-[4-
(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-
azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion-dihidrogénklorid-
dihidrátot kapunk, op.: 118–120 °C.
Analízis a $C_{24}H_{32}N_4O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ képlet
alapján:
számított: C: 52,45; H: 6,97; N: 10,20%,
talált: C: 52,68; H: 6,91; N: 10,29%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,55 (12H, m),
2,64 (4H, s), 3,14 (4H, m), 3,58 (6H, m), 4,06 (2H,
d, 12,0 Hz), 5,48 (4H, s), 7,50 (2H, m), 8,10 (2H,
m), 11,60 (1H, széles s).

B) módszer

5,0 g (0,0228 mól) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizo-
tiazol, 9,8 g (0,0456 mól) 1,4-dibróm-bután és 7,9 g
(0,057 mól) finoman elporított, vízmentes kálium-
karbonát 100 ml etanollal készült elegyét 16 órán
át keverés közben forraljuk. Lehűtés után az oldat-
lan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert
csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A szilárd
maradékot 70 ml izopropanollal felforraljuk, és az
oldatlan részeket kiszűrjük. A szűrletet eredeti tér-
fogatának körülbelül felére betöményítjük, majd
lehűtjük. Ily módon 5,58 g (hozam: 69,1%) 8-(4,5-
benzizotiazol-3-il)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]dekán-
bromidot kapunk, op.: 246,5–253 °C.

Analízis a $C_{15}H_{20}BrN_3S \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:
számított:

C: 50,21; H: 5,76; N: 11,71; H_2O : 1,26%,
talált:

C: 50,04; H: 5,68; N: 11,60; H_2O : 1,50%.
2,52 g (0,0151 mól) 3,3-tetrametilén-glutarimid,
5,34 g (0,0151 mól) 8-(4,5-benzizotiazol-3-il)-8-aza-
5-azoniaspiro[4,5]dekán-bromid és 2,4 g (0,0173
mól) porított kálium-karbonát 125 ml toluollal ké-
szült elegyét 24 órán át keverve forraljuk, majd az
oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldó-
szert ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük forró
toluolban, és forró heptánnal hígítjuk. A forró ol-
datot aktívszénnel kezeljük, a szénét kiszűrjük,
majd lehűtjük. Ily módon 4,46 g (hozam: 67,2%)
szilárd terméket kapunk, op.: 109,5–120 °C. E ter-
méket metanolból átkristályosítva 8-{4-[4-(4,5-ben-
zizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro-
[4,5]dekán-7,9-dion szabad bázist kapunk, op.:
127,5–130 °C.

4. példa

8-{4-[4-(4,5-Benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion
[(XIII.) képlet]

A 3. példában leírt módon eljárva, és 8-(4-bróm-
butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dionból és 3-(piper-
azin-1-il)-4,5-benzizoxalból kiindulva, és a szabad

bázist izopropanolból átkristályosítva 40%-os ho-
zammal kapjuk a 8-{4-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-
piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-
dion-hemihidrátot, op.: 96–98 °C.*

5 Analízis a $C_{24}H_{32}N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$ képlet alapján:
számított:

C: 66,49; H: 7,68; N: 12,93; H_2O : 2,08%,
talált:

C: 66,59; H: 7,59; N: 12,87; H_2O : 2,38%.

10 NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,55 (12H, m), 2,41
(2H, m), 2,57 (4H, s), 2,60 (4H, m), 3,57 (4H, m),
3,89 (3H, m), 7,15 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,66 (1H,
d, 8,0 Hz).

15

5. példa

3-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-tiazolidin-2,4-dion
[(XIV) képlet]

20

a) lépés

Tiazolidin-2,4-dion-nátrium-só

11,71 g (0,1 mól) tiazolidin-2,4-diont keverés és
szükség szerinti melegítés közben feloldunk 100 ml
0,1 normál nátrium-hidroxid-oldatban (0,1 mól).
25 A lúgos oldatról az oldószert csökkentett nyomá-
son ledesztillálva felszilárd maradékot kapunk,
amelyet acetonnal ismételtelen eldörzsölünk, és az
oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily
módon kristályos, szilárd terméket kapunk. Ezt a
30 terméket kiszűrjük, acetonnal mossuk és 60 °C hő-
mérsékleten, csökkentett nyomáson megszáritjuk.
Ily módon 15,1 g (hozam: 95%) tiazolidin-2,4-
dion-nátrium-sót kapunk, op.: 225 °C (bomlik).

35

b) lépés

3-(4-Bróm-butil)-tiazolidin-2,4-dion

40

64,77 g (0,3 mól) 1,4-dibróm-bután 500 ml víz-
mentes dimetil-formamiddal készült oldatához
hozzáadunk 13,91 g (0,1 mól) tiazolidin-2,4-dion-
nátrium-sót, és az elegyét 16 órán át szobahőmér-
sékleten keverjük. Az így kapott tiszta oldatról az
45 oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a
maradékot feloldjuk kloroformban, az oldatlan ré-
szeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csök-
kentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradéként
kapott aranysárga színű olajat ledesztillálva
50 20,62 g (hozam: 81%) 3-(4-bróm-butil)-tiazolidin-
2,4-diont kapunk, fp.: 105–115 °C/2,7 Pa.

50

c) lépés

55 3-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-tiazolidin-2,4-dion-dihidrogénklorid

60

3-(4-bróm-butil)-tiazolidin-2,4-diont 3-(piper-
azin-1-il)-4,5-benzizotiazollal a 3. példában leírt mó-
don reagáltatva, és a termék szabad bázist acetoni-
trilben sósavas sóvá alakítva 45%-os hozammal
kapjuk a 3-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-
1-il]-butil}-tiazolidin-2,4-dion-dihidrogénkloridot,
op.: 200–202 °C (acetonitrilből).

65

Analízis a $C_{18}H_{22}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 46,65; H: 5,22; N: 12,09%,
talált: C: 46,35; H: 5,31; N: 13,10%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,70 (4H, m),
3,16 (4H, m), 3,54 (6H, m), 4,06 (2H, d, 12,0 Hz),
4,21 (2H, s), 7,51 (2H, m), 8,10 (2H, m), 11,55 (1H,
széles s).

6. példa

3-{4-[4-(4,5-Benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-tiazolidin-2,4-dion
[(XV) képlet]

3-(4-bróm-butil)-tiazolidin-2,4-diont a 3. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazollal reagáltatva 44%-os hozammal kapjuk a 3-{4-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-tiazolidin-2,4-dion-hidrátot, op.: 104,5–106,5 °C (metanolból).

Analízis a $C_{18}H_{22}N_4O_3S \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:
számított:

C: 57,06; H: 5,99; N: 14,79; H_2O : 1,19%,
talált:

C: 57,17; H: 5,98; N: 14,78; H_2O : 1,28%.

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,64 (4H, m), 2,42 (2H, t, 6,6 Hz), 2,61 (4H, m), 3,58 (6H, m), 3,92 (2H, s), 7,42 (4H, m).

7. példa

8-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-6-tia-8-azaspiro[4,4]nonán-7,9-dion.
[(XVI) képlet]

a) lépés

5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-dion-nátrium-só

1,71 g (0,01 mól), Jones és munkatársai fent idézett közleményében leírt módon előállított 5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-diont keverés és szükség szerinti melegítés közben feloldunk 10 ml 1,0 normál nátrium-hidroxid-oldatban (0,01 mól). A lúgos oldatról az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot acetonnal többször eldörzsöljük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 1,66 g (hozam: 86%) 5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-dion-nátrium-sót kapunk, op.: 243–245 °C.

b) lépés

3-(4-bróm-butil)-5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-dion

12,84 g (0,059 mól) 1,4-dibróm-bután 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatához lassan hozzáadjuk 3,83 g (0,019 mól) 5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-dion-nátrium-só 180 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk kloroformban, az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot ledesztillálva 4,96 g (hozam: 85%) 3-(4-bróm-butil)-5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-diont kapunk, fp.: 122–126 °C/5,3 Pa.

c) lépés

A cím szerinti vegyület hidrogénklorid-hidrátja

A 3-(4-bróm-butil)-5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-diont a 3. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazollal reagáltatva, és a termék szabad bázist sósavas sóvá alakítva 84%-os hozammal kapjuk a 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-tia-8-azaspiro[4,4]nonán-7,9-dion-hidrogénklorid-hidrátot, op.: 214 °C (etanolból).
Analízis a $C_{22}H_{28}N_4O_2S_2 \cdot HCl \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított:

C: 54,72; H: 6,10; N: 11,60; H_2O : 0,37%,
talált:

C: 54,40; H: 6,22; N: 11,40; H_2O : 0,46%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,74 (8H, m), 2,20 (4H, m), 3,15 (4H, m), 3,52 (6H, m), 4,05 (2H, d, 12,0 Hz), 7,49 (2H, m), 8,09 (2H, m), 11,60 (1H, széles s).

8. példa

8-{4-[4-(4,5-Benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-6-tia-8-azaspiro[4,4]nonán-7,9-dion
[(XVII) képlet]

3-(4-bróm-butil)-5-spirociklopentil-tiazolidin-2,4-diont a 3. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazollal reagáltatva, és a termék szabad bázist sósavas sóvá alakítva 88%-os hozammal kapjuk a 8-{4-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-tia-8-azaspiro[4,4]nonán-7,9-dion-hidroklorid-hidrátot, op.: 212–214 °C (izopropanolból).

Analízis a $C_{22}H_{28}N_4O_3S \cdot HCl \cdot 0,75 H_2O$ képlet alapján:

számított:

C: 55,22; H: 6,42; N: 11,71; H_2O : 2,82%,
talált:

C: 54,92; H: 6,23; N: 11,51; H_2O : 2,42%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,75 (8H, m), 2,18 (4H, m), 3,34 (10H, m), 4,07 (2H, d, 12,0 Hz), 7,44 (3H, m), 7,98 (1H, m), 11,20 (1H, széles s).

9. példa

1-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-
butil}-4-metil-4-propil-piperidin-2,6-dion
[(XVIII) képlet]

a) lépés

N-(4-bróm-butil)-3-metil-3-n-propil-glutárimid

25 g (0,15 mól), N. S. Benica és munkatársai fent idézett közleményében leírt módon előállított 3-metil-3-n-propil-glutárimid, 33,5 g (0,15 mól) 1,4-dibróm-bután és 4,6 g (0,29 mól) kálium-karbonát 250 ml acetonitrillel készült elegyét 16 órán át keverés közben forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot ledesztillálva világossárga színű olaj formájában 42,5 g (hozam: 95%) N-(4-bróm-butil)-3-metil-3-n-propil-glutárimidet kapunk, fp.: 165–190 °C/12 Pa.

b) lépés

A cím szerinti vegyület hidrogénkloridja

N-(4-bróm-butil)-3-metil-3-n-propil-glutárimidet a 3. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazollal reagáltatva, és a termék szabad bázist sósavas sóvá alakítva 1-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-metil-4-propil-piperidin-2,6-dion-hidrokloridot kapunk, op.: 163–165 °C.

Analízis a $C_{24}H_{34}N_4O_2S.HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,18; H: 7,37; N: 11,70%,
talált: C: 60,13; H: 7,46; N: 11,52%.

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 0,91 (3H, t, 6,0 Hz), 1,01 (3H, s), 1,29 (2H, m), 1,68 (2H, q, 6,8 Hz), 1,85 (4H, m), 2,53 (4H, s), 3,25 (6H, m), 3,79 (2H, t, 6,9 Hz), 4,08 (4H, m), 7,41 (2H, m), 7,84 (2H, m), 12,70 (1H, széles s).

10. példa

1-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-4,4-dimetil-piperidin-2,6-dion [(XIX) képlet]

4 g (0,0145 mól), a 9. példában leírt módon előállított N-(4-bróm-butil)-3,3-dimetil-glutárimid, 3,18 g (0,0145 mól) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol, 20,04 g (0,145 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,25 g (0,0015 mól) kálium-jodid 150 ml acetonitrillel készült elegyét 12 órán át keverve forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Az így kapott szilárd anyagot dietil-éterből kristályosítva 64%-os hozammal kapjuk az analitikailag tiszta 1-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-4,4-dimetil-piperidin-2,6-diont, op.: 146–147 °C.

Analízis a $C_{22}H_{30}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C: 63,74; H: 7,29; N: 13,52%.
talált: C: 63,78; H: 7,11; N: 13,71%.

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,06 (6H, s), 1,56 (4H, m), 2,48 (4H, s), 2,60 (6H, m), 3,55 (4H, m), 3,80 (2H, t, 7,0 Hz), 7,38 (2H, m), 7,85 (2H, m).

11. példa

1-{4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-4,4-dimetil-piperidin-2,6-dion [(XX) képlet]

a) lépés

N-(4-Bróm-butil)-3,3-dietil-glutárimid

7,0 g (0,041 mól), N. S. Benica és munkatársai fent idézett közleményében leírt módon előállított 3,3-dietil-glutárimid és 1,64 g (0,041 mól) nátrium-hidroxid 100 ml 70%-os, vizes etanollal készült oldatát 20 percig keverés közben melegítjük. Az oldatról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva a 3,3-dietil-glutárimid szilárd nátrium-sóához jutunk, amelyet 150 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, és hozzáadunk 17,7 g (0,082 mól) 1,4-dibróm-butánt. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert

csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk kloroformban, az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot ledesztillálva 11,4 g (hozam: 93%) N-(4-bróm-butil)-3,3-dietil-glutárimidet kapunk.

b) lépés

A cím szerinti vegyület hidrogénklorid-hidrátja

N-(4-bróm-butil)-3,3-dietil-glutárimidet a 3. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazollal reagáltatva, és a termék szabad bázist izopropanolban sósavas sóvá alakítva 1-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-4,4-dietil-piperidin-2,6-dion-hidroklorid-hidrátot kapunk, op.: 179–183 °C (acetonitrilből).

Analízis a $C_{24}H_{34}N_4O_2S.HCl.0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 59,61; H: 7,40; N: 11,59%,
talált: C: 59,50; H: 7,24; N: 11,50%.

NMR-spektrum ($DMSO-d_6$): 0,79 (6H, t, 7,5 Hz), 1,32 (4H, q, 7,5 Hz), 1,60 (4H, m), 2,55 (4H, s), 3,44 (10H, m), 4,07 (2H, m), 7,52 (2H, m), 8,11 (2H, m), 11,78 (1H, széles s).

12. példa

4-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on [(XXI) képlet]

a) lépés

2-(3-Klór-propil)-2-(4-fluor-fenil)-1,3-dioxol

Az irodalomból ismert módon [Chem. Abs., 63, 9959b (1965)] 20 g 4-klór-4'-fluor-butirofenon, 6,9 g etilén-glikol és 0,05 g p-toluol-szulfonsav 50 ml benzollal készült elegyét 30 órán át forraljuk, és a keletkezett vizet leválasztjuk. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva 2-(3-klór-propil)-2-(4-fluor-fenil)-1,3-dioxolhoz jutunk.

b) lépés

A cím szerinti vegyület hidrogénkloridja

4,31 g (0,0176 mól) 2-(3-klór-propil)-2-(4-fluor-fenil)-1,3-dioxol, 3,86 g (0,0176 mól) 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazol, 2,43 g (0,0176 mól) porított kálium-karbonát és 0,88 g (0,0053 mól) kálium-jodid 180 ml vízmentes acetonitrillel készült elegyét 20 órán át forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, az olajos maradékot feloldjuk kloroformban, és az oldatlan részeket ismét kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztillálva olajos maradékot kapunk, amelyet feloldunk 100 ml etanol és 10 ml 3 normál sósav elegyében, és az oldatot negyedórán át forraljuk. Lehűtés után az oldathoz acetonitrilt adunk, és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük. Ily módon 3,3 g terméket kapunk, op.: 248–250 °C. Ezt a terméket etanolból átkristályosítva analitikailag tiszta 4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-

il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on-hidrogénkloridot kapunk, op.: 251–254 °C.

Analízis a $C_{21}H_{22}FN_3OS.HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,06; H: 5,52; N: 10,01%,
talált: C: 59,70; H: 5,47; N: 9,78%.

NMR-spektrum (DMSO— d_6): 2,12 (2H, m); 3,25 (6H, m), 3,56 (4H, m), 4,06 (2H, d, 12,0 Hz), 7,41 (4H, m), 8,08 (4H, m), 11,60 (1H, széles s).

13. példa

α -{3-[4-(4,5-Benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-4-fluor-benzil-alkohol
[(XXII) képlet]

3,34 g (0,008 mól) 4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on-hidrogénklorid 150 ml vízmentes etanollal készült szuszpenziójához keverés közben, részletekben hozzáadunk 1,0 g (0,026 mól) nátrium-bórhidridet. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük, majd etanolos sósav-oldattal megsavanyítjuk, és további 2 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk kloroform és 1 normál, vizes nátrium-hidroxid-oldat két-fázisú elegyében. A kloroformos részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon szabad bázis formájában 2,31 g (hozam: 69%) cím szerinti vegyületet kapunk. A szabad bázist etanolos oldatban, etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és így α -{3-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-4-fluor-benzil-alkohol-hidrogénkloridot kapunk, op.: 200–202 °C.

Analízis a $C_{21}H_{24}FN_3OS.HCl$ képlet alapján:

számított: C: 59,78; H: 5,97; N: 9,96%,
talált: C: 59,34; H: 5,95; N: 9,82%.

NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,70 (4H, m), 3,40 (8H, m), 4,05 (2H, d, 12,0 Hz), 4,59 (1H, m), 5,30 (1H, széles s), 7,35 (6H, m), 8,10 (2H, m), 11,20 (1H, széles s).

14. példa

4-[4-(4,5-Benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on
[(XXIII) képlet]

2-(3-klór-propil)-2-(4-fluor-fenil)-1,3-dioxolt a 12. példában leírt módon 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizoxazollal reagáltatva, és a termék szabad bázist sósavas sóvá alakítva 25%-os hozammal kapjuk a 4-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on-hidrogénkloridot, op.: 260–262 °C (metanolból).

Analízis a $C_{21}H_{22}FN_3O_2.HCl$ képlet alapján:

számított: C: 62,46; H: 5,75; N: 10,41%,
talált: C: 62,18; H: 5,59; N: 10,50%.

NMR-spektrum (DMSO— d_6): 2,11 (2H, m), 2,56 (2H, m), 3,40 (8H, m), 4,12 (2H, m), 7,33 (5H, m), 7,60 (1H, m), 8,06 (2H, m), 11,20 (1H, széles s).

15. példa

α -{3-[4-(4,5-Benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-4-fluor-benzil-alkohol
[(XXIV) képlet]

2,0 g (0,005 mól) 4-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluor-fenil)-bután-1-on-hidrogénkloridot 200 ml vízmentes etanolban 0,57 g (0,015 mól) nátrium-bórhidriddel a 13. példában leírt módon redukálunk. A megsavanyított elegy betöményítése után kapott maradékot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és kloroformmal kirázzuk. A kloroformos oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Ily módon szabad bázis formájában 1,2 g terméket kapunk. Ezt a terméket etanolból átkristályosítva analitikailag tiszta α -{3-[4-(4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-4-fluor-benzil-alkoholt kapunk, op.: 142,5–143,5 °C.

Analízis a $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ képlet alapján:

számított: C: 68,28; H: 6,55; N: 11,38%,
talált: C: 68,13; H: 6,56; N: 11,43%.

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,79 (4H, m), 2,60 (6H, m), 3,64 (4H, m), 4,68 (1H, m), 7,22 (8H, m).

16. példa

8-{4-[4-(3,4-benzizotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion
[(XXV) képlet]

a) lépés

5-(Piperazin-1-il)-3,4-benzizotiazol

4,79 g (0,028 mól), Albert és munkatársai [J. Het. Chem., 15, 529 (1978)] módszerével előállított 5-klór-3,4-benzizotiazol és 36,2 g (0,42 mól) piperazin elegyét zárt edényben 18 órán át 120 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűtés után a reakcióelegyet feloldjuk 400 ml vízben, a vizes oldatot kirázzuk először dietil-éterrel, majd diklór-metánnal. Az egyesített szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon szabad bázis formájában 5,67 g (hozam: 90%) 5-(piperazin-1-il)-3,4-benzizotiazolt kapunk.

A szabad bázis egy mintáját etanolos oldatban etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, ily módon analitikailag tiszta 5-(piperazin-1-il)-3,4-benzizotiazol-dihidrogénkloridot kapunk, op.: 274–275 °C (bomlik).

b) lépés

A cím szerinti vegyület dihidrogénklorid-dihidrátja

4,0 g (0,018 mól) 5-(piperazin-1-il)-3,4-benzizotiazol, 5,5 g (0,018 mól) 8-(4-bróm-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion, 4,98 (0,036 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,83 g (0,005 mól) kálium-jodid 100 ml acetonitrillel készült elegyét 20 órán át keverés közben forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Ily módon szabad bázis formá-

jában 7,38 g (hozam: 93%) cím szerinti terméket kapunk. A szabad bázis etanolos oldatban, etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és a söt etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 5,34 g (hozam: 57%) analitikailag tiszta 8-{4-[4-(3,4-benzizotiazol-5-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion-dihidrogénklorid-hemahidrátot kapunk, op.: 225–227 °C (bomlik).

Analízis a $C_{24}H_{32}N_4O_2S \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,17; H: 6,76; N: 10,73%,
talált: C: 55,55; H: 6,84; N: 10,97%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,52 (12H, m), 2,63 (4H, s), 3,57 (12H, m), 7,05 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,90 (1H, d, 8,0 Hz), 9,35 (2H, széles s).

17. példa

8-{4-[4-(6-klór-4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion
[(XXVI) képlet]

a) lépés

3-(Piperazin-1-il)-6-klór-4,5-benzizoxazol

3,6-diklór-4,5-benzizoxazol a 2. példában leírt módon reagáltatunk piperazinnal. Ily módon 79%-os hozammal kapjuk a 3-(piperazin-1-il)-6-klór-4,5-benzizoxazolt, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

b) lépés

A cím szerinti vegyület

2,03 g (0,067 mól) 8-(4-bróm-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion a 3. példában leírt módon 1,6 g (0,067 mól) 3-(piperazin-1-il)-6-klór-4,5-benzizoxazollal reagáltatunk, s az így kapott nyers bázist sósavas sóvá alakítjuk, majd a söt etanolból átkristályosítjuk. A söt ezután feloldjuk vízben, a vizes oldatot ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és az így kapott szabad bázist izopropanolból átkristályosítjuk. Ily módon 0,3 g (hozam: 10%) analitikailag tiszta 8-{4-[4-(6-klór-4,5-benzizoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont kapunk, op.: 127,5–128,5 °C.

Analízis a $C_{24}H_{31}ClN_4O_3$ képlet alapján:

számított: C: 62,81; H: 6,81; N: 12,21%,
talált: C: 62,73; H: 6,83; N: 12,35%.
NMR-spektrum (DMSO— d_6): 1,48 (12H, m), 2,32 (2H, m), 2,60 (4H, s), 3,40 (10H, m), 7,30 (1H, dd, 8,0, 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, 1,8 Hz), 7,98 (1H, d, 8,0 Hz).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol R jelentése (h), (i), (j), (k), (e) vagy (f) általános képletű csoport, ahol n jelentése 3 vagy 4, és R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1–4 széntomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyületek és ezek gyógyászatiilag elfogadható, nem-toxikus savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése (h), (i), (j) vagy (k) általános képletű csoport, ahol

n jelentése 3 vagy 4, és

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1–4 széntomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, ahol valamely (II) általános képletű vegyületet,

A jelentése $-(CH_2)_n-X$ általános képletű csoport, ahol

n jelentése 3 vagy 4, és

X jelentése valamely könnyen lehasadó csoport, és

Imid jelentése (b) általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1–4 széntomos alkilcsoport, vagy (a), (c) vagy (d) általános képletű csoport,

valamely semleges oldószerben, valamely bázis jelenlétében valamely (III) általános képletű, ahol

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyülettel reagáltatunk; vagy

b) valamely (IV) általános képletű, ahol

M jelentése valamely alkálifém atom, és

Imid jelentése (b) általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1–4 széntomos alkilcsoport, vagy (a), (c) vagy (d) általános képletű csoport, imid-származékot valamely

semleges oldószerben, valamely (V) vagy (Va) általános képletű, ahol

X jelentése valamely könnyen lehasadó csoport, n jelentése 3 vagy 4,

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vegyülettel reagáltatunk, vagy magát a szabad

imid-H általános képletű imidet valamely semleges oldószerben, valamely bázis jelenlétében valamely (V) vagy (Va) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, azzal a korlátozással, hogy (Va) általános képletű vegyület felhasználása esetén olyan (I) általános képletű vegyület keletkezik, melyben n értéke

4; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése (e) vagy (f) képletű csoport, és

Y és Z a fent megadott, valamely (III) általános képletű vegyületet, ahol

Y és Z jelentése a fenti, valamely (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

X jelentése a fenti, előnyösen klór- vagy brómatom, és kívánt esetben a keletkezett (Ib) általános képletű vegyületet (Ic) általános képletű vegyületté redukáljuk, és kívánt esetben a fenti bármely eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag elfogadható, savaddíciós sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion és hidrokloridja előállítására

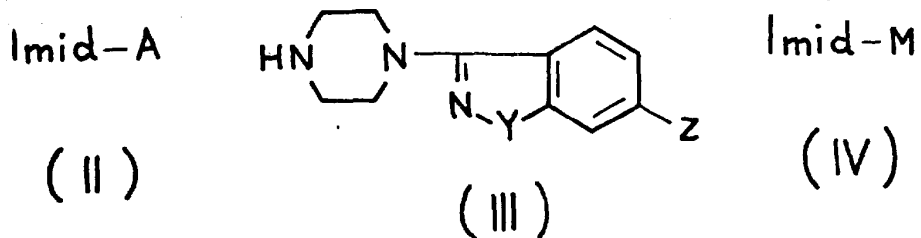
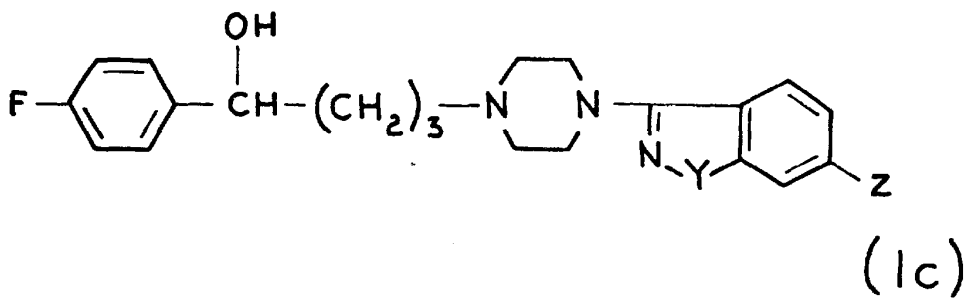
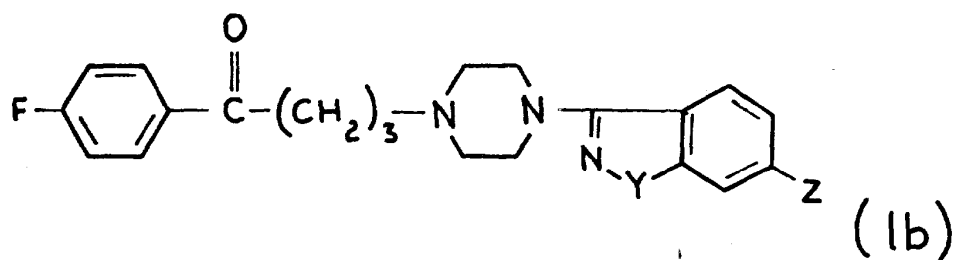
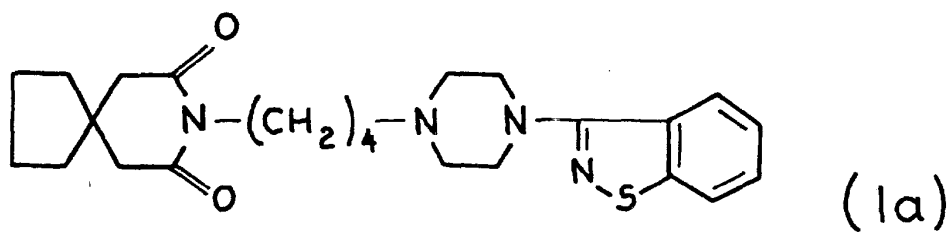
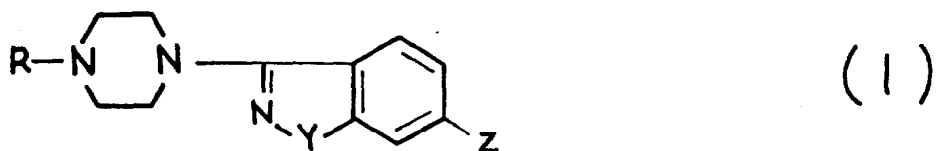
ra, *azzal jellemezve*, hogy 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazolt, 8-(4-bróm-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont és valamely bázist valamely semleges oldószerben reagáltatunk, és így szabad bázis formájában 8-{4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il}-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont kapunk, és ezt a szabad bázist kívánt esetben hidrokloriddá vagy dihidroklorid-dihidráttá alakítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspi-

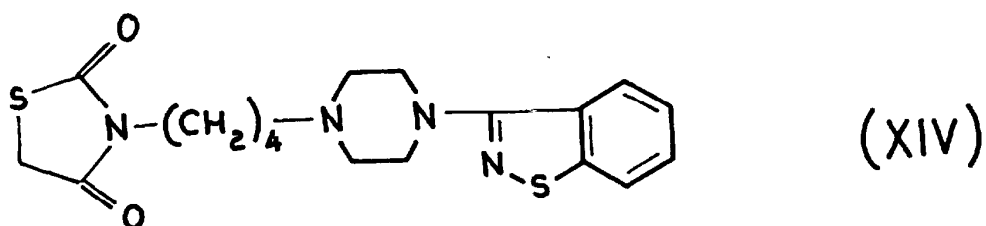
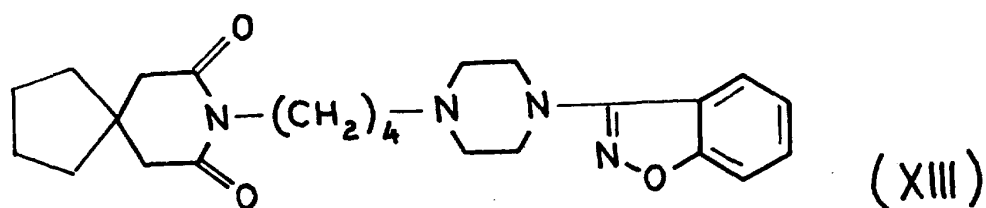
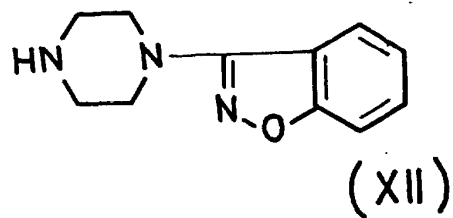
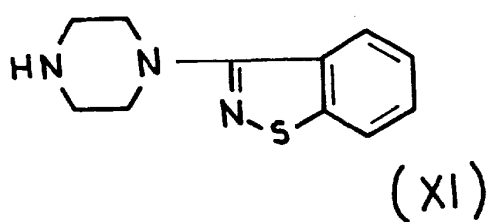
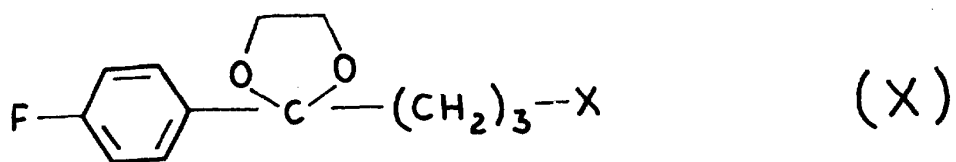
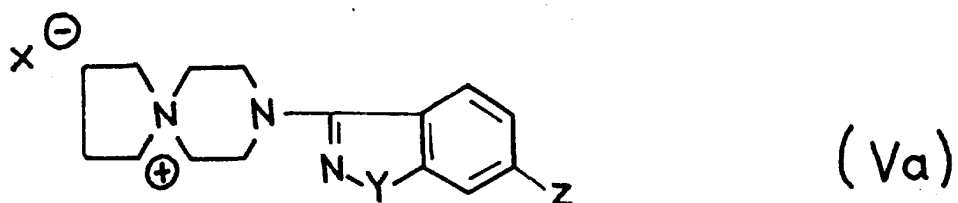
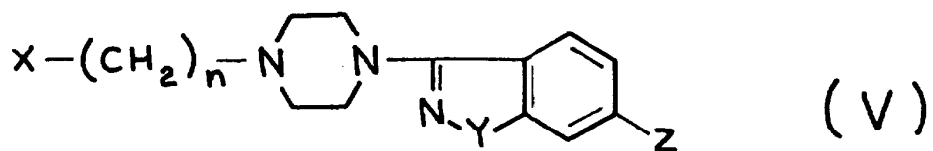
ro[4,5]dekán-7,9-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 3-(piperazin-1-il)-4,5-benzizotiazolt, 1,4-dibróm-butánt és valamely bázist valamely oldószerben reagáltatva 8-(4,5-benzizotiazol-3-il)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]dekán-bromidot állítunk elő, majd ezt 3,3-tetrametilén-glutárimiddel valamely semleges oldószerben, valamely bázis jelenlétében továbbreagáltatva a kívánt 8-{4-[4-(4,5-benzizotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dionhoz jutunk, szabad bázis formájában.

9 oldal rajz

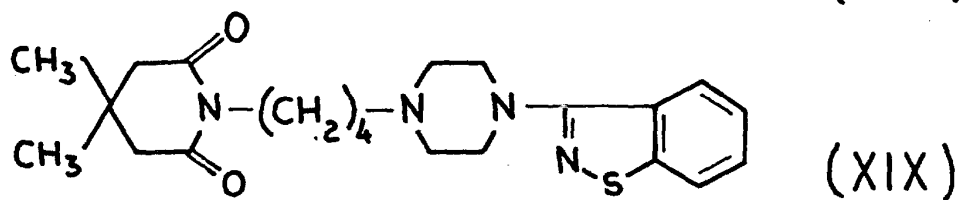
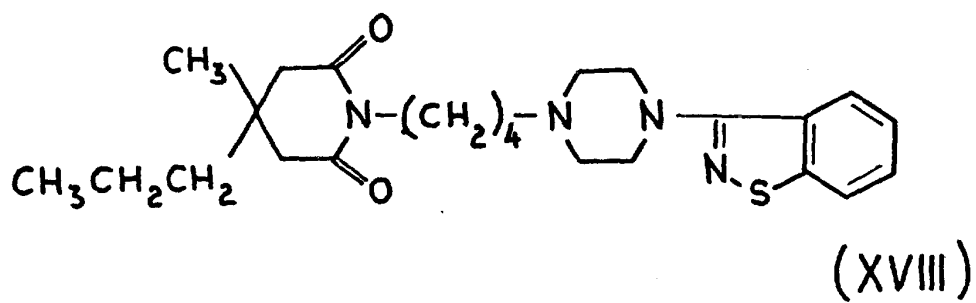
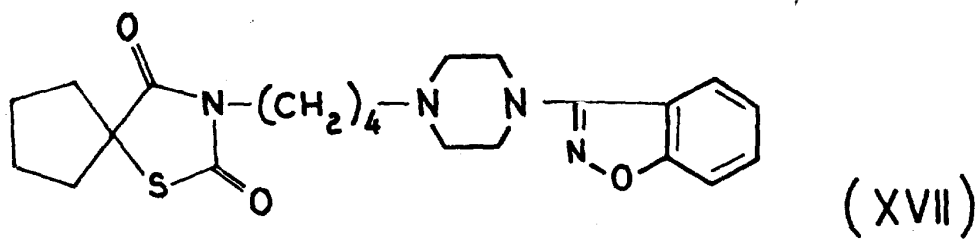
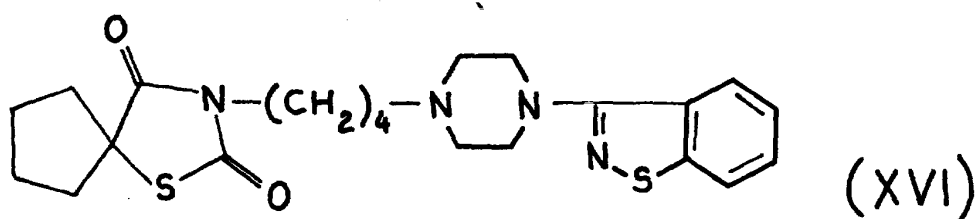
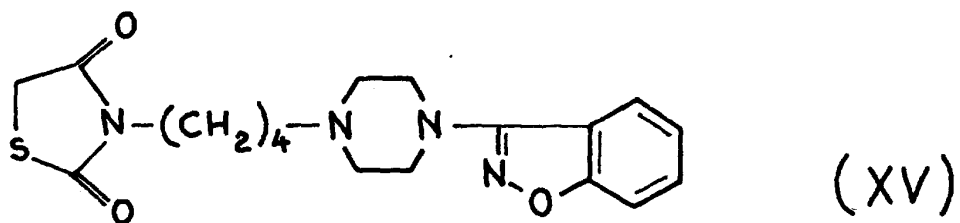
NSZO₄: C 07 D 417/14
 C 07 D 413/14
 C 07 D 417/04
 C 07 D 413/04
 A 61 K 31/495



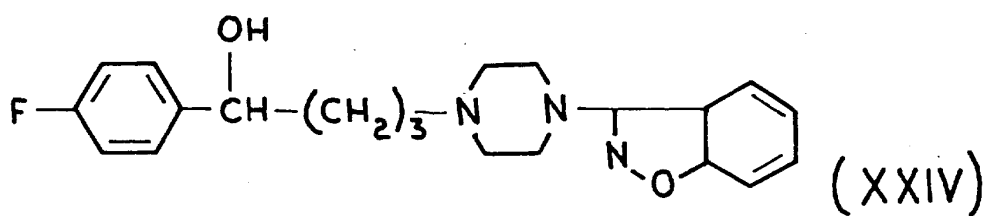
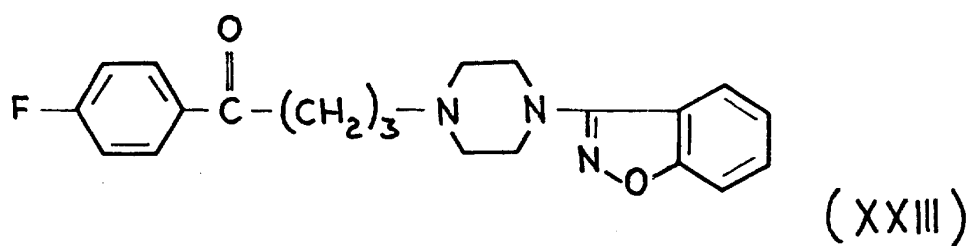
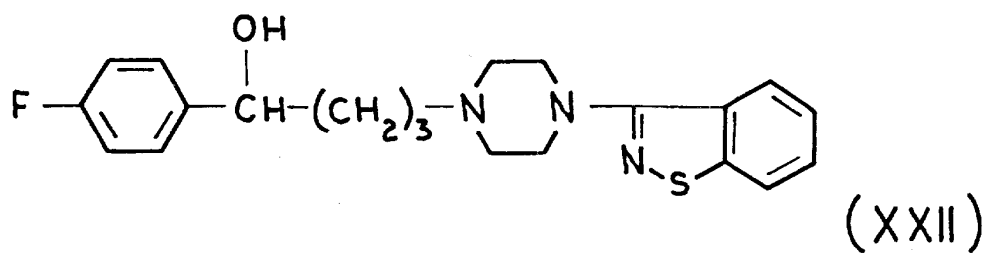
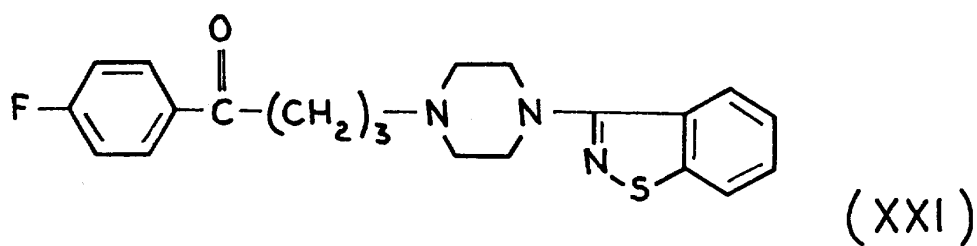
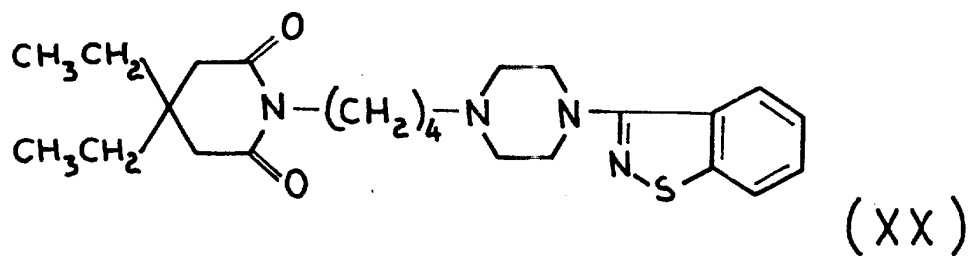
NSZO₄: C 07 D 417/14
 C 07 D 413/14
 C 07 D 417/04
 C 07 D 413/04
 A 61 K 31/495



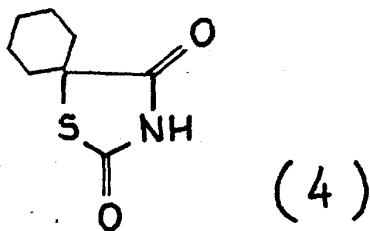
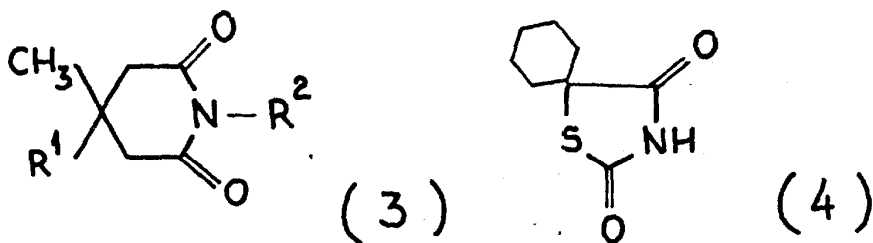
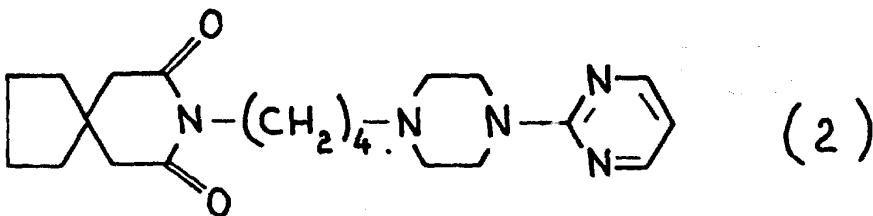
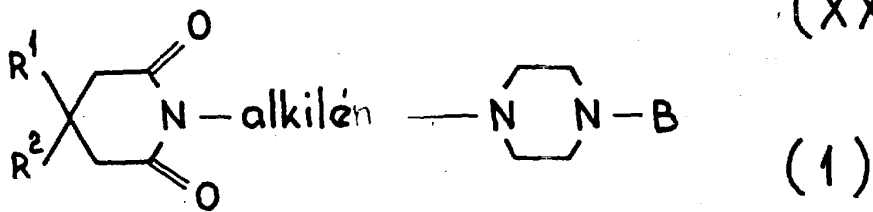
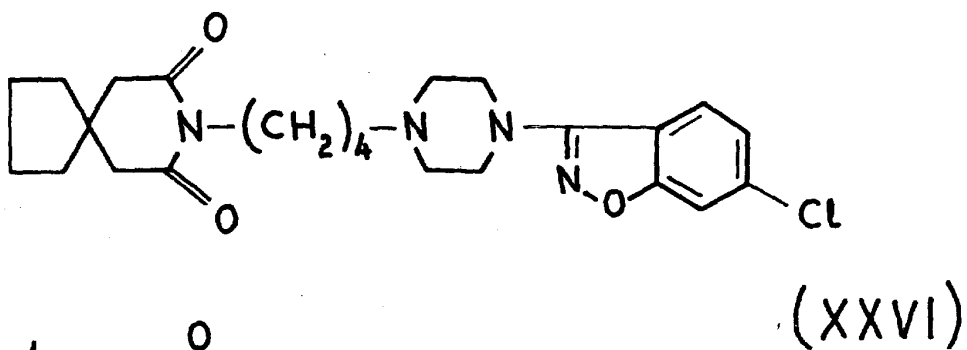
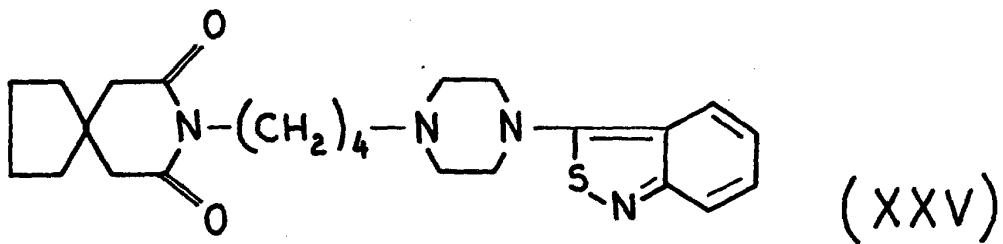
NSZO₄: C 07 D 417/14
 C 07 D 413/14
 C 07 D 417/04
 C 07 D 413/04
 A 61 K 31/495



NSZO₄: C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495



NSZO₄: C 07 D 417/14
 C 07 D 413/14
 C 07 D 417/04
 C 07 D 413/04
 A 61 K 31/495



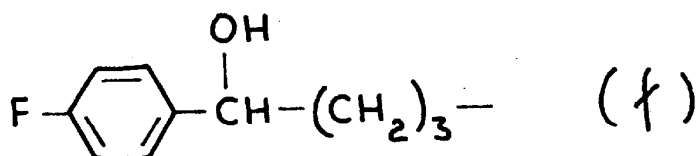
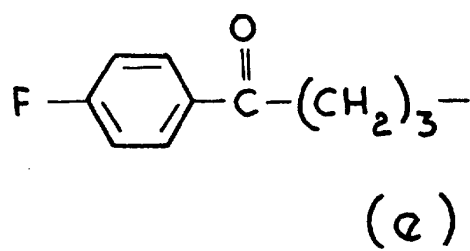
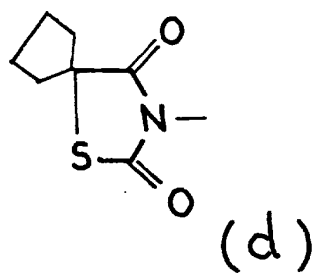
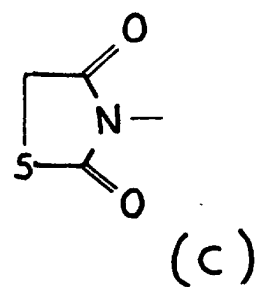
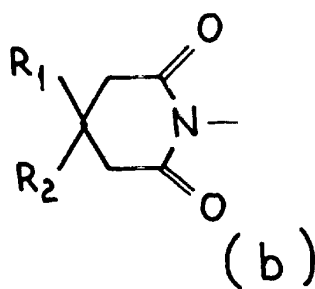
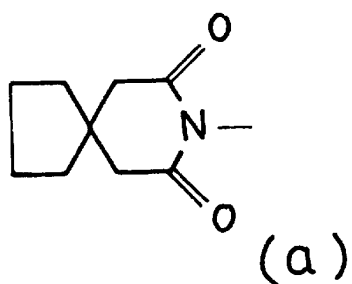
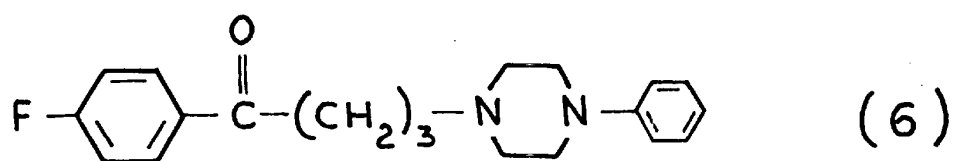
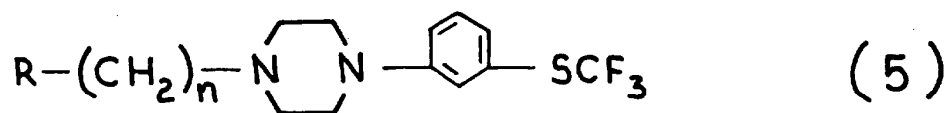
NSZO₄: C 07 D 417/14

C 07 D 413/14

C 07 D 417/04

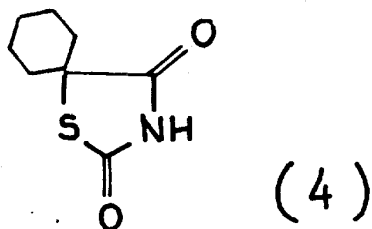
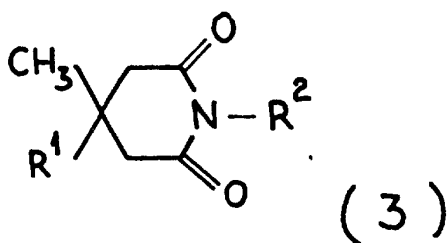
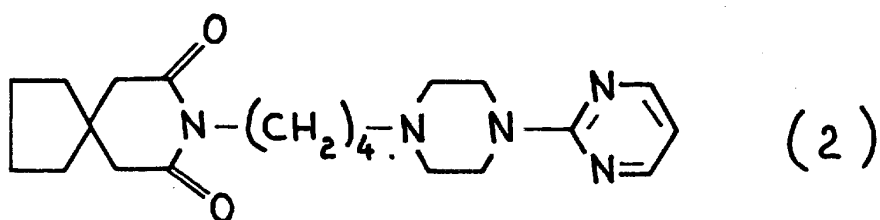
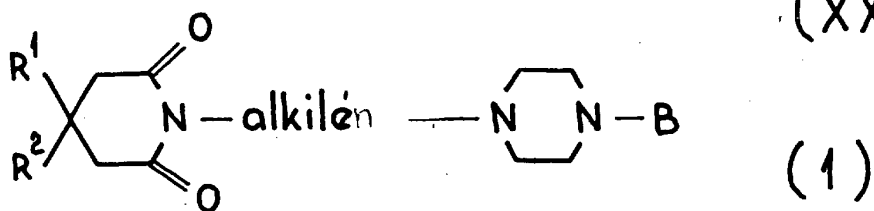
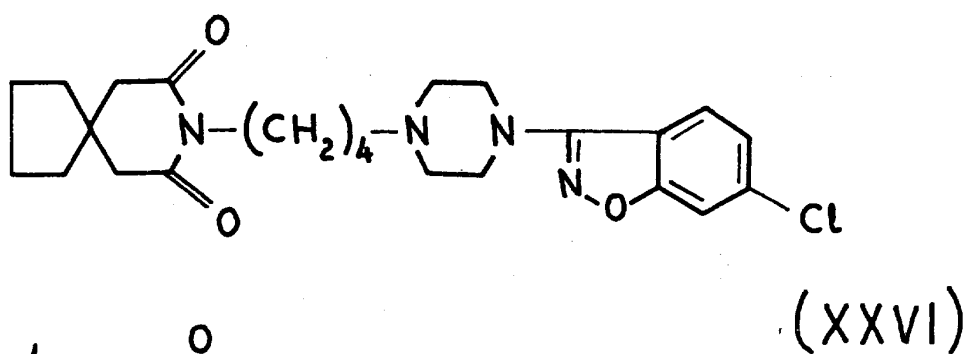
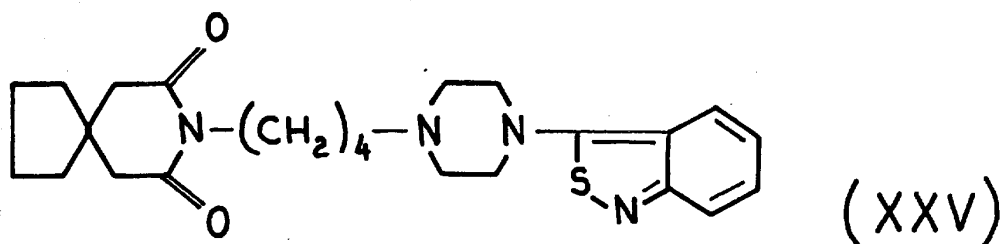
C 07 D 413/04

A 61 K 31/495

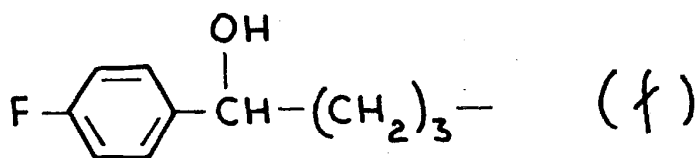
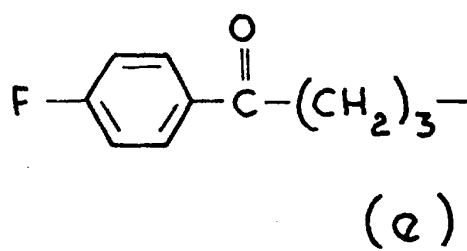
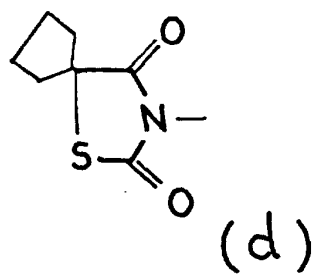
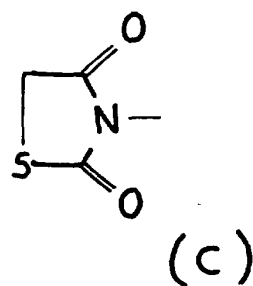
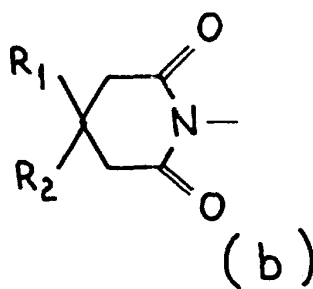
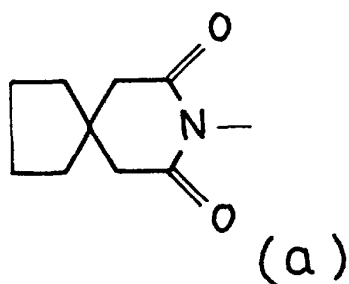
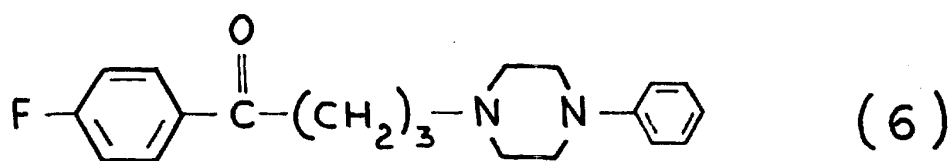
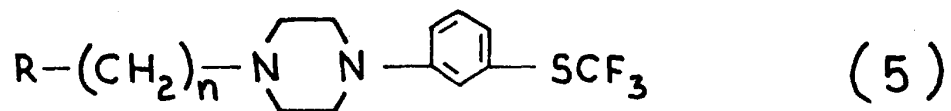


190'997

NSZO₄: C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495

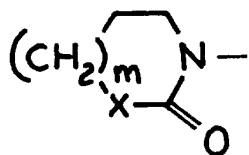


NSZO₄: C 07 D 417/14
 C 07 D 413/14
 C 07 D 417/04
 C 07 D 413/04
 A 61 K 31/495

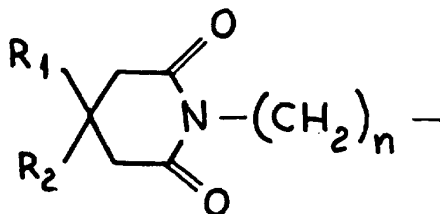


190 997

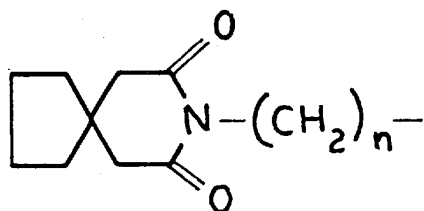
NSZO₄: C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495



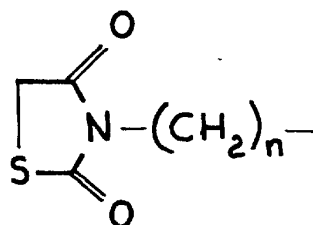
(g)



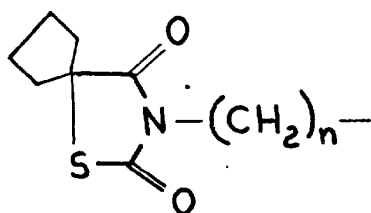
(h)



(i)



(j)

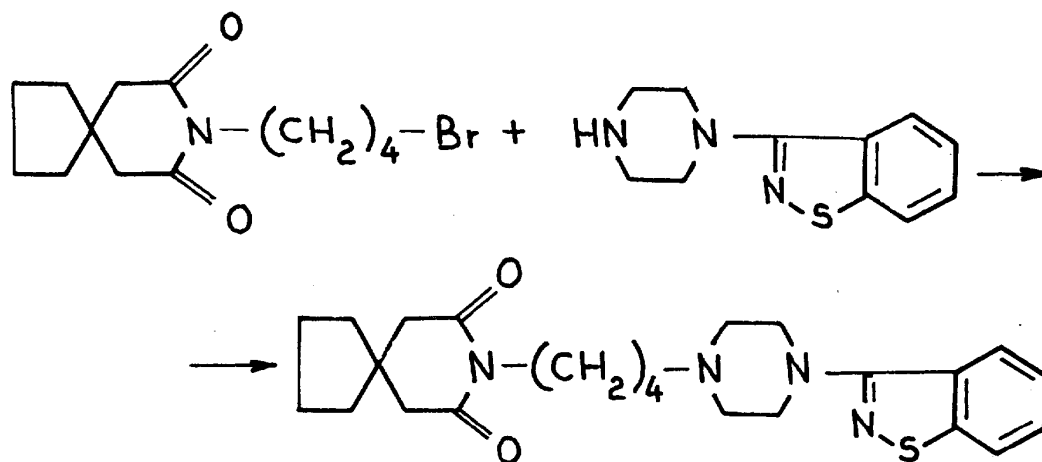


(k)

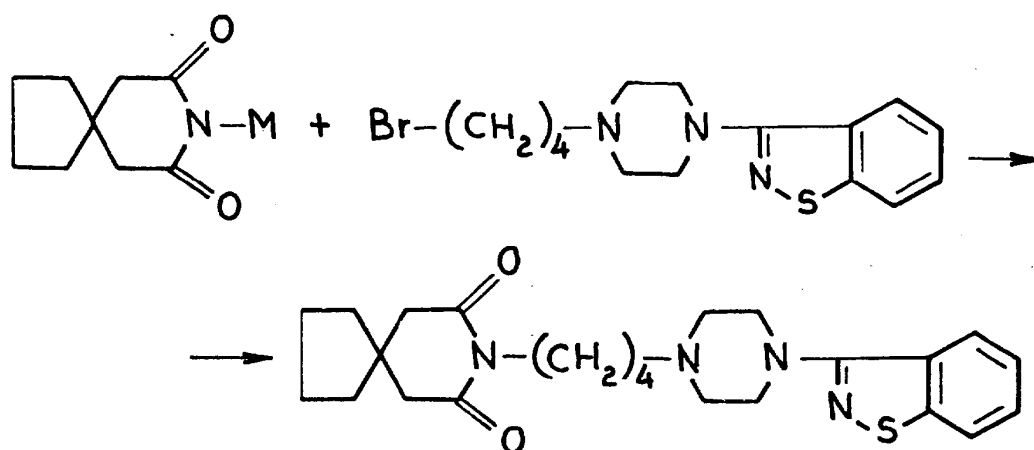
190 997

NSZO₄: C 07 D 417/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495

A-reakcióegyenlet



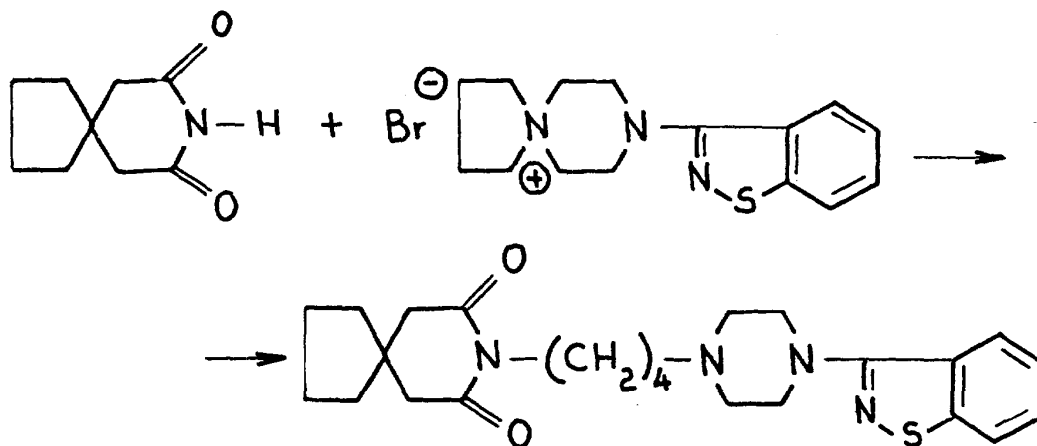
B₁-reakcióegyenlet



190 997

NSZO₄: C 07 D 417/14
C 07 D 413/14,
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/495

B/2 - reakcióegyenlet



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878346/09)
88-1603 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató