HU 000222725 B1

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 725 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 00796
(22) A bejelentés napja: 1993. 09. 17.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/947,007 1992. 09. 17. US
08/079,692 1993. 06. 17. US
08/119,791 1993. 09. 15. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/08865
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/06789

(40) A közzététel napja: 1996. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2003. 09. 29.

(51) Int. Cl.[7]

C 07 D 409/04
C 07 D 333/56
C 07 D 333/58
C 07 D 333/60
C 07 D 333/70
A 61 K 31/495
A 61 K 31/38
A 61 P 25/00

(72) Feltalálók:
Bernotas, Ronald Charles, Cincinnati, Ohio (US)
Cheng, Hsien Cang, Cincinnati, Ohio (US)
Sprouse, Jeffrey Scott, Stonington, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio (US)

(74) Képviselő:
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Szerotoninreceptorra ható benzotiofénszármazékok

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű új vegyületek – ahol

Y jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, $-CF_3$, $-OCF_3$ és hidroxilcsoport;

R_1 jelentése 3–7 szénatomos cikloalkil-, 1–6 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ vagy $-NO_2$ csoporttal szubsztituált fenil-, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy fenil-amido-alkil-csoport;

X jelentése $-(CH_2)_nX_1$, $-CH=CHX_1$ vagy $-CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$ csoport; n és q jelentése egész szám, melynek értéke: n=0–2, q=0–1;

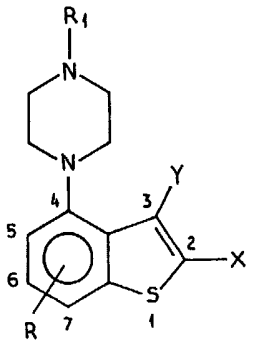
X_1 jelentése hidroxil, $-OR_2$, $-NR_2R_3$, $-COR_2$, $-CONR_2R_3$, $-CN$ vagy $-COOR_2$ csoport;

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ vagy $-NO_2$ csoporttal szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy R_2 és R_3 jelentése együtt $(CH_2)_m$ cikloalkilcsoport, ahol m=2–6;

X_2 jelentése $-OR_4$ vagy $-NR_4R_5$ csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –

és gyógyászatilag alkalmazható sóik, azzal a feltétellel, hogy ha n=0 vagy X jelentése $-CH=CHX_1$ csoport, akkor X_1 jelentése hidroxil-, OR_2 vagy NR_2R_3 csoporttól eltérő.

A találmány szerinti új vegyületek szerotonin-$5HT_{1A}$- és $5HT_{1D}$-receptor-agonista és -antagonista szerek és a szorongás, depresszió, migrén, sztrók, angina és hipertenzió kezelésében alkalmazhatók.



(I)

HU 222 725 B1

A találmány tárgya új szerotonin-$5HT_{1A}$- és $5HT_{1D}$-receptor-agonista és -antagonista szerek, valamint alkalmazásuk a szorongás, depresszió, migrén, sztrók, angina és hipertenzió kezelésében.

Az A 189 612 számú európai heteroaril-piperazin-származékokat ismertet, azonban ezek kémiai szerkezete eltér a találmányunk szerintitől, mivel a heteroaril-rész a benzotioféntől eltérő, továbbá a vegyületek pszichotróp szerként történő alkalmazását írják le, azonban nincs szó arról, hogy bármilyen hatást gyakorolnának az $5HT_{1A}$- és $5HT_{1D}$-receptorokra.

A találmány szerinti új szerotonin-$5HT_{1A}$- és $5HT_{1D}$-receptorok olyan (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben

Y jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, $-CF_3$, $-OCF_3$ és hidroxilcsoport;

R_1 jelentése cikloalkil-, 1–6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált fenil-, fenil-alkil- vagy fenil-amido-alkil-csoport;

X jelentése, $-(CH_2)_nX_1$, $-CH=CHX_1$ vagy $-CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$ csoport; n és q jelentése egész szám, melynek értéke: n=0–2, q=0–1;

X_1 jelentése hidroxil, $-OR_2$, $-NR_2R_3$, $-COOR_2$, $-CONR_2R_3$, $-CN$, vagy $-COR_2$ csoport;

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, fenil-alkil-csoport, vagy R_2 és R_3 jelentése együtt $(CH_2)_m$ cikloalkilcsoport, ahol m=2–6;

X_2 jelentése $-OR_4$ vagy $-NR_4R_5$ csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –

és gyógyászatilag alkalmazható sóik, azzal a feltétellel, hogy ha n=0 vagy X jelentése $-CH=CHX_1$ csoport, akkor X_1 jelentése hidroxil-, OR_2 vagy NR_2R_3 csoporttól eltérő.

A találmány szerinti benzotiofénszármazékok utánozzák vagy blokkolják a szerotonin hatásait az $5HT_{1A}$- és $5HT_{1D}$-receptorokon. A vegyületek a szorongás, depresszió, migrén, sztrók, angina és hipertenzió kezelésében alkalmazhatók.

A leírásban használt kifejezések jelentése a következő:

a) a „halogén" kifejezés fluor-, klór- vagy brómatomot jelent;

b) az „1–4 szénatomos rövid szénláncú alkilcsoport" kifejezés 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, így metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izo-butil- stb. csoportot jelent;

c) az „1–4 szénatomos rövid szénláncú alkoxicsoport" kifejezés 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoportot, így metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izo-propoxi-, n-butoxi-, izo-butoxi- stb. csoportot jelent;

d) az „adott esetben szubsztituált fenilcsoport" kifejezés legfeljebb három szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoportot jelent, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ vagy $-NO_2$ csoport lehetnek. A szubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek és orto-, meta- vagy para-helyzetben egyaránt kapcsolódhatnak;

e) a „fenil-alkil-szubsztituens" $-(CH_2)_b-C_6H_5$ csoportot jelent, ahol b jelentése egész szám, melynek értéke 1–4. Ez a fenilcsoport a d) pontban ismertetettek szerint lehet szubsztituálva;

f) a „gyógyászatilag alkalmazható só" bázisaddíciós só vagy savaddíciós só egyaránt lehet:

g) az „1–3 szénatomos alkil" kifejezés 1–3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, így metil-, etil-, normál-propil- vagy izopropilcsoportot jelent;

h) a „cikloalkil" kifejezés 3–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, így ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoportot jelent;

i) az „1–6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, így metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izo-butil-, n-pentil-, n-hexil stb. csoportot jelent;

j) a „fenil-amido-alkil" kifejezés $-(CH_2)_i-CONH-C_6H_5$ csoportot jelent, ahol i jelentése egész szám, melynek értéke 1–6. Ez a fenilcsoport a d) pontban ismertetettek szerint lehet szubsztituálva.

A „gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós só" (I) általános képletű bázis vegyületeknek vagy intermedierjeiknek bármilyen nem toxikus szerves vagy szervetlen savaddíciós sóját jelenti. Megfelelő só képzésére alkalmas szervetlen savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav és foszforsav, valamint a savas fémsók, így a nátrium-monohidrogén-ortofoszfát és kálium-hidrogén-szulfát. Megfelelő só képzésére alkalmas szerves savak például a mono-, di- és trikarbonsavak. Ilyenek az ecetsav, glikolsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borkősav, glutársav, fumársav, almasav, borostyánkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroxi-maleinsav, benzoesav, hidroxi-benzoesav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav, 2-fenoxi-benzoesav, para-toluolszulfonsav, valamint a szulfonsavak, így a metánszulfonsav és 2-hidroxi-etánszulfonsav. Ezek a sók hidrált vagy gyakorlatilag vízmentes formában létezhetnek. Általában a találmány szerinti vegyületek savaddíciós sói vízben és különféle hidrofil szerves oldószerekben jól oldódnak, ezt összehasonlítva a szabad bázis formákkal, általában a magasabb olvadáspontok demonstrálják.

A „gyógyászatilag alkalmazható bázisaddíciós sók" a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy intermedierjeik bármilyen nem toxikus szerves vagy szervetlen bázisaddíciós sóit jelentik. A megfelelő só képzésére alkalmas bázisok az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így a nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- vagy bárium-hidroxidok, az ammónia, valamint az alifás, aliciklusos vagy aromás szerves aminok, így a metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin és pikolin. Ezek a vegyületek mono- vagy dibázisos sókat egyaránt képezhetnek.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek aszimmetrikus centrumot tartalmaznak, ezért enantiomerek for-

májában léteznek. Az (I) általános képletű vegyületek vagy bármely intermedierjük a specifikus optikai izomert vagy racém keveréket egyaránt jelentik. A specifikus optikai izomerek ismert módon elválaszthatók és kinyerhetők, ilyen módszerek a királis stacioner fázisú kromatográfia, a királis sóképzésen keresztül végrehajtott rezolválás és az ezt követő szelektív kristályosítással történő elválasztás, vagy sztereoszelektív észterázokat alkalmazó enzimatikus hidrolízis. Természetesen királisan tiszta kiindulási anyagok is alkalmazhatók.

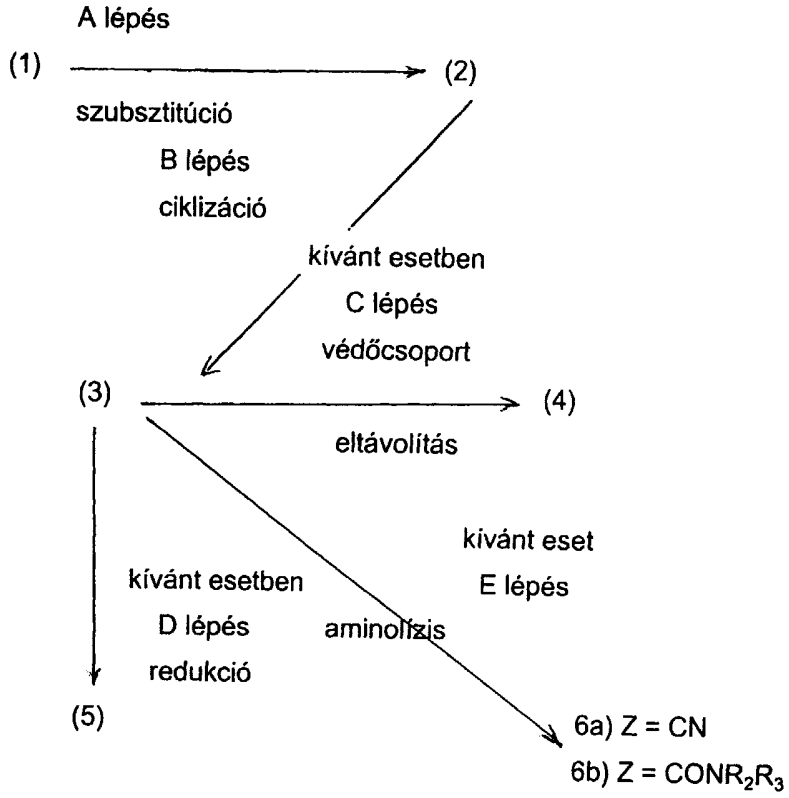
Minden (I) általános képletű vegyület egy benzotiofén gyűrűt tartalmaz, amely adott esetben szubsztituált lehet R és Y szubsztituensekkel. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szubsztituenseinek elhelyezkedését a képletrajzon látható számozás jelöli. R legfeljebb két szubsztituenst jelenthet. Ezek a szubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek, és a benzotiofén gyűrű 5-ös, 6-os vagy 7-es helyén kapcsolódhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek jellemző képviselői például az alábbiak:

a) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid;
b) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxamid;
c) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-nitril;
d) 4-[4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol;
e) 4-[4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxamid;
f) 4-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol;
g) 4-{4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karboxamid;
h) 4-{4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol;
i) 4-{4-[2-(4-metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol;
j) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil)-karboxamid;
k) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N,N-dimetil)-karboxamid;
l) 4-{4-[2-(4-metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo-[b]tiofén-2-karboxamid;
m) 4-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo-[b]tiofén-2-metanol;
n) 4-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karboxamid;
o) 4-[(4-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid;
p) 4-[(4-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid;
q) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-etil)-karboxamid–hidroklorid;
r) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(O-metil)-metanol–hidroklorid;
s) 4-[4-propil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-[N-metil]-karboxamid–hidroklorid–0,4 hidrát;
t) 4-[4-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid;
u) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil-N-metoxi)-karboxamid–hidroklorid;
v) 2-{4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazin]-benzo[b]tiofén-2}-(2-propanol)–hidroklorid–hemihidrát;
w) 1-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-etanon–hidroklorid;
x) 1-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-etanol–hidroklorid;
y) 4-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanoxi-metil–hidroklorid;
z) 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-metoxi-metil–hidroklorid;
aa) 4-{4-(2-4-fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metoxi-metil–hidroklorid;
bb) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxaldehid;
cc) 4-[4-(4-fenil-karbamoil-butil)-piperazin-1-il]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid;
ee) 4-{4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid–dihidroklorid;
ff) 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid;
gg) 4-{4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid;
hh) 5-[4-(2-hidroxi-metil-benzo[b]tiofén-4-il)-piperazin-1-il]-pentánsav-fenil-amid–hidroklorid;
ii) 2-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il-metil]-izoindol-1,3-dion–hidroklorid;
jj) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metán-amin–dihidroklorid;
kk) [4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-piperidin-1-il-metanon–hidroklorid;
ll) [4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-pirrolidin-1-il-metanon–hidroklorid;
mm) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilsav-etil-észter–hidroklorid;
nn) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-prop-2-én-1-ol–hidroklorid;
oo) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilonitril–hidroklorid;
pp) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilamid–hidroklorid;
qq) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]propionsav-etil-észter–hidroklorid;
rr) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propán-1-ol–hidroklorid;
ss) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionitril–hidroklorid;
tt) 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionamid–hidroklorid.

Az (I) általános képletű vegyületek ismert módon állíthatók elő. Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, ahol Y jelentése $-(CH_2)_nX_1$ csoport, ahol n jelentése egész szám, melynek értéke 0, az I. reakcióvázlat szemlélteti. A szubsztituensek jelentése – hacsak más jelölés nincs – az előzőekben megadott. A reakcióvázlat szerinti eljárásban alkalmazott reagensek és kiindulási anyagok a szakember számára egyszerűen rendelkezésre állnak.

I. reakcióvázlat



R_5=1–4 szénatomos alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil- vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

Az A lépésben a szubsztitúciós reakciót általában a következő irodalomban ismertetettek szerint hajtjuk végre: Nijhuis és társai, *Synthesis–Stuttgart* (1987), *7*, 641, oly módon, hogy az (1) általános képletű megfelelő szubsztituált 2,6-difluor-benzaldehidet vagy 2,6-difluor-acetofenont (R és Y jelentése a céltermékben kívánt jelentésű), a megfelelően szubsztituált piperazinnal reagáltatjuk enyhén bázisos körülmények között a (2) általános képletű szubsztitúciós termék keletkezése közben.

Például az A lépésben a megfelelően szubsztituált (1) általános képletű 2,6-difluor-benzaldehidet kis feleslegben vett megfelelő piperazinnal, így 1-benzil-piperazinnal reagáltatjuk valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban. Kis feleslegben vett megfelelő gyenge bázist, például kálium-karbonátot adunk a reakcióelegyhez és kb. 80 °C-ra melegítjük kb. 4 órán át. Lehűtés után a (2) általános képletű szubsztitúciós terméket extrakcióval izoláljuk. A kapott (2) általános képletű vegyületet gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk valamilyen megfelelő eluens, így etil-acetát/hexán 30:50 arányú keverékének alkalmazásával és valamilyen megfelelő oldószerből, így forró etil-acetátból átkristályosítjuk.

A B lépésben a ciklizációs reakciót általában a következő irodalomban ismertetettek szerint hajtjuk végre: Scroweton és társai *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1976), 749, oly módon, hogy a (2) általános képletű vegyületet a megfelelően szubsztituált alkil-2-merkapto-acetáttal reagáltatjuk erősen bázisos körülmények között az olyan (I) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol X jelentése valamilyen észterszármazék [(3) vegyületek]. Megfelelően szubsztituált alkil-merkaptánok az etil-2-merkapto-acetát, metil-2-merkapto-acetát stb.

Például a B lépésben úgy járunk el, hogy a (2) általános képletű szubsztitúciós terméket valamilyen megfelelő vízmentes szerves oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban feloldjuk valamilyen megfelelő inert atmoszférában, így nitrogénatmoszférában. A reakcióelegyhez kis feleslegben vett megfelelő alkil-2-merkapto-acetátot, így etil-2-merkapto-acetátot adunk, majd valamilyen erős bázist, így nátrium-hidridet adunk a reakcióelegyhez kis feleslegben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 6 órán át állni hagyjuk. Ezt követően a (3) általános képletű ciklizációs terméket szabad bázisként izoláljuk extrakcióval. Ezt a szabad bázist ezután gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk valamilyen megfelelő eluens, így etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegyének alkalmazásával és valamilyen megfelelő oldószerből, így acetonitrilből való átkristályosítással. A szabad bázist ezután a (3) általános képletű savaddíciós sóvá alakítjuk egy megfelelő savval, így sósavval való kezeléssel és egy oldószerből, így acetonitrilből való átkristályosítással.

A kívánt (I) általános képletű vegyülettől függően hajthatjuk végre a kívánt eset szerinti C–E reakciólépéseket. Az X vagy R_5 jelentése minden reakcióban a reakcióvázlatban megjelölt.

A C lépésben a védőcsoport eltávolítását Senet és társai módszerével *[J. Org. Chem.* (1984), *49* 2081] hajtjuk végre oly módon, hogy a (3) általános képletű ciklizációs terméket 1-klór-etil-klór-formiáttal kezeljük az olyan (I) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol R_5 jelentése hidrogénatom [(4) általános képletű vegyületek].

Például a C lépésben a (3) általános képletű ciklizációs terméket valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így 1,2-diklór-etánban feloldjuk nitrogénatmoszférában és kb. 0 °C-ra hűtjük. Ezután 1–3 mólekvivalens 1-klór-etil-klór-formiátot adunk a reakcióelegyhez és szobahőmérsékletre melegítjük. Kb. 30 perces keverés után az elegyet visszafolyató hűtő alatt kb. 4 és fél órán át forraljuk. Hűtés és az oldószer vákuumban való eltávolítása után az eredeti szerves oldószer térfogatához viszonyítva 1 térfogat etanolt adunk a reakcióelegyhez és újra forraljuk visszafolyató hűtő alatt kb. 1,5 órán át. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük és itt kb. 15 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a (4) általános képletű vegyületet savaddíciós só formájában valamilyen megfelelő oldószerből való kristályosítással, így etanolból való kristályosítással tisztítjuk.

A D lépésben a kívánt esetben végrehajtott redukciót oly módon hajtjuk végre, hogy a (3) általános képletű ciklizációs terméket valamilyen megfelelő redukálószerrel kezeljük az olyan (I) általános képletű vegyületek keletkezése közben, ahol X egy alkoholcsoportot tartalmaz [(5) általános képletű vegyületek].

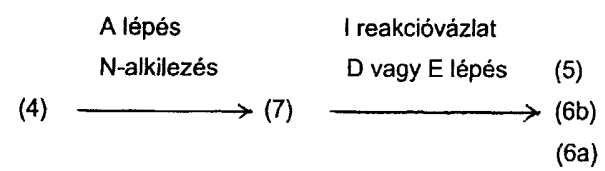
Például a D lépésben a (3) általános képletű ciklizációs terméket valamilyen megfelelő vízmentes szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban feloldjuk inertgáz-atmoszférában, így nitrogénatmoszférában. Az oldathoz 2 ekvivalens valamilyen megfelelő redukálószert, így lítium-alumínium-hidridet adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 1–4 órán át keverjük. Ezután a reakciót víz, 10%-os nátrium-hidroxid, majd megint víz, 1,0:1,5:3,0 térfogatarányban való hozzáadásával lefojtjuk, ahol az első vízmennyiség az alkalmazott lítium-alumínium-hidrid tömegének mennyiségével ekvivalens. Például 1 g lítium-alumínium-hidridhez 1 ml vizet szükséges adni. A kapott (5) általános képletű vegyületet ezután extrakcióval izoláljuk szabad bázis formában. A szabad bázis formájú vegyületet ezután gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk valamilyen megfelelő eluens, így 40:60→100:0 arányú etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával. A szabad bázist ezután az (5) általános képletű savaddíciós sóvá alakítjuk egy megfelelő savval, így sósavval való kezeléssel és valamilyen oldószerből, így acetonitril/etanol elegyből való átkristályosítással.

A kívánt esetben végrehajtott E aminolízislépést akkor hajtjuk végre, ha X jelentése nitril- vagy amidocsoport kell legyen. Az E lépésben az aminolízist általában Weinreb és társai *[Tetrahedron Lett.* (1977), 4171 és *Syn. Comm.* (1982), *12,* 989] módszerével hajtjuk végre. A (3) általános képletű ciklizációs vegyületet valamilyen megfelelő aminforrással kezeljük trimetil-alumínium jelenlétében a (6a) vagy (6b) általános képletű amid- vagy nitrilvegyület keletkezése közben. Megfelelő aminforrások az ammónium-klorid, anilin, benzil-amin, metil-amin, dimetil-amin, etil-amin, ciklopropil-amin, ciklohexil-amin stb.

Például az E lépésben egy megfelelő aminforrást, így ammónium-kloridot 1 ekvivalens trimetil-alumíniummal kezelünk valamilyen megfelelő vízmentes szerves oldószerben, így diklór-metánban. Miután a gázfejlődés lecsillapul (kb. 5–30 perc), 0,2–1,0 mólekvivalens (3) általános képletű ciklizációs terméket adunk a reakcióelegyhez és kb. 10–20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtés után a reakciót vízzel óvatosan lefojtjuk. A (6a) és (6b) általános képletű nitril- és amidvegyületeket extrakcióval izoláljuk. Ezeket aztán gyors folyadékkromatográfiával szeparáljuk és tisztítjuk, eluensként valamilyen megfelelő oldószerelegyet, így etil-acetát/hexán 40:60→100:0 arányú elegyét alkalmazva. A vegyületeket ezután a (6a) és (6b) általános képletű savaddíciós sókká alakítjuk valamilyen megfelelő sóval, így sósavval való kezeléssel és valamilyen megfelelő oldószerrel, így éterrel való triturálással.

A piperazingyűrű 4-es helyén lévő szubsztituenseket könnyen módosíthatjuk az alább következő II. reakcióvázlatban ismertetett eljárással.

II. reakcióvázlat



Az A lépésben az I. reakcióvázlat szerint előállított (4) általános képletű terméket valamilyen megfelelően szubsztituált alkil-halogeniddel kezelhetjük enyhén bázisos körülmények között a (7) általános képletű vegyületek keletkezése közben. Megfelelően szubsztituált alkil-halogenidek például az 1-bróm-3-fenil-propán, (2-bróm-etil)-benzol, 1-bróm-4-butil-benzol, 4-metoxi-fenetil-bromid, 6-bróm-N-fenil-1-hexán-amid, 7-bróm-N-(4-metil-fenil)-1-heptán-amid stb.

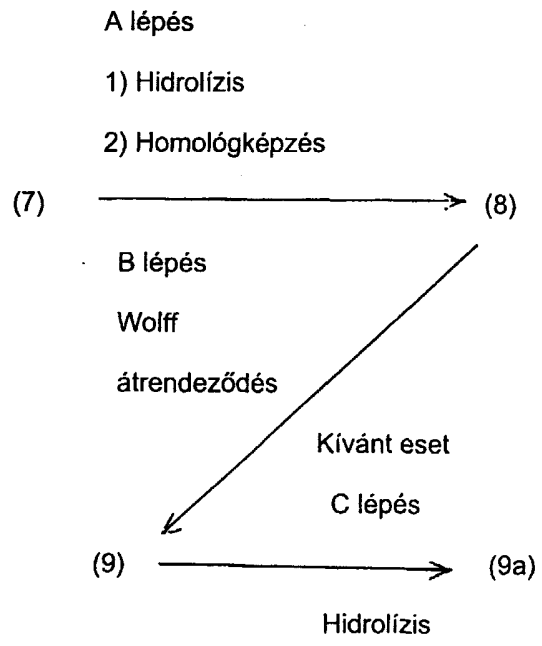
Például az A lépésben a (4) általános képletű védőcsoport nélküli termék savaddíciós sóját valamely megfelelő vízmentes szerves oldószerben, így dimetil-szulf-

oxidban vagy dimetil-formamidban feloldjuk. Ezt követően 1 ekvivalens valamilyen megfelelően szubsztituált alkil-halogenidet, így 1-bróm-3-fenil-propánt, majd 2 ekvivalens megfelelő enyhe bázist, így nátrium-hidrogénkarbonátot adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet kb. 80 °C-ra melegítjük kb. 15–20 órán át. Lehűtés után a (7) általános képletű N-alkilezett terméket szabad bázis formájában izoláljuk extrahálással. A kapott bázist gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk, eluensként például etil-acetát/hexán 20:80→100:0 elegyét alkalmazva. A szabad bázis formát savaddíciós sóvá alakítjuk valamilyen megfelelő savval és ezt követően valamilyen megfelelő oldószerből, így metanolból vagy metanol-acetonitril elegyből való átkristályosítással.

A (7) általános képletű N-alkilezett terméket ezt követően az (5) általános képletű alkoholszármazékká, a (6) általános képletű amidszármazékká vagy a (6a) általános képletű nitrilszármazékká alakíthatjuk az I. reakcióvázlat D vagy E lépései szerint eljárva R_5-öt R_1-gyel helyettesítve.

Az alább következő III. reakcióvázlat szerint az olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő, ahol n=1 és $X_1=CO_2R_2$.

III. reakcióvázlat



Az A1 lépésben a (7) általános képletű észtert karbonsavvá hidrolizálhatjuk ismert módon. Például eljárhatunk úgy, hogy a (7) általános képletű észtert egy ekvivalens valamilyen megfelelő bázissal, így lítium-hidroxiddal kezeljük valamilyen megfelelő vízzel elegyedő oldószerben, így metanolban vagy tetrahidrofuránban. 12–48 óra elteltével a reakcióelegyet 1 ekvivalens valamilyen megfelelő vizes savval, így sósavval kezeljük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztíthatjuk valamilyen megfelelő eluenst, így ecetsav/acetonitril 5:95 arányú elegyét alkalmazva a (7) általános képletű karbonsavszármazék keletkezése közben, ahol R_2=H.

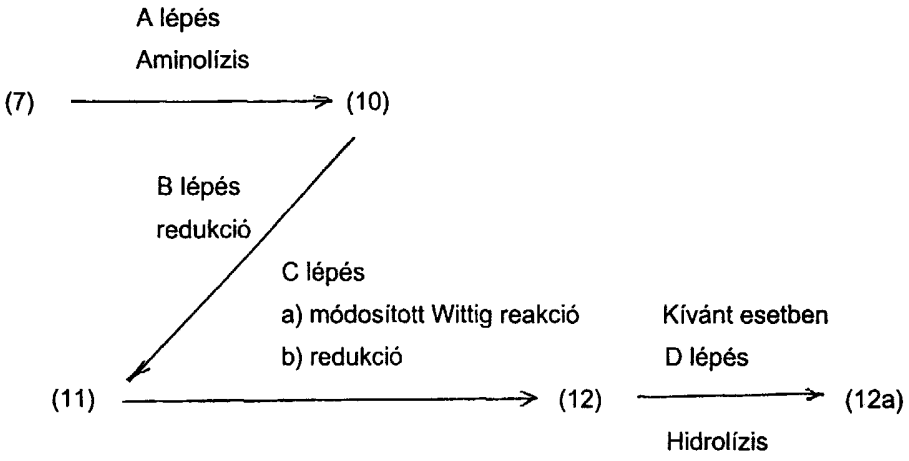
Az A2 lépésben a savból történő homológ képzést hajthatjuk végre oly módon, hogy először a (7) általános képletű karbonsavat feloldjuk valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így diklór-metánban 0,1–1,0 mólos koncentrációban. Ezt az oldatot ezután 1 ekvivalens tionil-kloriddal és katalitikus mennyiségű dimetil-formamiddal kezelhetjük az olyan (7) általános képletű savklorid keletkezése közben, ahol R_2=Cl. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk és a nyers savkloridot vízmentes éterben (0,1–1,0 mol) feloldjuk és éteres diazo-metán-oldattal kezeljük addig, amíg diazo-metán már nem abszorbeálódik. A (8) általános képletű alfa-diazoketont ismert módon izoláljuk.

A B lépésben a (8) általános képletű alfa-diazoketont Wolff-átrendeződéssel alakítjuk át etanolos és ezüst-benzoátos kezeléssel a következő irodalomban ismertetettek szerint eljárva [V. Lee és M. S. Newman, *Organic Syntheses* (1970), *50,* 77], a (9) általános képletű homológ észterszármazék keletkezése közben.

A kívánt esetben végrehajtott C lépésben a (9) általános képletű homológ észterszármazékot a (9a) általános képletű karbonsavvá alakíthatjuk, ahol R_2=H, a III. reakcióvázlat A1 lépésében ismertetett eljárás szerint eljárva.

Az alább következő IV. reakcióvázlatban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatjuk be, ahol n=2 és $X_1=CO_2R_2$.

IV. reakcióvázlat



Az A lépésben a (7) általános képletű vegyület aminolízisét hajtjuk végre általában az I. reakcióvázlat E lépése szerint eljárva a (10) általános képletű amid keletkezése közben. Aminként N-metil-O-metil-hidroxil-amint alkalmazunk. Alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy a III. reakcióvázlat A2 lépésében leírt savklorid intermediert, ahol R_2=Cl, valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban feloldjuk és N-metil-O-metil-hidroxil-aminnal kezeljük a (10) általános képletű amid keletkezése közben.

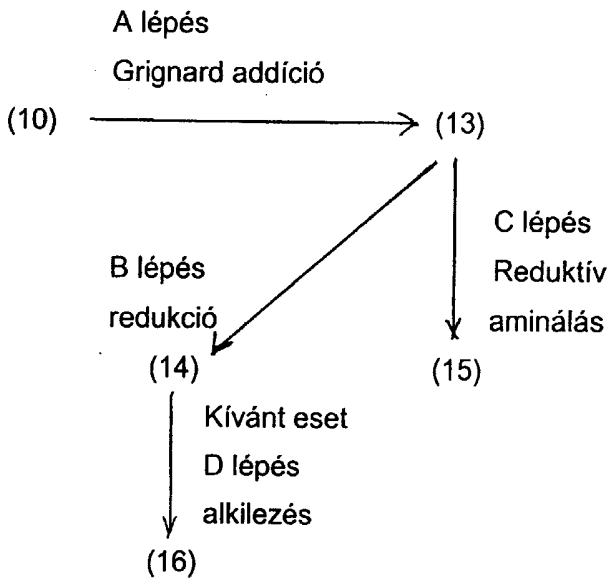
A B lépésben a (10) általános képletű amidot a (11) általános képletű aldehiddé redukálhatjuk 1–3 ekvivalens diizobutil-alumínium-hidriddel való kezeléssel *[Tetrahedron Lett.* (1984), *25* (15), 1561] vagy 1–3 ekvivalens lítium-alumínium-hidrid tetrahidrofuránós oldatával való kezeléssel *[Tetrahedron Lett.* (1989), *30* (29), 3779].

A C lépésben a (11) általános képletű aldehidet egy két szénatomos homologizálással, módosított Wittig-reakcióval [W. S. Wadsworth, *Organic Synthesis* (1977). 25, 73] vagy A. Suzuki és társai *[Tetrahedron Lett.* (1989) *30* (38), 5153] módszerével alakíthatjuk át. A (11) általános képletű aldehid valamilyen megfelelően szubsztituált foszfonátanionnal való kezelésével kapjuk meg a γ,β-telítetlen észtert. Ezt redukálhatjuk valamilyen megfelelő redukálószerrel, így nikkel-bórhidriddel reagáltatva a következő irodalomban ismertetett eljárás szerint *[J. Chem. Soc., Perkin Transactions I* (1982), 2405], a (12) általános képletű telített észterszármazék keletkezése közben.

A kívánt esetben végrehajtott D lépésben a (12) általános képletű telített észtert a (12a) általános képletű telített karbonsavvá alakíthatjuk, ahol R_2=H, általában a III. reakcióvázlat A1 lépése szerint eljárva.

Az alább következő V. reakcióvázlatban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását illusztráljuk, ahol $X=CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$.

V. reakcióvázlat



Az A lépésben a (10) általános képletű amidot egy Grignard-reagenssel kezelhetjük a (13) általános képletű ketonszármazék keletkezése közben. Például a (10) általános képletű amidot valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így éterben vagy tetrahidrofuránban 0 °C-on feloldjuk és valamilyen megfelelően szubsztituált $CH_3(CH_2)_qMgX$ általános képletű Grignard-reagenssel kezeljük, ahol X=Br vagy Cl. 1–4 óra elteltével a terméket vizes kezeléssel izoláljuk valamilyen megfelelő szerves oldószerrel, így éterrel extrahálva. A kapott terméket gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk egy megfelelő eluens, így etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegye alkalmazásával a (13) általános képletű ketonszármazék keletkezése közben.

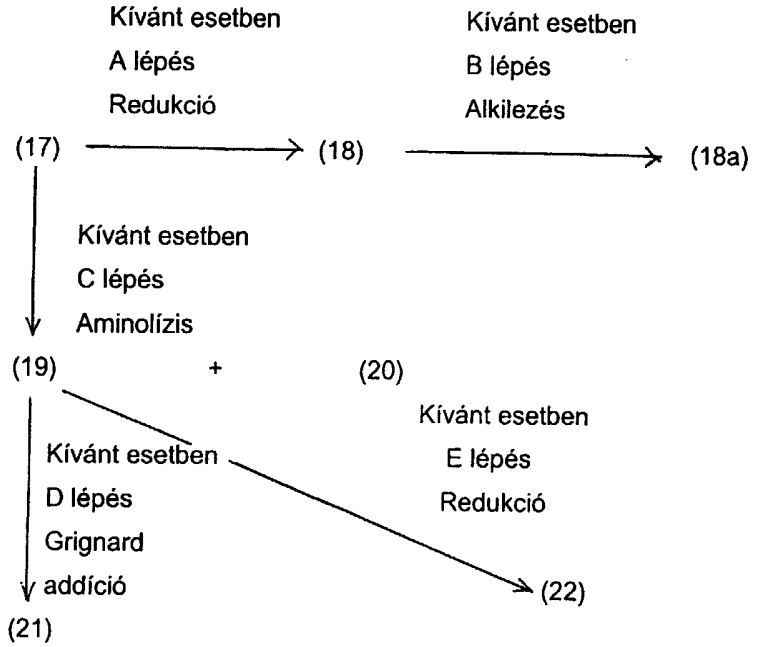
A B lépésben a (13) általános képletű ketont valamilyen redukálószerrel kezelhetjük a (14) általános képletű alkoholszármazék keletkezése közben. Például eljárhatunk úgy, hogy a (13) vegyületet valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így etanolban vagy izopropanolban szobahőmérsékleten feloldjuk. A reakcióelegyet ezután 1–2 ekvivalens valamilyen megfelelő redukálószerrel, így nátrium-bór-hidriddel kezeljük. 1–4 óra múlva az elegyet vízzel hígítjuk és szerves oldószerrel, így diklór-metánnal extraháljuk. A nyersterméket az előzőekben az A lépésben leírt módon gyors folyadékkromatográfiával tisztíthatjuk a (14) alkoholszármazék keletkezése közben.

A C lépésben a (13) általános képletű ketont reduktív aminálásnak vethetjük alá a következő irodalomban ismertetettek szerint eljárva [Borch és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.* (1971), *93*, 2897], a (15) általános képletű amin keletkezése közben. Például eljárhatunk úgy, hogy a (13) ketont valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így metanolban 0,5–1 mólos koncentrációban feloldjuk. A reakcióelegyet ezután 5–10 ekvivalens valamilyen megfelelően szubsztituált amin-hidrokloriddal ($NHR_2R_3.HCl$) szobahőmérsékleten kezeljük. Ezt követően az elegyet 1–2 ekvivalens valamilyen megfelelő redukálószerrel, így nátrium-ciano-bór-hidriddel kezeljük és 12–72 órán át keverjük, majd vizes nátrium-hidroxiddal kezeljük, 1–2 órán át keverjük, vízzel hígítjuk és valamilyen megfelelő szerves oldószerrel, így diklór-metánnal extraháljuk. A kapott nyersterméket gyors folyadékkromatográfiával tisztíthatjuk, eluensként például trietil-amin/etanol/etil-acetát 5:10:90 arányú elegyet alkalmazva. Azon esetekben, amikor szekunder amin-hidrokloridot használunk, a reakcióelegyet 40–65 °C-ra melegíthetjük vagy a reakciót módosíthatjuk titán-izopropoxid hozzáadásával *[J. Org. Chem.* (1990), *55*, 2552], a (15) általános képletű aminszármazék keletkezése közben.

A kívánt esetben végrehajtott D lépésben a (14) általános képletű alkoholt alkilezhetjük a (16) általános képletű éterszármazék keletkezése közben. Például eljárhatunk úgy, hogy a (14) alkoholt valamilyen megfelelő poláros aprotikus szerves oldószerben, így dimetil-formamidban feloldjuk és 1 ekvivalens megfelelő erős bázissal, így nátrium-hidriddel kezeljük szobahőmérsékleten. Miután a gázfejlődés alábbhagy, a reakcióelegyet 1 ekvivalens valamilyen megfelelő alkilezőszerrel, melynek képlete R_2X, ahol X=Br, Cl vagy I, kezeljük. Megfelelő alkilezőszer lehet a metil-jodid, N-propil-bromid, benzil-bromid stb. 2–24 óra múlva a reakcióelegyet vízzel hígítjuk és szerves oldószerrel, így éterrel extraháljuk. A nyersterméket ismert módon, így például gyors folyadékkromatográfiával vagy a savaddíciós só átkristályosításával tisztíthatjuk a (16) általános képletű éterszármazék keletkezése közben.

Az alább következő VI. reakcióvázlatban az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását illusztráljuk, ahol $X=-(CH_2)_nX_1$.

VI. reakcióvázlat



A kívánt esetben végrehajtott A lépésben a (17) általános képletű észterszármazékot, ahol n=0–2, amelyet az I–III. reakcióvázlatban ismertetettek szerint állítottunk elő, a (18) általános képletű alkohollá redukálhatjuk általában az I. reakcióvázlat D lépése szerint eljárva.

A kívánt esetben végrehajtott B lépésben a (18) általános képletű alkoholt alkilezhetjük az V. reakcióvázlat D lépése szerint eljárva a megfelelő (18a) általános képletű éterszármazék keletkezése közben.

A kívánt esetben végrehajtott C lépésben a (17) általános képletű észtert aminolízissel a (19) általános képletű aminná és a (20) általános képletű nitrillé alakíthatjuk. Az aminolízist általában az I. reakcióvázlat E lépése szerint hajthatjuk végre.

A kívánt esetben végrehajtott D lépésben a (19) általános képletű amidot, ahol $R_2=OCH_3$ és $R_3=CH_3$, Grignard addíciós reakcióval alakíthatjuk a (21) általános képletű ketonszármazékká. Az addíciós reakciót az V. reakcióvázlat A lépése szerint hajtjuk végre.

A kívánt esetben végrehajtott E lépésben a (19) általános képletű amidot a (22) általános képletű aminná redukálhatjuk. Például eljárhatunk úgy, hogy a (19) amidot valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban 0,2–1,0 mólos koncentrációban feloldjuk és 2–4 ekvivalens valamilyen megfelelő redukálószerrel kezeljük. Megfelelő redukálószer lehet a lítium-alumínium-hidrid, diizobutil-alumínium-hidrid stb. A reakcióelegyet inert atmoszférában, így nitrogénatmoszférában 40 °C-tól a visszafolyató hűtő alatti forralás hőmérsékletéig 4–48 órán keresztül melegítjük. Ezt követően a reakciót lefojtjuk és a kapott nyersterméket az I. reakcióvázlat D lépésében ismertetettek szerint izoláljuk. A kapott nyersterméket gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk valamilyen megfelelő eluens így dietil-amin/etanol/etil-acetát 10:50:50 arányú elegyének alkalmazásával a (22) általános képletű aminszármazék keletkezése közben.

Az I–VI. reakcióvázlatokban ismertetett eljárások kiindulási anyagai ismert módon a szakember rendelkezésére állnak.

Az alább következő példák az I–II. reakcióvázlatban ismertetett szintézisutakat illusztrálják anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk. A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő: g=gramm; mg=milligramm; mmol=millimól; ml=milliliter; °C=Celsius-fok; TLC=vékonyréteg-kromatográfia; R_f=retenciós faktor; µl=mikroliter; δ=negatív eltolódás tetrametil-szilánhoz képest, ppm; Ph=fenilgyűrű.

Az alább következő példák között egyaránt találhatók olyan vegyületek, amelyek kötődnek az $5HT_{1A}$-receptorokhoz, és olyanok is, amelyek az $5HT_{1D}$-receptorokhoz kötődnek. A vegyületek $5HT_{1D}$-receptorokhoz való affinitását Peroutka és társai kötési módszerével *[European Jornal of Pharmacology,* Vol. 163 133–166 (1989)] határoztuk meg. A vegyületek $5HT_{1A}$-receptorkötési affinitását Gozlan és társai módszerével *[Nature,* volume 305, 140–142 (1983)] határoztuk meg. Ha a kötési affinitást többször is meghatároztuk, átlagot adunk meg, zárójelben a mérések számával. A PA_2-érték esetében szintén, az agonista aktivitás zárójelben van, %-os értékben kifejezve.

1. példa

4-[4-(Fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (31)

I. reakcióvázlat, A lépés

5 g (35,2 mmol) 2,6-difluor-benzaldehidet 7,30 ml (42,2 mmol) 1-benzil-piperazint és 5,83 g (42,2 mmol) kálium-karbonátot 10 ml száraz N,N-dimetil-formamidban nitrogénatmoszférában összekeverünk. A reakcióelegyet 80 °C-ra melegítjük 4 órán át. Ezután lehűtjük 20 °C-ra és 1 éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakciót 100 ml víz hozzáadásával lefojtjuk és 3×100 ml etil-acetáttal extraháljuk a reakcióelegyet. A szerves extraktumokat egyesítjük, 4×100 ml telített ammónium-kloriddal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentrálva megkapjuk a nyersterméket sárga olaj formájában. A kapott nyersterméket gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk [eluens: etil-acetát/hexán 30:70 arányú elegye, vékonyréteg-kromatográfia (TLC) R_f=0,40], majd 50 ml forró etil-acetátból átkristályosítjuk. A kristályokat szívásos szűréssel egyesítjük és hexánnal átöblítve 5,16 g anyagot kapunk. Az anyalúgot bepároljuk és a szilárd anyagot 15 ml etil-acetátból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1,71 g kristályos anyagot kapunk. Újra ismételjük a fenti folyamatot, így még további 0,95 g vegyületet kapunk.

Ilyen módon összesen 7,82 g 2-fluor-6-[4-benzil-piperazin-1-il]-benzaldehidet kapunk sárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 94–95 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 10,26 (1H, s), 7,44 (1H, td, J=8,1, 6,3 Hz), 7,34 (4H, m), 7,29 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J=8,3, 8,0 Hz), 3,59 (2H, s), 3,12 (4H, m), 2,66 (4H, m);

($CDCl_3$) δ 187,63, 187,56, 165,73, 162,27, 155,82, 137,82, 135,62, 135,46, 129,20, 128,27, 127,18, 116,91, 116,82, 114,26, 114,22, 109,38, 109,09, 62,95, 53,51, 52,96;

^{19}F–NMR ($CDCl_3$) δ –115,94 (m);

IR (KBr) 2825, 1690, 1607, 1462, 1005 cm^{-1};

EI/MS (70eV) 298 (80%), 91 (100%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{18}H_{19}FN_2O$ összegképletre:

számított:	C, 72,45;	H, 6,43;	N, 9,38;
talált:	C, 72,31;	H, 6,58;	N, 9,27%.

I. reakcióvázlat, B lépés

7,73 g (25,9 mmol) 2-fluor-6-[4-benzil-piperazin-1-il]-benzaldehidet 130 ml száraz N,N-dimetil-formamidban nitrogénatmoszférában feloldunk. Ezt követőn 4,30 ml (38,9 mmol) etil-2-merkapto-acetátot és 1,55 g nátrium-hidridet (38,9 mmol, 60%-os ásványolajos diszperzió) adunk az elegyhez, majd szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Ezután 60 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és 4×100 ml éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 2×200 ml vízzel, 100 ml sós vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepárolva megkapjuk a nyersterméket sárga

olaj formájában. Ezt a nyersterméket gyors folyadékkromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 20:80 arányú elegye, TLC R_f=0,60) és 25 ml acetonitrilből való átkristályosítással tisztítjuk. A kristályokat szívásos szűréssel egyesítjük, így 8,12 g anyagot kapunk. Az anyalúgot bepárolva és a maradékot újrakristályosítva a fentiek szerint még további 0,60 g anyagot kapunk, így 8,72 g cím szerinti szabad bázist kapunk narancssárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 81–83 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (6H, m), 6,88 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,40 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,63 (2H, s), 3,19 (4H, t, J=4,75 Hz), 2,72 (4H, t, J=4,75 Hz), 1,42 (3H, t, J=7,2 Hz);

^{13}C–NMR ($CDCl_3$) δ 162,93, 150,22, 143,77, 137,98, 133,37, 131,90, 129,27, 128,62, 128,29, 127,88, 128,17, 116,81, 112,68, 63,14, 61,52, 53,37, 52,38, 14,36;

IR (KBr) 2937, 1709, 1257, 1243, 1230 cm^{-1};

EI/MS (70eV) 380 (90%), 91 (100%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{24}N_2O_2S$ összegképletre:

számított:	C, 69,45;	H, 6,37;	N, 7,36;
talált:	C, 69,27;	H, 6,47;	N, 7,41%.

A fenti szabad bázis 2,00 g-ját (5,3 mmol) 50 ml etanolban feloldjuk és 5,5 ml 1,0 mólos sósavat adunk az oldathoz. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítva 1,89 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 232–234 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, bs), 8,09 (1H, s), 7,74 (3H, m), 7,49 (4H, m), 7,04 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,43 (2H, d, J=4,94 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,54 (2H, bd), 3,34 (4H, m), 2,51 (2H, m), 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,93, 148,33, 142,85, 132,64, 131,98, 131,60, 129,71, 129,54, 128,82, 128,40, 127,92, 118,05, 113,71, 61,58, 58,70, 50,86, 14,25;

IR (KBr) 1718, 1246, 753 cm^{-1};

CI/MS 380 (100%).

IC_{50}=>1000 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=>1000 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{24}N_2O_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 63,37;	H, 6,06;	N, 6,72;
talált:	C, 63,23;	H, 6,12;	N, 6,57%.

2. példa

4-[4-(Fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (32)

I. reakcióvázlat, D lépés

1,50 g (3,94 mmol) az 1. példában előállított 4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert 40 ml száraz tetrahidrofuránban feloldunk. Ezt követően 0,30 g (7,89 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá és a reakcióelegyet 20 °C-on nitrogénatmoszférában 26 órán át keverjük. Ezután visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk a reakcióelegyet, szobahőmérsékletre való hűtés után 0,3 ml vizet, 0,45 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot és még 1,8 ml vizet adunk hozzá. Ezután 50 ml vízzel meghígítjuk és 3×50 ml éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A nyers sárga maradékot gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,30, majd 100:0), így megkapjuk a szabad bázist világossárga szilárd anyag formájába. A kapott anyagot 50 ml forró etanolban feloldjuk és 4 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 15 ml acetonitrilből és 20 ml etanolból átkristályosítjuk, így 1,08 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 229–231 °C.

^{1}H–NMR (CD_3OD) δ 7,60 (3H, m), 7,53 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,25 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J=0,7, 7,7 Hz), 4,86 (2H, d, J=0,9 Hz), 3,53 (6H, bm), 3,31 (2H, bm);

^{13}C–NMR (CD_3OD) δ 147,41, 146,92, 142,80, 135,35, 132,55, 131,39, 130,43, 130,18, 125,92, 119,38, 113,91, 61,63, 60,74, 53,35, 50,25;

IR (KBr) 3386, 1456, 951 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 321 (100%), 339 (95%).

IC_{50}=35 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=760 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{20}H_{22}N_2OS.HCl.0{,}05CH_3CH_2OH$ összegképletre:

számított:	C, 64,01;	H, 6,24;	N, 7,43;
talált:	C, 64,06;	H, 6,30;	N, 7,03%.

3. példa

4-[4-(Fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (33)

I. reakcióvázlat, E lépés

11,8 ml (23,7 mmol 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumíniumot 1,27 g (23,7 mmol) száraz ammónium-kloridhoz adunk 150 ml vízmentes diklór-metánban szobahőmérsékleten. 33 perc eltelte után 3,0 g 1. példa szerint készített 4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert adunk hozzá 27 ml (7,89 mmol) diklór-metánban és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt nitrogénatmoszférában 21 órán át forraljuk. Ezután lehűtjük, 250 ml vízre öntjük és 3×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A szabad bázist a kapott keveréktől gyors folyadékkromatográfiával választjuk el (eluens: etil-acetát/hexán 40:60, TLC R_f=0,4, majd 100:0), így 0,62 g anyagot kapunk. Ezt a kapott szabad bázist 25 ml etanolban feloldjuk, 2 ml 1 mólos sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot 20 ml éterrel triturálunk és 150 °C-ra melegítjük 3 napon át vákuumban, így megkapjuk a 0,78 g cím szerinti vegyületet borostyánszínű szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 256–259 °C bomlással.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,56 (1H, bs), 8,49 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,71 (2H, bs), 7,57–7,49 (4H, m) 7,06 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,43 (2H, bs), 3,57 (2H, bm), 3,37 (6H, bm);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,05, 142,50, 134,81, 131,60, 131,43, 131,33, 129,51, 129,26, 128,73, 117,49, 114,74, 113,85, 107,07, 58,51, 50,74, 48,27;
IR (KBr) 1564, 1456, 953, 699 cm^{-1};
EI/MS (70eV) 333 (54%), 91 (100%).
IC_{50}=>180 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=>1000 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{20}H_{19}N_3S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 64,95;	H, 5,46;	N, 11,36;
talált:	C, 65,06;	H, 5,52;	N, 11,11%.

4. példa

4-[4-(Fenil-metil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (34)

I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázisát a 3. példában ismertetettek szerint állítjuk elő és a reakcióelegytől gyors folyadékkromatográfiával választjuk el (eluens: etil-acetát/hexán 40:60, TLC R_f=0,1, majd 100:0), így 2,26 anyagot kapunk. A szabad bázist 100 ml etanolban feloldjuk, 6,5 ml 1 mólos sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot 40 ml éterrel triturájuk, így megkapjuk a 2,28 g cím szerinti vegyületet halványsárgás por formájában, melynek olvadáspontja 192–195 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,51 (1H, bs), 8,40 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,69 (4H, m), 7,49 (3H, m), 7,38 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,46 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,43 (8H, m);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,20, 147,57, 141,97, 139,13, 133,04, 131,54, 129,58, 129,59, 128,77, 126,95, 123,06, 117,46, 112,69, 58,47, 55,98, 50,86, 48,14;
IR (KBr) 1658, 1604, 1567, 1458, 1390, 953 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 352 (100%).
IC_{50}=1,6 (2) nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=52 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{20}H_{21}N_3OS$.HCl.0,5CH_3CH_2OH összegképletre:

számított:	C, 61,38;	H, 6,15;	N, 10,22;
talált:	C, 61,09;	H, 6,09;	N, 10,29%.

6. példa

4-[4-(Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (36)

I. reakcióvázlat, A lépés

7,48 g (52,3 mmol) 2,6-difluor-benzaldehidet és 10,94 g (57,5 mmol) 1-(2-fenil-etil)-piperazint összekeverünk hőfejlődés közben. Ezt követően 55 ml száraz dimetil-formamidot és 7,95 g (57,5 mmol) káliumkarbontátot adunk hozzá. Keverés közben a reakcióelegyet 75–85 °C-ra melegítjük 7 órán át nitrogénatmoszférában. Ezután 200 ml jeges vizet adunk hozzá és 250 ml éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk (2×50 ml) vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepárolva barna olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. Gyors folyadékkromatográfiával való tisztítás után (eluens: etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegye, TLC R_f=0,3, majd 100:0) 10,24 g 4-(2-fenil-etil)-1-(3-karboxi-2-fluor-fenil)-piperazint kapunk, sárga szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 85,5–87,5 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 10,28 (1H, s), 7,45 (1H, dt, J=6,4, 8,2 Hz), 7,33–7,21 (5H, 6,86 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,75 (1H, dd, J=8,2, 10,4 Hz), 3,16 (4H, m), 2,85 (2H, m), 2,76–2,66 (6H);
^{13}C–NMR ($CDCl_3$) δ 187,48, 187,41, 165,96, 162,51, 155,62, 155,57, 140,10, 135,66, 135,50, 128,74, 128,67, 128,49, 128,41, 126,11, 116,98, 116,88, 114,28, 114,24, 109,45, 109,16, 77,20, 60,28, 53,53, 53,43, 53,06, 52,97, 33,57;
^{19}F–NMR ($CDCl_3$) δ –115,980 (dd, J=32, 51 Hz);
IR ($CHCl_3$-oldat) 2832, 1688, 1609, 1472, 1450, 1236, 1005, 754 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 313 (100%), 221 (52%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{19}H_{21}FN_2O$ összegképletre:

számított:	C, 73,05;	H, 6,78;	N, 8,97;
talált:	C, 72,76;	H, 6,79;	N, 8,74%.

I. reakcióvázlat, B lépés

4,93 ml (45,0 mmol) etil-merkapto-acetátot 9,97 g (30,0 mmol) előző 4-(2-fenil-etil)-1-(3-karboxi-2-fluor-fenil)-piperazin 100 ml száraz dimetil-formamidban készült kevert oldatához adjuk nitrogénatmoszférában. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük és 180 g (45,0 mmol 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidriddel kezeljük 3 percen át (gázfejlődés). Ezt követően a hűtőfürdőt 20 perc után eltávolítjuk, 6 óra elteltével újabb 0,18 g nátrium-hidridet és 0,5 ml etil-merkapto-acetátot adunk a sárga zavaros reakcióelegyhez. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük és 300 ml vízbe öntjük. 500 ml éterrel extraháljuk, az extraktumot 100 ml vízzel, 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát-oldat felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A maradékot gyors folyadékkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát/hexán 50:50, TLC R_f=0,6) 10,15 g szabad bázist kapunk sárga, szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 97,5–100,0 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s), 7,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,34–7,31 (6H), 6,91 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,40 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,22 (4H, m), 2,89–2,72 (8H), 1,42 (3H, t, J=7,1 Hz);
^{13}C–NMR ($CDCl_3$) δ 162,86, 150,09, 143,76, 140,21, 133,34, 131,95, 128,67, 128,53, 128,38, 127,84, 126,06, 116,86, 112,67, 61,47, 60,44, 53,42, 52,34, 33,62, 14,31;
IR ($CHCl_3$-oldat) 2824, 1707, 1456, 1283, 1258 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 395 (100%), 303 (70%).
IC_{50}=37 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=108 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{26}N_2O_2S$ összegképletre:

számított:	C, 70,02;	H, 6,64;	N, 7,10;
talált:	C, 69,82;	H, 6,73;	N, 7,11%.

Alternatív módszer a cím szerinti vegyület előállítására

II. reakcióvázlat, A lépés

2,50 g (8,71 mmol) az 5. példában ismertetettek szerint előállított etil-4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidrokloridot 45 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk és 1,20 ml (8,61 mmol) (2-bróm-etil)-benzolt, valamint 0,72 g (8,6 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 éjszakát át szobahőmérsékleten keverjük, majd a keverést 80 °C-on 4 órán át folytatjuk. Lehűtés után 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, 150 ml vizet adunk hozzá és 4 × 100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, 100 ml vízzel mossuk, majd 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal és vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors folyadékkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát/hexán 20:80, TLC R_f=0,5, majd 40:60) 2,20 g szabad bázist kapunk narancssárga kristályok formájában. 0,95 g szabad bázist 2 ml diklór-metánban és 50 ml etanolban feloldunk, 2,5 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 20 ml éterrel triturálva 0,96 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 237–240 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, bs), 8,11 (1H, s), 7,77 (1H, d, 8,2 Hz), 7,47 (1H, t, J=7,9 Hz) 7,33 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,66 (2H, bd), 3,57 (2H, bd) 3,39 (6H, m) 3,16 (2H, m), 1,35 (3H, t, J=7,0 Hz);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,88, 148,25, 142,82, 137,08, 132,63, 131,98, 128,66, 128,34, 127,83, 126,79, 118,00, 113,70, 61,50, 56,22, 51,05, 48,83, 29,26, 14,18;

IR (KBr) 1709, 1245, 755 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 395 (100%), 303 (85%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{26}N_2O_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 64,10;	H, 6,33;	N, 6,50;
talált:	C, 64,08;	H, 6,30;	N, 6,72%.

7. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (37)

I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertetettek szerint eljárva a cím szerinti vegyületet (1,05 g) borostyánszínű szilárd anyag formájában 1,20 g (3,04 mmol) 1. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter és 0,23 g (6,08 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával állítjuk elő. Olvadáspont 230–232 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,31 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (7H, m), 6,95 (1H, d, J=7,3 Hz), 4,76 (2H, s), 3,69 (2H, bd), 3,55 (2H, bd), 3,44 (6H, m), 3,21 (2H, m)

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 146,68, 146,08, 140,27, 137,07, 133,24, 128,67, 126,80, 124,60, 117,73, 112,59, 58,91, 56,19, 56,19, 51,21, 48,36, 29,30;

IR (KBr) 3282, 2545, 1447, 959 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 335 (100%), 353 (95%).

IC_{50}=0,6 (2) nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=2,4 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{24}N_2OS$.HCl összegképletre:

számított:	C, 64,85;	H, 6,49;	N, 7,20;
talált:	C, 64,59;	H, 6,46;	N, 7,23%.

8. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (38)

I. reakcióvázlat, E lépés

A 3. példában ismertetett módon a cím szerinti vegyületet (0,60 g, olvadáspont 252–255 °C) 1,73 g (4,39 mmol) a 6. példa szerint előállított [4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 0,70 g száraz ammónium-klorid (13,2 mmol) és 6,6 ml (13,2 mmol) trimetil-alumínium reagáltatásával állítjuk elő toluolban. A szabad bázist gyors folyadékkromatográfiával izoláljuk (eluens: etil-acetát/hexán 40:60, TLC R_f=0,4, majd etanol/etil-acetát 50:50).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,39 (1H, bs), 8,51, (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,34 (5H, m), 7,11 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,65 (4H, m), 3,38 (6H, m), 3,16 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 142,48, 137,05, 134,78, 131,42, 129,21, 128,65, 126,78, 117,53, 114,72, 113,99, 107,11, 56,09, 51,06, 48,49, 29,26;

IR (KBr) 2215, 1564, 1456, 960 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 348 (88%), 256 (100%).

IC_{50}=4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=18 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{21}N_3S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 65,70;	H, 5,79;	N, 10,94;
talált:	C, 65,44;	H, 5,80;	N, 10,92%.

9. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (39)

I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját a 8. példa elválasztási lépésében izoláljuk gyors folyadékkromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 40:60, R_f=0,1, majd etanol/etil-acetát 50:50), ilyen módon 0,96 g anyagot kapva. A szabad bázist 10 ml diklór-metánban és 50 ml etanolban feloldjuk. 3 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 50 ml éterrel triturálják és szívatva leszűrjük. Így 0,91 g cím szerinti vegyületet kapunk, vákuumban 120 °C-on 2 napon át tartó szárítás után. Olvadáspont >280 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,44 (1H, bs), 8,42 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, t, J=4,0 Hz), 7,34 (6H, m), 6,99 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,73 (2H, bd), 3,64 (2H, bd), 3,39 (6H, m), 3,17 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,21, 147,59, 141,98, 139,15, 137,05, 133,13, 128,77, 128,66, 126,96, 126,79, 123,13, 117,50, 112,77, 56,07, 51,22, 48,33, 29,36;
IR (KBr) 1653, 1598, 1455, 1394 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 366 (100%).
IC_{50}=0,5 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=1,6 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=7,99 ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{23}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 62,75;	H, 6,03;	N, 10,45;
talált:	C, 62,47	H, 6,10;	N, 10,26%.

10. példa
4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil)-karboxamid–monohidroklorid (40)
I. reakcióvázlat, E lépés

0,42 g (6,0 mmol) metil-amin–hidroklorid 10 ml száraz toluolban készült szuszpenziójához 3,0 ml (6,0 mmol, 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumíniumot adunk 5 perc alatt erőteljes gázfejlődés közben. 10 perc múlva 1,24 g (3,0 mmol, a 6. példában ismertetettek szerint előállított) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C-on 18 órán át keverjük, majd 60 °C-on 6 órán át folytatjuk a keverést. Lehűtés után óvatosan 30 ml vizet adunk az elegyhez és 4×50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Ezt követően a szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etanol/etil-acetát 0:100 arányú elegye, TLC R_f=0,4, majd 20:80). A szabad bázist 50 ml forró etanolban feloldjuk, 3,0 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. 50 ml forró acetonitrilből és kevés éterből átkristályosítva 1,10 g cím szerinti vegyületet kapunk borostyánszínű szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 256–258 °C.
^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,36 (1H, bs), 8,98 (1H, m), 8,20 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42–7,28 (7H), 7,00 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,75 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,40 (m), 3,18 (2H, m), 2,84 (3H, d, J=4,5 Hz);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,81, 147,52, 141,58, 138,89, 137,03, 133,10, 128,68, 128,66, 126,87, 126,80, 122,26, 117,52, 112,86, 56,10, 51,27, 48,36, 29,37, 26,01;
IR (KBr) 3271, 1651, 1547, 1456, 1251, 970 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 380 (100%), 288 (60%).
IC_{50}=1 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=1 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=10,6 (25%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{25}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 63,53;	H, 6,31;	N, 10,10;
talált:	C, 63,45;	H, 6,36;	N, 10,40%.

11. példa
4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N,N-dimetil)-karboxamid–monohidroklorid (41)
I. reakcióvázlat, E lépés

A 10. példában ismertetett módon eljárva 1,10 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 253–255 °C. A cím szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert 1,24 g (3,0 mmol) a 6. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva és azt 0,489 g (6,0 mmol) dimetil-amin–hidrokloriddal és 3,0 ml (6,0 mmol, 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumíniummal reagáltatva állítjuk elő. A reakcióidő 1,5 óra 20 °C-on, majd 20 óra 60 °C-on.
^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,48 (1H, bs), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H,d, J=8,1 Hz), 7,43–7,28 (7H), 7,03 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,75 (2H, bd), 3,64 (2H, bd), 3,42–3,23 (m), 3,35 (6H, s), 3,23–3,03 (széles multiplett);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,36, 147,44, 140,75, 137,08, 136,67, 132, 56, 128,65, 126,77, 126,73, 123,16, 117,41, 113,18, 56,15, 51,07, 48,54, 29,25;
IR (KBr) 1616, 1454, 1392, 752 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 394 (100%), 302 (55%).
IC_{50}=2,3 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=3 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=9,01 (2%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{27}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 64,25;	H, 6,56;	N, 9,77;
talált:	C, 64,21;	H, 6,60;	N, 9,79%.

12. példa
4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-fenil)-karboxamid–monohidroklorid (42)
I. reakcióvázlat, E lépés

0,41 ml (4,5 mmol) anilint 10 ml száraz diklór-metánban készült oldatához nitrogénatmoszférában 2,25 ml (4,5 mmol, 2 mólos toluolos oldat) dimetil-alumíniumot adunk 5 perc alatt (lassú gázfejlődés). 10 perc múlva 1,24 g (3,0 mmol) 6. példában ismertetettek szerint előállított 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert adunk az elegyhez, majd 20 órán át 20 °C-on és 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forralva keverjük és a keverést még további 18 órán át folytatjuk 20 °C-on. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml vízre öntjük, 50 ml 20:80 arányú propanol/diklór-metán elegyet adunk hozzá és 30 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük és újra extraháljuk a vizes fázist 20:80 arányú 50 ml propanol/diklór-metán eleggyel. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,3, majd 50:50 és 100:0). Így 1,26 g szabad bázis cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. Ezt a szabad bázist 50 ml acetonitrilben feloldjuk, 3,0 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A maradékot 30 ml éterrel trituráljuk, így

1,36 g cím szerinti monohidrokloridvegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 160–166 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) 11,22 (1H, bs), 10,92 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,46–7,28 (8H), 7,16 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,04 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,76–3,66 (4H, 3,30 (2H, m), 3,19–3,13 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) 160,31, 147,88, 142,00, 138,87, 138,59, 136,99, 133,19, 128,67, 128,59, 127,28, 126,80, 123,93, 123,92, 120,74, 117,57, 113,09, 56,10, 51,33, 48,48, 29,35;

IR (KBr) 3431, 1649, 1599, 1539, 1440, 1319, 1246, 754 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 442 (100%), 350 (40%).

IC_{50}=85 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=220 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=7,74 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{27}H_{27}N_3OS.HCl.0{,}8H_2O$ összegképletre:

számított:	C, 65,85;	H, 6,05;	N, 8,53;
talált:	C, 65,81;	H, 6,06;	N, 8,51%.

13. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-fenil-metil)-karboxamid–monohidroklorid (43)

I. reakcióvázlat, E lépés

A 12. példában ismertetett módon eljárva 1,26 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja: 190–220 °C-on lassú meglágyulás, 230 °C-on válik folyadékká. A cím szerinti vegyületet 1,24 g (3,0 mmol) 6. példában ismertetettek szerint előállított etil-4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 4,5 mmol benzil-amin és 2,25 ml (4,5 mmol, 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumínium reagáltatásával állítjuk elő. A reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 18 órán át forraljuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szabad bázist gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegye, TLC R_f=0,2, majd 100:80).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,62 (1H, bs), 9,73 (1H, bt, J=6,1 Hz), 8,38 (1H, s), 8,33 (2H, bs), 7,69 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,43–7,25 (12H), 7,00 (1H, d, J=7,6, 4,53 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,73–3,62 (4H), 3,45–3,34 (6H), 3,20–3,15 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,49, 147,65, 141,75, 139,37, 138,78, 137,07, 133,16, 128,66, 128,30, 127,31, 126,99, 126,83, 126,78, 122,73, 117,52, 112,90, 56,07, 51,22, 48,34, 42,51, 29,30;

IR (KBr) 3429, 3317, 2430, 1643, 1547, 1446, 1427, 1271, 754 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 456 (100%), 364 (35%).

IC_{50}=27 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=31 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=8,76 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{28}H_{29}N_3OS.2HCl$ összegképletre:

számított:	C, 63,63;	H, 5,91;	N, 7,95;
talált:	C, 63,53;	H, 5,99;	N, 7,95%.

14. példa

4-[4-(3-Fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (44)

II. reakcióvázlat, A lépés

A 6. példában ismertetettek szerint eljárva 0,99 g cím szerinti vegyületet állítunk elő sárgásbarna szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 210,5–213 °C. A cím szerinti vegyületet 2,40 g (8,27 mmol) 5. példában ismertetettek szerint előállított 4-(1-piperazinil)-benzo-[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid, 45 ml száraz dimetil-szulfoxid, 1,20 ml (8,27 mmol) 1-bróm-3-fenil-propán és 0,69 g (8,27 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát reagáltatásával állítjuk elő. A cím szerinti vegyületet 10 ml forró metanolból kristályosítjuk át.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,05 (bs), 7,76 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,49 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,28 (5H, m), 7,06 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,2 Hz) 3,62 (2H, bd), 3,53 (2H, bd), 3,32 (4H, m), 3,18 (2H, m) 2,69 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz),

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,86, 148,25, 142,82, 140,49, 132,62, 131,96, 128,41, 128,33, 128,23, 127,86, 126,11, 117,96, 113,65, 61,49, 55,24, 51,03, 48,76, 32,07, 24,71, 14,16;

IR (KBr) 2970, 1709, 1284, 1258 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 409 (100%), 408 (75%).

IC_{50}=239 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=551 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{24}H_{28}N_2O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 64,78;	H, 6,58;	N, 6,29;
talált:	C, 64,71;	H, 6,51;	N, 6,02%.

15. példa

4-[4-(3-Fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (45)

I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertetettek szerint eljárva 1,29 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 166–169 °C. A cím szerinti vegyületet 1,60 g (9,92 mmol) 14. példa szerint előállított 4-[4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo-[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 40 ml száraz tetrahidrofurán és 0,30 g (7,83 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával állítjuk elő.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,02 (1H, bs), 7,61 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,29 (7H, m), 6,93 (1H, d, J=7,5 Hz), 5,62 (1H, bs), 4,75 (2H, s), 3,61, (2H, bd), 3,49 (2H, bd), 3,25 (4H, m), 2,68 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,10 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 146,62, 146,06, 140,48, 140,24, 133,23, 128,40, 128,21, 126,09, 124,58, 117,73, 117,56, 112,52, 58,89, 55,19, 51,19, 48,29, 32,05, 24,71;

IR (KBr) 1454, 1014, 959, 699 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 349 (100%), 367 (98%).

IC_{50}=1,8 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=23 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,57;	H, 6,77;	N, 6,95;
talált:	C, 65,48;	H, 6,84;	N, 6,80%.

16. példa

4-[4-(3-Fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (46)

I. reakcióvázlat, E lépés

100 ml száraz diklór-metánt 0,820 g (15,3 mmol) száraz ammónium-kloridhoz adunk és 7,8 ml (15,3 mmol, 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumíniummal kezeljük. 30 perc múlva 2,09 g (5,12 mmol) 14. példa szerint előállított 4-[4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 19 ml száraz diklór-metánban készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez és 19 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtés után a reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük és 4×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A szabad bázist a kapott elegytől gyors folyadékkromatográfiával választjuk el (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,4), így 0,69 g anyagot kapunk. A szabad bázist 25 ml etanolban feloldjuk és 2 ml 1 mólos sósavval kezeljük, majd vákuumban koncentráljuk. A szilárd anyagot 30 ml éterrel triturálјuk és szívatva szűrjük. Így 0,73 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 241–245 °C (bomlás).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,19 (1H, bs), 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,55 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,28 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,55 (4H, m), 3,21 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,10 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,07, 142,47, 140,53, 134,77, 131,46, 129,22, 128,40, 128,22, 126,09, 117,50, 114,73, 113,95, 107,08, 55,19, 51,06, 48,52, 32,06, 24,72;

IR (KBr) 2969, 2231, 2220, 1461, 1455 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 362 (100%).

IC_{50}=21 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=173 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{23}N_3S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 66,40;	H, 6,09;	N, 10,56;
talált:	C, 66,35;	H, 6,14;	N, 10,60%.

17. példa

4-[4-(3-Fenil-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (47)

I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját a 16. példában ismertettek szerint állítjuk elő és a reakcióelegyből gyors folyadékkromatográfiával választjuk el (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,1). Ilyen módon 1,10 g anyagot kapunk. A szabad bázist 50 ml etanolban feloldjuk, 3 ml 1 mólos sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 50 ml éterrel triturálјuk és szívatva szűrjük, így 1,08 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 194–196 °C (bomlással).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,12 (1H, bs), 8,37 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (5H, m), 6,97 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,64 (2H, bd), 3,57 (2H, bd), 3,27 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,12 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,18, 147,58, 141,98, 140,49, 139,14, 133,15, 128,42, 128,23, 126,97, 126,12, 123,13, 117,50, 112,75, 55,16, 51,24, 48,32, 32,07, 24,79;

IR (KBr) 1658, 1605, 1390 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 380 (100%).

IC_{50}=1 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=4,5 (2) nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=7,78 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{25}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 62,84;	H, 6,37;	N, 9,99;
talált:	C, 62,62;	H, 6,33;	N, 9,95%.

18. példa

4-{4-[2-(4-Klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (48)

II. reakcióvázlat, A lépés

A 6. példában ismertetettek szerint eljárva 0,56 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 263–266 °C bomlással. A cím szerinti vegyületet 4,63 g (14,2 mmol) 5. példa szerint előállított 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 3,27 g (14,9 mmol) 4-klór-fenetil-bromid, 2,44 g (29,1 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát és 75 ml vízmentes dimetil-szulfoxid reagáltatásával állítjuk elő. A kapott cím szerinti vegyületet 35 ml metanolból és 35 ml acetonitrilből átkristályosítjuk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 10,76 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,44 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,64 (4H, m), 3,56 (8H, m), 3,13 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 162,42, 151,71, 143,15, 132,82, 130,94, 128,95, 128,86, 128,63, 128,34, 117,59, 113,66, 113,59, 61,97, 52,66, 51,40, 31,20, 24,06, 14,47;

IR (KBr) 1714, 1448, 1282, 1246, 754 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 429 (100%).

IC_{50}=53 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=411 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=6,51 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{25}ClN_2O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 59,36;	H, 5,64;	N, 6,02;
talált:	C, 59,02;	H, 5,59;	N, 5,96%.

19. példa

4-{4-[2-(4-Klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (49)

I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertetett módon eljárva 0,89 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájá-

ban, melynek olvadáspontja 248–249 °C (bomlás). A cím szerinti vegyületet 1,20 g (2,80 mmol) 18. példában ismertetettek szerint előállított 4-{4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter és 0,21 g (5,6 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával állítjuk elő, majd 25 ml metanolból és 10 ml acetonitrilből átkristályosítjuk.

^{1}H–NMR (CD_3OD) δ 7,58 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,37 (5H, m), 7,28 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,00 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,87 (2H, s), 4,07 (9H, m), 3,15 (3H, m);

^{13}C–NMR (CD_3OD) δ 147,91, 147,51, 143,38, 136,81, 135,92, 134,81, 132,01, 130,62, 126,45, 119,92, 119,85, 114,46, 61,25, 59,20, 43,33, 51,01, 31,17;

IR (KBr), 3319, 2584, 1462, 1446, 958, 779 cm^{-1};

CI/MS 387 (100%).

IC_{50}=2 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=10 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{23}ClN_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 59,58;	H, 5,73;	N, 6,61;
talált:	C, 59,59;	H, 5,76;	N, 6,58%.

20. példa

4-{4-[2-(4-Klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (50)

I. reakcióvázlat, E lépés

A 3. példában ismertetettek szerint eljárva 0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 267–269 °C. A cím szerinti vegyületet 1,60 g (3,73 mmol) 18. példa szerint előállított 4-{4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 0,60 g (11,2 mmol) száraz ammónium-klorid és 5,6 ml (11,2 mmol, toluolos 2 mólos trimetil-alumínium-oldat) reagáltatásával állítjuk elő. A szabad bázist gyors folyadékkromatográfiával izoláljuk (eluens: etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegye, majd etil-acetát, majd etanol/etil-acetát 50:50 arányú elegye, R_f=04 etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegyében).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,35 (1H, bs), 8,50 (1H, s), 7,82 (1H, d), J=8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,63 (4H, m), 3,37 (6H, m), 3,17 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,02, 142,47, 136,12, 134,77, 131,45, 131,41, 130,58, 129,21, 128,58, 117,53, 114,72, 113,99, 107,10, 55,75, 51,10, 48,53, 28,61;

IR (KBr) 2430, 2218, 1458, 958 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 382 (100%).

IC_{50}=13 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=31 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=7,37 (34%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{20}ClN_3S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 60,29;	H, 5,07;	N, 10,04;
talált:	C, 60,14;	H, 5,05;	N, 9,80%.

21. példa

4-{4-[2-(4-Klór-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (51)

I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját a 20. példa szeparációs lépésében izoláljuk gyors folyadékkromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 40:60, TLC R_f=0,1 majd etanol/etil-acetát 50:50). Ily módon 0,86 g anyagot kapunk, amelyet 15 ml diklór-metánban és 50 ml etanolban feloldunk. Ezt követően 2,1 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A szilárd anyagot 30 ml acetonitrilből és 25 ml metanolból átkristályosítva 0,84 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 263,5–264,5 °C.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,36 (1H, bs), 8,39 (1H, bs), 8,19 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,40 (5H, m), 6,99 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,65 (4H, m), 3,38 (6H, m), 3,17 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,19, 147,56, 141,97, 139,13, 136,09, 133,11, 131,47, 130,58, 128,59, 126,95, 123,10, 117,51, 112,78, 55,72, 51,24, 48,30, 28,66;

IR (KBr) 3340, 1655, 1604, 1462, 1388 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 400 (100%).

IC_{50}=2 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=14 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{22}ClN_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 57,80;	H, 5,32;	N, 9,63;
talált:	C, 57,64;	H, 5,31;	N, 9,58%.

22. példa

4-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (52)

II. reakcióvázlat, A lépés

A 6. példában ismertetettek szerint eljárva 0,83 g (27 ml metanolból és 15 ml acetonitrilből átkristályosított) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 265–270 °C bomlással. A cím szerinti vegyületet 5,5 g (15,8 mmol) 5. példa szerinti 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 3,42 g (16,8 mmol) 4-fluor-fenetil-bromid, 2,83 g (33,7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát és 85 ml N,N-dimetil-formamid reagáltatásával állítjuk elő.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,33 (1H, bs) 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,50 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,37 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,69 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,37 (6H, bm), 3,15 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 162,77, 161,87, 148,21, 142,83, 132,63, 132,00, 130,59, 128,34, 127,83, 118,04, 115,56, 115,27, 113,73, 61,51, 56,16, 51,14, 48,82, 28,46, 14,17;

^{19}F–NMR (DMSO-d_6) δ –115,65;

IR (KBr) 1716, 1512, 1446, 1282, 1246, 754 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 413 (100%).

IC_{50}=7,4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=120 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=7,53 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{25}FN_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 61,53;	H, 5,85;	N, 6,24;
talált:	C, 61,40;	H, 5,82;	N, 6,18%.

23. példa
4-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (53)
I. reakcióvázlat, lépés

A 2. példában ismertetettek szerint eljárva 1,67 g (20 ml metanolból és 8 ml acetonitrilből átkristályosított) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 238–240 °C bomlással. A cím szerinti vegyületet 2,00 g (4,85 mmol) 22. példa szerint előállított 4-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert 0,37 g (9,7 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával állítjuk elő.

^1H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,38 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,37–7,17 (2H, s), 3,66 (2H, bm), 3,51 (2H, bm), 3,34 (6H, bm), 3,16 (2H, bm);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 162,76, 159,54, 146,67, 146,10, 140,28, 133,25, 130,59, 124,61, 117,67, 115,55, 115,27, 112,58, 58,92, 56,18, 51,24, 48,36, 28,48;
^{19}F–NMR (DMSO-d_6) δ –115,65;
IR (KBr) 3313, 1510, 1462, 1219, 958 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 371 (100%), 353 (96%), 261 (85%).
IC_{50}=3 (2) nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=3 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{23}FN_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 61,98;	H, 5,96;	N, 6,88;
talált:	C, 62,04;	H, 6,02;	N, 6,86%.

24. példa
4-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (54)
I. reakcióvázlat, E lépés

A 3. példában ismertettek szerint eljárva 0,64 g (15 ml metanolból és 6 ml acetonitrilből átkristályosított) cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja körülbelül 265 °C bomlással. A cím szerinti vegyületet 3,00 g (7,27 mmol) 22. példa szerinti 4-{4-[4-(4-fluor-fenil)-etil-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 11,0 ml (21,8 mmol 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumínium, 1,17 g (21,8 mmol) ammónium-klorid és 142 ml vízmentes diklór-metán reagáltatásával állítjuk elő. A szabad bázist gyors folyadékkromatográfiával izoláljuk (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,4).

^1H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,54 (1H, bs), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,57 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,37 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,64 (4H, bm), 3,67 (6H, bm), 3,16 (2H, bm);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 162,73, 159,51, 148,03, 142,46, 134,77, 133,24, 131,41, 130,55, 129,20, 117,51, 115,52, 115,23, 114,72, 113,96, 107,09, 56,02, 51,04, 48,45, 28,40;
^{19}F–NMR (DMSO-d_6) δ –115,65;
IR (KBr) 2551, 1510, 1510, 1454, 1446 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 366 (100%).
IC_{50}=10 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=21 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=8,17 (9%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{20}FN_3S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 62,76;	H, 5,28;	N, 10,45;
talált:	C, 62,61;	H, 5,38;	N, 10,39%.

25. példa
4-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (55)
I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját a 24. példa szeparációs lépésében izoláljuk gyors folyadékkromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,1). Így 1,70 g anyagot kapunk, amelyet 50 ml etanolban feloldunk, 5 ml 1 mólos sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 30 ml metanolból és 20 ml acetonitrilből átkristályosítva kapjuk meg az 1,83 g cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 286–292 °C bomlással.

^1H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,43 (1H, bs), 8,42 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,42–7,34 (3H, m), 7,24–7,18 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,67 (4H, bm), 3,38 (6H, bm), 3,17 (2H, bm);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,21, 162,77, 159,54, 147,59, 141,99, 139,15, 133,19, 130,59, 126,97, 123,15, 117,53, 115,56, 115,27, 112,79, 55,98, 51,24, 48,33, 28,53;
^{19}F–NMR (DMSO-d_6) δ –115,61;
IR (KBr) 3331, 1653, 1601, 1510, 1458, 1392, 1222 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 384 (100%)
IC_{50}=0,8 (2) nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=6 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{23}FN_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 60,07;	H, 5,53;	N, 10,00;
talált:	C, 60,18;	H, 5,58;	N, 10,01%.

26. példa
4-{4-[2-(4-Metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (56)
II. reakcióvázlat, A lépés

A 6. példában ismertetettek szerint eljárva 0,97 g cím szerinti vegyületet állítunk elő (olvadáspont 267–270 °C bomlással). 4,63 g (14,2 mmol) 5. példa szerint előállított 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid 0,77 g (3,9 mmol) 4-metil-fenetil-bromid és 0,65 g (7,7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát reagáltatásával. A kapott cím szerinti vegyületet acetonitril/metanol elegyből kristályosítjuk át.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 10,70 (1H, bs), 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,50 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,69–3,56 (4H, bm) 3,07 (2H, bm), 2,29 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,0 Hz);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,89, 148,20, 142,83, 135,89, 133,80, 132,62, 132,00, 129,20, 128,54, 128,34, 127,84, 118,06, 113,73, 61,50, 56,33, 51,19, 48,92, 28,93, 20,61, 14,18;
IR (KBr) 1711, 1282, 1246, 754 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 409 (100%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{24}H_{28}N_2O_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 64,78;	H, 6,58;	N, 6,29;
talált:	C, 64,68;	H, 6,66;	N, 6,20%.

27. példa
4-{4-[2-(4-Metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (57)
I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertettek szerint eljárva 1,02 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér tűs kristályok formájában, olvadáspont 243–245 °C bomlással. A cím szerinti vegyületet 1,20 g (2,80 mmol) 26. példa szerinti 4-{4-[2-(4-metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter és 0,24 g (6,4 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával állítjuk elő, majd 25 ml metanolból és 5 ml acetonitrilből kristályosítjuk át.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 10,76, (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,23 (6H, m), 6,95 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,66 (1H, bs), 4,76 (2H, d, J=4,5 Hz), 3,69 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,37 (4H, m), 3,21 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,29 (3H, s);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 146,64, 146,04, 140,23, 135,87, 133,23, 129,18, 128,53, 124,59, 117,71, 117,61, 117,63, 112,58, 58,90, 56,30, 51,26, 48,42, 28,95, 20,59;
IR (KBr) 2578, 1462, 959, 777 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 367 (100%), 349 (83%).
IC_{50}=3 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=1 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2OS$.HCl összegképletre:

számított:	C, 65,57;	H, 6,77;	N, 6,95;
talált:	C, 65,31;	H, 6,72;	N, 7,03%.

28. példa
4-{4-[2-(4-Metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-nitril–monohidroklorid (58)
I. reakcióvázlat, E lépés

A 3. példában ismertetettek szerint eljárva 0,28 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 260,5–264,0 °C. A cím szerinti vegyületet 1,30 g (3,18 mmol) 26. példa szerinti 4-{4-[2-(4-metil-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 0,51 g (9,6 mmol) száraz ammónium-klorid és 4,8 ml (9,6 mmol 2 mólos toluolos oldat) trimetil-alumínium reagáltatásával állítjuk elő. A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját gyors folyadékkromatográfiával izoláljuk (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,4).

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,48 (1H, bs), 8,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,56 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 7,10 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,65, 4H, m), 3,45 (6H, m), 3,11 (2H, m), 2,29 (3H, s);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 142,47, 135,82, 134,78, 133,93, 131,41, 129,17, 128,52, 117,51, 114,72, 113,96, 107,09, 56,20, 51,03, 48,47, 28,83, 20,59;
IR (KBr) 2539, 2448, 1564, 1458, 959 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 362 (100%).
IC_{50}=4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=56 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{23}N_3S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 66,40;	H, 6,09;	N, 10,56;
talált:	C, 66,15;	H, 6,06;	N, 10,58%.

29. példa
4-{4-[2-(4-Metil-fenil)-etil-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karboxamid–monohidroklorid (59)
I. reakcióvázlat, E lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázis formáját a 28. példa szeparációs lépésében izoláljuk gyors folyadékkromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 40:60 arányú elegye, TLC R_f=0,4). Így 0,63 g anyagot kapunk, amelyet 10 ml diklór-metánban és 50 ml etanolban feloldunk, 1,1 ml 1 mólos sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot éterrel triturálljuk, így 0,77 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában. Olvadáspontja >260 °C bomlással.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,32 (1H, b), 8,40 (1H, bs) 8,19 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,19 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,69 (4H, m), 3,37 (6H, m), 3,11 (2H, m), 2,29 (3H, s);
^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 163,18, 147,56, 141,96, 139,13, 135,85, 133,86, 133,11, 129,19, 128,52, 126,95, 123,10, 117,49, 112,76, 56,17, 51,20, 48,32, 28,32, 28,93, 20,59;
IR (KBr) 3162, 1661, 1605, 1395 cm^{-1};
CI/MS (CH_4) 380 (100%).
IC_{50}=1 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=3 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{25}N_3OS$.HCl összegképletre:

számított:	C, 61,42;	H, 6,56;	N, 9,63;
talált:	C, 61,72;	H, 6,53;	N, 9,72%.

30. példa
4-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–monohidroklorid (60)
II. reakcióvázlat, A lépés

A 6. példában ismertettek szerint eljárva 0,56 g 10 ml metanolból és 50 ml acetonitrilből átkristályosított cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 294–251 °C. A cím

szerinti vegyületet 5,04 g (15,4 mmol) 5. példa szerinti 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter, 3,45 g (16,2 mmol) 4-metoxi-fenetil-bromid és 2,59 (30,8 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát reagáltatásával kapjuk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,26 (1H, bs), 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,62 (4H, m), 3,36 (6H, m), 3,09 (2H, m), 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz),

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 161,86, 158,11, 148,24, 142,80, 132,59, 131,95, 129,67, 128,76, 128,32, 127,80, 117,96, 114,06, 113,66, 61,47, 56,48, 55,02, 51,05, 48,79, 28,41, 14,14;

IR (KBr) 1709, 1515, 1449, 1284, 1246 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 425 (100%).

IC_{50}=74 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=73 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{24}H_{28}N_2O_3S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 61,92;	H, 6,40;	N, 6,02;
talált:	C, 62,07;	H, 6,37;	N, 6,15%.

31. példa

4-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–monohidroklorid (61)

I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertettek szerint eljárva 0,69 g 25 ml metanolból és 50 ml acetonitrilből átkristályosított cím szerinti vegyületet kapunk kékes-zöldes kristályok formájában, olvadáspont 236,5–238 °C. A cím szerinti vegyületet 1,30 g (3,06 mmol) 30. példa szerinti 4-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter és 0,23 g (6,12 mmol) lítium-alumínium reagáltatásával állítjuk elő.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,01 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (4H, m), 6,90 (3H, m), 5,67 (1H, m), 4,76 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,58 (2H, m) 3,31 (6H, m), 3,07 (2H, m);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 158,14, 146,66, 146,09, 140,26, 133,24, 129,71, 124,60, 117,12, 117,61, 114,09, 112,58, 58,91, 56,49, 55,06, 51,28, 48,38, 28,49;

IR (KBr) 1514, 1463, 1258, 1250, 1033 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 383 (95%), 365 (100%).

IC_{50}=1 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=2 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 63,07;	H, 6,51;	N, 6,68;
talált:	C, 62,84;	H, 6,52;	N, 6,79%.

32. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-3-metil-2-karbonsav-etil-észter (62)

I. reakcióvázlat, A lépés

Az 1. példa A lépésében ismertetettek szerint eljárva 4,60 g 4-(2-fenil-etil)-1-(3-fluor-2-acetil-1-fenil)-piperazint állítunk elő sárga kristályok formájában (melynek olvadáspontja 89–90 °C), 6,91 g (34,0 mmol) 2,6-difluor-acetofenon, 6,63 ml (38,4 mmol) 1-benzil-piperazin, 5,3 g (38,4 mmol) kálium-karbonát és 9 ml N,N-dimetil-formamid reagáltatásával.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 7,34–7,19 (6H, m), 6,87 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,78 (1H, t, J=8,0 Hz), 3,04 (4H, m), 2,86–2,80 (2H, m), 2,68–2,62 (6H, m), 2,58 (3H, s);

^{13}C–NMR ($CDCl_3$) δ 201,31, 160,43, 157,14, 151,67, 151,58, 140,12, 131,11, 130,97, 128,66, 128,40, 126,10, 114,97, 114,92, 110,63, 110,33, 60,32, 53,36, 52,89, 33,59, 31,53;

^{19}F–NMR ($CDCl_3$) δ –117,139 (bt, J=37 Hz);

IR (KBr) 2812, 1690, 1607, 1455, 1257, 1133, 992, 795, 758, 708 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 327 (100%), 235 (67%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{20}H_{23}FN_2O$ összegképletre:

számított:	C, 73,59;	H, 7,10;	N, 8,58;
talált:	C, 73,46;	H, 7,19;	N, 8,61%.

I. reakcióvázlat, B lépés

Az 1. példa B lépésével analóg módon eljárva 1,01 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában (olvadáspont 92,5–94,5 °C) 4,83 g (14,8 mmol) 4-(2-fenil-etil)-1-(3-fluor-2-acetil-1-fenil)-piperazin, 50 ml N,N-dimetil-formamid, 2,76 ml (23,0 mmol) 2-merkapto-ecetsav-etil-észter és 0,92 g (23 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidrid reagáltatásával.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 7,52 (1H, dd, J=1,0, 7,9 Hz), 7,38–7,19 (6H), 7,08 (1H, dd, J=0,7, 7,7 Hz), 4,38 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,15 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,02 (4H, m), 2,51 (2H, m), 1,41 (3H, t, J=7,1 Hz);

^{13}C–NMR ($CDCl_3$) δ 163,59, 152,29, 142,66, 142,61, 140,25, 134,09, 128,78, 128,76, 128,71, 128,42, 127,43, 126,09, 125,94, 118,36, 115,07, 60,97, 60,53, 53,69, 53,11, 33,71, 15,99, 14,34;

CI/MS (CH_4) 409 (100%), 317 (62%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ összegképletre:

számított:	C, 70,56;	H, 6,91;	N, 6,86;
talált:	C, 70,75;	H, 7,18;	N, 6,56%.

33. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-3-metil-2-metanol–monohidroklorid–0,5 hidrát (63)

I. reakcióvázlat, D lépés

A 2. példában ismertetettek szerint eljárva 0,75 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér kristályok formájában (olvadáspont: 254–256 °C), 950 mg (2,33 mmol) 32. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-pierazinil]-benzo[b]tiofén-3-metil-2-karbonsav-etil-észter és 177 mg (4,6 mmol) lítium-alumínium-hidrid reagáltatásával.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) δ 11,42 (1H, bs), 7,67 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,39–7,23 (6H), 7,09 (1H, d, J=7,5 Hz), 5,62 (1H, bs), 4,73 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,43–3,20 (10H), 3,18–3,12 (2H, m), 2,61 (3H, s);

^{13}C–NMR (DMSO-d_6) δ 148,03, 140,85, 139,89, 137,14, 134,30, 128,62, 126,74, 126,12, 124,04, 119,27, 115,03, 57,13, 56,35, 51,02, 29,29, 13,72;

IR (KBr) 3376, 1456, 1153, 957, 746, 702 cm^{-1};

CI/MS (CH_4) 367 (85%), 349 (100%), 275 (60%).
IC_{50}=9 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=31 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2OS.HCl.0,5H_2O$ összegképletre:

számított:	C, 64,15;	H, 6,87;	N, 6,80;
talált:	C, 63,81;	H, 6,85;	N, 6,68%.

34. példa
4-[(4-Propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid

3,27 g (10,0 mmol) 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid száraz dimetil-formamidban készült oldatához keverés közben nitrogénatmoszférában 1,68 g (20,0 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,36 ml (15 mmol) 1-bróm-propánt adunk. 24 óra elmúltával, miközben a hőmérsékletet 20 °C-on tartottuk, a reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük 4 órán át, majd lehűtjük, az elegyet 75 ml vízzel kezeljük és 2×100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml vízzel, majd 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Kromatográfiával (eluens: etil-acetát) egy R_f=0,2 értékű komponenst kapunk sárgás-narancssárgás olaj formájában, amely állással megszilárdul, termelés 2,85 g.
^1H–NMR ($CDCl_3$): 8,12 (1H, d, J=0,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J=0,8, 8,1 Hz), 7,36 (1H, app. t, J=7,9 Hz), 6,89 (1H, dd, J=0,7, 7,5 Hz), 4,41 (2H, q, J=7,1 Hz) 3,20 (4H, m), 2,71 (4H, m), 2,45–2,40 (2H, m), 1,62–1,54 (2H, m), 1,42 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, t, J=7,1 Hz) ppm;
^{13}C–NMR ($CDCl_3$): 162,91, 150,20, 143,75, 133,33, 131,87, 128,61, 127,87, 116,97, 112,64, 61,48, 60,71, 53,47, 52,37, 20,05, 14,33, 11,97 ppm;
IR (KBr): 2959, 1713, 1252, 1235, 1180, 1155, 1070, 754 cm^{-1};
CI/MS (metán): 333 (100%), 332 (71%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{18}H_{24}N_2O_2S$ összegképletre:

számított:	C, 65,03;	H, 7,28;	N, 8,43;
talált:	C, 65,28;	H, 7,23;	N, 8,56%.

Olvadáspont: 57–61 °C.

0,50 g (1,5 mmol) fenti vegyületet 20 ml etanolban feloldunk és 0,55 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban koncentráljuk világossárga szilárd anyagig. A kapott vegyületet acetonitrillel triturálják és vákuumban szárítjuk, így 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk.
^1H–NMR (d_6-DMSO): δ 11,14 (1H, bs), 8,10 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (1H, app. t, J=8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,61–3,51 (4H), 3,34 (8H, m), 3,10 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz) ppm;
^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 161,88, 148,27, 142,81, 132,60, 131,95, 128,34, 127,85, 117,97, 113,63, 61,50, 57,01, 50,94, 48,71, 16,58, 14,17, 10,97 ppm
IR (KBr): 3428, 2969, 2582, 2515, 1717, 1462, 1251, 754 cm^{-1};
CI/MS (metán): 333 (100%), 332 (71%).
IC_{50}=104 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=416 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=6,78 (12%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{18}H_{24}N_2O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 58,60;	H, 6,83;	N, 7,59;
talált:	C, 58,56;	H, 6,94;	N, 7,47%.

Olvadáspont: 242–244 °C (bomlás)

35. példa
4-[(4-Propil)-1-piperazinil]-benzil[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid

1,10 g (3,30 mmol 34. példa szerinti) 4-[(4-propil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 33 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült kevert oldatához nitrogénatmoszférában 0,150 g (3,96 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk. 3 óra elteltével, miközben a hőmérsékletet 20 °C-on tartottuk, a reakcióelegyet gondosan egymás után 0,15 ml vízzel, 0,22 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 0,45 ml vízzel kezeljük. Ezt követően átszűrjük filterpapíron, a szűrletet 50 ml vízzel kezeljük és 3×50 ml 20:80 arányú 2-propanol-diklór-metán eleggyel extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva egy nedves szilárd anyagot kapunk, amelyet acetonitrillel triturálva 0,72 g fehéres szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot 20 ml etanolban feloldjuk, 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk, 20 ml etanolból, majd 20 ml 4:1 arányú acetonitril:etanol elegyből újra bepároljuk és a kapott szilárd anyagot acetonitrillel triturálva megkapjuk a 0,73 g cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában.
^1H–NMR (d_6-DMSO): 11,12 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,27 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,6 Hz), 5,70 (1H, bs), 4,75 (2H, s), 3,59 (2H, bd, J=8,6 Hz), 3,50 (2H, bd, J=8,6 Hz), 3,27 (4H, m), 3,11 (2H, m), 1,79 (2H, m), 0,96 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm;
^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 146,63, 146,10, 140,27, 133,23, 124,61, 117,77, 117,60, 112,52, 58,84, 56,94, 51,08, 48,27, 16,60, 10,98 ppm;
IR (KBr): 3250, 1570, 1462, 1418, 1012, 964, 777 cm^{-1};
CI/MS (metán): 291 (83%), 290 (100%), 273 (100%), 261 (60%).
IC_{50}=34 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=66 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{16}H_{22}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 58,79;	H, 7,09;	N, 8,57;
talált:	C, 58,85;	H, 7,14;	N, 8,56%.

Olvadáspont: 221–223 °C.

36. példa
4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-etil)-karboxamid–hidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetettek szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy amin-

ként etil-amin–hidrokloridot alkalmazunk. Etil-acetátos kromatográfiával egy R_f=0,4 értékű komponenst kapunk, amelyet világossárga szilárd anyagként izolálunk. Termelés 1,17 g. Ezt az anyagot hidroklorid sójává alakítjuk oly módon, hogy 50 ml etanolban feloldjuk, 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk, majd 3×50 ml acetonitrilből újra bepároljuk, amikor is a cím szerinti vegyület kicsapódik. A kapott terméket 60 °C-on vákuumban szárítjuk 8 órán át, ilyen módon 1,21 g anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,32 (1H, bs), 9,03 (1H, m) 8,19 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42–7,26 (6H), 7,00 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,73 (2H, m), 3,63 (2H, bd), 3,47–3,31 (9H), 3,17 (2H, m), 1,17 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 161,13, 147,54, 141,61, 139,18, 137,02, 133,16, 128,67, 126,85, 126,82, 122,15, 117,56, 112,92, 56,08, 51,27, 48,39, 34,01, 29,38, 14,92 ppm;

IR (KBr): 3432, 3271, 2378, 1647, 1458, 1439, 1283, 959, 752 cm^{-1};

CI/MS (metán): 394 (100%), 302 (45%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{27}N_3OS$.HCl összegképletre:

számított:	C, 64,25;	H, 6,56;	N, 9,77;
talált:	C, 64,05;	H, 6,70;	N, 9,63%.

37. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(O-metil)-metanol–hidroklorid

725 mg (20,6 mmol) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol 10 ml vízmentes dimetil-formamidban készült kevert szuszpenziójához nitrogénatmoszférában 124 mg (3,1 mmol 60%-os olajos diszperzió, mosatlan) nátrium-hidridet adunk. 10 perc után 0,145 ml (2,3 mmol) metil-jodidot adunk hozzá. 30 perccel később a reakciót 80 ml víz hozzáadásával lefojtjuk és 1,0 ml éterrel extraháljuk az elegyet. Az extraktumot 50 ml vízzel, majd 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szilárd anyagig koncentráljuk. Kromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegye) R_f=0,5 értékű komponenst kapunk, amelyet üvegszerű szilárd anyag formájában izolálunk. Termelés 630 mg. Ezt az anyagot hidroklorid sójává alakítjuk oly módon, hogy 600 mg fenti vegyület 20 ml etanolban és 1,9 ml 1,0 mólos vizes sósavban készült oldatát vákuumban bepárolunk. Acetonitrilből való átkristályosítással 455 ml cím szerinti vegyületet kapunk világossárga szilárd anyag formájában.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,44 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J=0,6 Hz), 7,40–7,28 (7H), 6,97 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,71 (2H, d, J=0,6 Hz), 3,70 (2H, bd), 3,55 (2H, bd), 3,43–3,27 (9H), 3,17 (2H, m) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 146,35, 141,33, 140,74, 137,06, 132,93, 128,67, 128,65, 126,80, 125,14, 120,49, 117,60, 112,74, 68,85, 57,41, 56,12, 51,13, 48,36, 29,28 ppm;

IR (KBr): 3437, 2434, 1464, 1370, 1132, 1092, 963, 702 cm^{-1};

CI/MS (metán): 367 (100%), 366 (74%), 335 (86%), 275 (86%).

IC_{50}=5 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=9 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=8,03 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2OS$.HCl összegképletre:

számított:	C, 65,57;	H, 6,75;	N, 6,95;
talált:	C, 65,84;	H, 6,73;	N, 7,07%.

Olvadáspont: 235–237 °C.

38. példa

4-[4-Propil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-[N-metil]-karboxamid–hidroklorid–0,4 hidrát

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetettek szerint kapjuk meg (3,3 mmol észter), azzal a különbséggel, hogy aminként metil-amin–hidrokloridot és kiindulási észterként 4-[4-propil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Az extrakciós feldolgozási lépést 2-propanol:diklór-metán 20:80 arányú elegyének alkalmazásával hajtjuk végre. Etanol:etil-acetát 20:80 arányú elegyével kromatografálva egy R_f=0,2 értékű komponenst kapunk, amelyet világossárga szilárd anyag formájában izolálunk. Termelés 0,96 g. Ezt az anyagot átalakítjuk hidroklorid sójává oly módon, hogy 50 ml etanolban feloldjuk, 1,1 ekvivalens 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk, majd 3×50 ml acetonitrilből újra bepároljuk. Etanol/acetonitril elegyből való átkristályosítással, acetonitriles triturálással és 70 °C-on 8 órán át tartó vákuumszárítással megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában. Termelés 1,03 g.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 10,96 (1H, b), 8,98 (1H, m), 8,19 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 3,61 (4H, appt. J=12 Hz), 3,37–3,24 (4H), 3,14 (2H, m), 2,83 (3H, m), 1,80 (2H, m), 0,96 (3H, t, J=7,4 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 161,77, 161,69, 147,50, 141,55, 138,87, 138,81, 133,09, 126,85, 122,27, 117,50, 112,80, 56,92, 51,20, 26,20, 16,67, 10,97 ppm;

IR (KBr): 3441, 3270, 1640, 1626, 1551, 972 cm^{-1};

CI/MS (metán): 318 (100%), 317 (40%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{17}H_{23}N_3OS$.HCl 0,4 H_2O összegképletre:

számított:	C, 56,54;	H, 6,92;	N, 11,64;
talált:	C, 56,71;	H, 7,05;	N, 11,55%.

39. példa

4-[4-Metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid

1,04 g (3,20 mmol) 4-[4-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 32 ml száraz tetrahidrofuránban készült kevert oldatát nitrogénatmoszférában 242 mg (6,4 mmol) lítium-alumínium-hidriddel kezeljük. 1 óra múlva 30 ml vizet, nátrium-kloridot és 60 ml 20:80 arányú 2-propanol/diklór-metán elegyet adunk és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Ezt köve-

tően két részletben 2-propanol/diklór-metán eleggyel extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentráljuk. 0:50:50, majd 5:50:50 arányú dietil-amin/etanol/etil-acetát eleggyel való kromatografálással egy olajat kapunk, amely egy éjszakán át megszilárdul. Termelés 0,75 g. Ezt követően etanolból néhányszor bepárolva, majd 30 ml etanolban feloldva 3 ml 1,0 mólos sósavval kezelve és vákuumban bepárolva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amelyet acetonitril/metanol elegyből átkristályosítva 0,66 g fehér szilárd anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,19 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,26 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J=0,7, 7,6 Hz), 5,70 (1H, bm), 4,75 (3H, s, 3,54–3,15 (8H), 2,85 (3H, s) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 146,60, 146,08, 140,25, 133,25, 124,59, 117,75, 117,59, 112,60, 58,85, 52,69, 48,37, 42,02 ppm;

IR (KBr): 3327, 2444, 1570, 1456, 1248, 1014, 781 cm^{-1};

CI/MS (metán): 263 (62%), 262 (70%), 245 (100%).

IC_{50}=16 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{18}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 56,27;	H, 6,41;	N, 9,37;
talált:	C, 56,15;	H, 6,43;	N, 9,34%.

40. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil-N-metoxi)-karboxamid–hidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetettek szerint eljárva állítjuk elő azzal a különbséggel, hogy aminként 5 ekvivalens N,O-dimetil-hidroxil-amin–hidrokloridot használunk 5 ekvivalens trimetil-alumíniummal együtt és oldószerként tetrahidrofuránt alkalmazunk. A reakcióelegyet 22 órán át kb. 20 °C-on keverjük. 50:50, majd 0:100 arányú hexán/etil-acetát eleggyel kromatografálva egy R_f=0,4 értékű etil-acetát-komponenst kapunk, amelyet enyhén sárga szilárd anyagként izolálunk. Termelés 0,88 g.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 8,33 (1H, d, J=0,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,35–7,20 (5H), 6,91 (1H, dd, J=0,7, 7,7 Hz), 3,84 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,26 (4H, m), 2,92–2,71 (8H) ppm;

^{13}C–NMR ($CDCl_3$): 162,61, 149,83, 144,30, 132,35, 131,07, 129,70, 128,68, 128,38, 127,52, 126,04, 116,34, 112,32, 61,85, 60,48, 53,43, 52,27, 33,60, 33,13 ppm;

IR (KBr): 3009, 2940, 2824, 1620, 1454, 1383 cm^{-1};

CI/MS (metán): 410 (100%), 318 (48%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{27}N_3O_2S$ összegképletre:

számított:	C, 67,45;	H, 6,65;	N, 10,26;
talált:	C, 67,05;	H, 6,62;	N, 10,12%.

Olvadáspont: 130–131 °C.

A kapott vegyületet hidroklorid sójává alakítjuk oly módon, hogy etanolban feloldjuk, 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, vákuumban bepároljuk, majd forró etanolból újra bepároljuk nitrogéngázáram alatt. Így egy fehér szilárd anyagot kapunk. Termelés 0,83 g.

^{1}H–NMR (d_6DMSO): 11,45 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,41–7,26 (5H), 7,05 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,84 (3H, s), 3,72 (2H, bd, J=11,1 Hz), 3,59 (2H, bd, J=11,2 Hz), 3,47–3,28 (9H), 3,17 (2H, m) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 161,09, 147,81, 143,24, 137,10, 132,24, 131,75, 128,66, 127,91, 127,75, 126,79, 117,49, 113,18, 61,81, 56,23, 51,06, 48,77, 32,85, 29,27 ppm;

IR (KBr): 3437, 2934, 2425, 1632, 1458, 1379, 966 cm^{-1};

CI/MS (metán): 410 (100%), 380 (40%), 18 (40%).

IC_{50}=2,4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=16 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=8,50 (3%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{27}N_3O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 61,94;	H, 6,33;	N, 9,42;
talált:	C, 62,03;	H, 6,41;	N, 9,43%.

Olvadáspont: 250–252 °C (bomlás).

41. példa

2-{4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo-[b]tiofén-2}-(2-propanol)–hidroklorid–hemihidrát

1,24 g (3,14 mmol) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 15 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült kevert oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 2,2 ml 3 mólos tetrahidrofurános metil-magnézium-kloridot adunk. 5 perc múlva a reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni kb. 20 °C-ra. 6 óra elteltével 100 ml vizet adunk hozzá és 2 × 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban olajig bepároljuk és 50:50 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografáljuk. A hidrokloridsót úgy állítjuk elő, hogy 50 ml acetonitrilben feloldjuk a kapott bázist és 1,1 ekvivalens 1,0 mólos sósavval kezeljük, így a hidrokloridsó fehér szilárd anyag formájában kicsapódik. Termelés 0,865 g.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,37 (1H, bs), 7,58 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,40–7,19 (7H), 6,95 (1H, d, J=7,7 Hz), 5,65 (1H, s), 3,69 (2H, bm), 3,54–3,12 (10H), 1,59 (s, 6H) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 156,56, 146,01, 139,69, 137,11, 133,63, 128,68, 128,65, 126,77, 124,33, 117,49, 115,13, 112,50, 70,46, 56,22, 51,22, 48,41, 39,51, 32,17 ppm;

IR (KBr): 3389, 2972, 2558, 1570, 1456, 959 cm^{-1};

CI/MS (metán): 381 (100%), 363 (100%), 289 (75%).

IC_{50}=4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=16 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=7,44 (16%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{28}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 64,72;	H, 7,08;	N, 6,56;
talált:	C, 64,84;	H, 7,05;	N, 6,50%.

Olvadáspont: 193–195 °C.

42. példa

1-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-etanon–hidroklorid

2,15 g (5,25 mmol) 40. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil-N-metoxi)-karboxamid 25 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához 0 °C-on nitrogénatmoszférában 3,5 ml 3,0 mólos tetrahidrofurános metil-magnézium-kloridot adunk. Egy barnás-sárgás csapadék keletkezik. 0,5 óra után a hűtőfürdőt eltávolítjuk. 3 óra összes idő elteltével a reakcióelegyet 1,0 mólos vizes sósavval megsavanyítjuk, 0,33 órán át keverjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és 2×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Nátrium-szulfáton való szárítás és vákuumban való bepárlás után a sárga terméket 50:50, majd 100:0 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografálva izoláljuk az R_f=0,3 értékű komponenst az első rendszerben. Ez a sárga szilárd anyag a cím szerinti vegyület szabad bázis formája. Termelés 1,90 g.

CI/MS (metán): 365 (100%), 273 (43%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{24}N_2OS$ összegképletre:

számított:	C, 72,49;	H, 6,64;	N, 7,69;
talált:	C, 72,22;	H, 6,70;	N, 7,58%.

Olvadáspont: 131–132 °C.

Az előbb kapott anyag 0,94 g-ját 50 ml etanolban feloldjuk, 2,3 ml 1,0 mólos sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk, 2×50 ml acetonitrilből újra bepároljuk és 70 °C-on 9 órán át vákuumban szárítjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Termelés 0,98 g.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,19 (1H, bs), 8,22 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,49 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,41–7,26 (5H), 7,07 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,74–3,62 (4H), 3,51–3,27 (6H), 3,17 (2H, m), 2,71 (3H, s) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 192,45, 148,69, 143,19, 142,49, 137,01, 133,12, 128,69, 128,34, 126,83, 117,99, 113,53, 56,14, 51,12, 48,67, 29,34, 26,66 ppm;

IR (KBr): 3435, 2922, 2668, 1460, 1277, 962 cm^{-1};

CI/MS (metán): 365 (100%), 273 (32%).

IC_{50}=22 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=7,87 (1%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{24}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,90;	H, 6,28;	N, 6,99;
talált:	C, 65,79;	H, 6,31;	N, 7,34%.

Olvadáspont: 269–272 °C.

43. példa

1-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-etanol–hidroklorid

0,92 g (2,5 mmol) 42. példa szerinti 1-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-etanon–hidrokloridot 70 ml metanolban részlegesen feloldunk és ehhez 0,19 g (5,0 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk. 0,33 óra elteltével a reakcióelegy tiszta és homogén lesz. A reakcióelegyet 2 óra múlva dolgozzuk fel oly módon, hogy 10 ml vízbe öntjük, 3×75 ml diklór-metánnal extraháljuk és az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítva vákuumban bepároljuk. Az R_f=0,3 értékű (etil-acetát) terméket 50 ml acetonitrilben feloldjuk, 2,5 ml 1,0 mólos sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk, majd acetonitril/metanol elegyből újra bepárolva kapunk egy fehér szilárd anyagot. 9 órán át 70 °C-on tartó vákuumszárítás után a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában izoláljuk. Termelés 0,8 g.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,48 (1H, bs), 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,40–7,23 (7H), 6,95 (1H, d, J=7,6 Hz), 5,76 (1H, bs), 5,07 (1H, q, J=6,2 Hz), 3,69 (2H, bd, J=10,6 Hz), 3,53 (2H, m), 3,45–3,25 (6H), 3,17 (2H, m), 1,50 (3H, d, J=6,4 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 152,13, 146,05, 139,74, 137,10, 133,35, 128,67, 126,79, 124,47, 117,62, 116,20, 112,54, 64,86, 56,19, 51,18, 48,45, 48,24, 29,29, 25,68 ppm;

IR (KBr): 3351, 2575, 2554, 1570 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 367 (92%), 349 (100%), 275 (82%).

IC_{50}=0,5 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=3 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{26}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,57;	H, 6,75;	N, 6,95;
talált:	C, 65,33;	H, 6,81;	N, 6,87%.

Olvadáspont: 165–167 °C.

44. példa

4-[4-Fenil-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metoxi-metil–hidroklorid

2,33 g (6,88 mmol) 2. példa szerinti 4-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol 30 ml száraz dimetil-szulfoxidban készült oldatához nitrogénatmoszférában 0,413 g (10,3 mmol 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet adunk. 0,16 óra múlva 0,57 ml (8,3 mmol) metil-jodidot adunk az elegyhez. 1 óra elteltével 100 ml vizet adunk a reakcióelegyet és 2×100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal (50, 50 ml) mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban viszkózus olajig koncentráljuk. Kromatográfiával (eluens: 50:50 arányú etil-acetát/hexán) R_f=0,6 értékű komponenst kapunk olaj formájában. Termelés 1,84 g. Az olajat 50 ml acetonitrilben feloldjuk, 2,5 ml 1,0 mólos sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk, majd 50 ml acetonitrilből újra bepárolva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehéres szilárd anyag formájában. Termelés 0,94 g.

^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,57 (1H, bs), 7,74–7,71 (2H), 7,63 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,51–7,46 (3H, 7,42 (1H, s), 7,28 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,70 (2H, s), 4,42 (2H, bd, J=5,3 Hz), 3,52 (2H, bd, J=9,6 Hz), 3,43–3,24 (6H), 3,30 (3H, s) ppm;

^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 146,37, 141,26, 140,74, 132,87, 131,58, 129,60, 129,46, 128,73, 125,11, 120,57, 117,54, 112,65, 68,83, 58,53, 57,38, 50,84, 48,15 ppm;

IR (KBr): 3432, 2924, 2432, 2452, 1126, 954 cm^{-1};

CI/MS (metán): 353 (100%), 352 (99%), 321 (87%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{24}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 64,85;	H, 6,48;	N, 7,20;
talált:	C, 65,05;	H, 6,51;	N, 7,36%.

Olvadáspont: 216–218 °C.

45. példa

4-(1-Piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-metoxi-metil–hidroklorid–hemihidrát

A reakciót N-debenzilezéssel az 5. példában ismertetettek szerint hajtjuk végre a 44. példa szerint készített 4-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol kiindulási anyagként való alkalmazással. A kapott nyerstermékét 35:75 arányú etil-acetát/hexán eleggyel triturálj uk, majd visszafolyató hűtő alatt forraljuk 30 ml 1:1 arányú acetonitril/metanol elegyben és az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük. Ezt követően az elegyet lehűtjük, nitrogénáramban kb. 10 ml-re koncentráljuk és 20 ml acetonitril hozzáadásával egy sárgásbarna szilárd anyagot kapunk. 70 °C-on 4 órán át tartó vákuumszárítás után egy fehéres szilárd anyag marad vissza. Termelés 0,77 g.
^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 9,55 (2H, bs), 7,63 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J=0,7 Hz), 7,29 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J=0,7, 8,0 Hz), 5,49 (1H, bs), 4,71 (2H, bs), 3,33 (3H, s), 3,29 (8H, bs) ppm;
^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 146,92, 141,29, 140,77, 133,04, 125,14, 120,75, 117,53, 112,65, 68,85, 57,40, 48,46, 43,07 ppm;
IR (KBr): 3434, 2930, 2818, 2795, 2712, 1454, 1375, 1253, 1136, 959 cm^{-1};
CI/MS (metán): 263 (96%), 262 (70%), 231 (100%).
IC_{50}=4 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{18}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 54,62;	H, 6,55;	N, 9,10;
talált:	C, 54,50;	H, 6,29;	N, 9,06%.

Olvadáspont: 246–254 °C, megsötétülés >230 °C.

46. példa

4-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metoxi-metil–hidroklorid–0,2 hidrát

A vegyületet a 44. példában ismertetettek szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 1,48 g (4,4 mmol) 4-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanolt alkalmazunk kiindulási alkoholként. A nyerstermékét 50:50 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografáljuk (R_f=0,6), így 1,10 g sárga szilárd anyagot kapunk, amelynek egy részét 1,02 g-ot 50 ml acetonitrilben feloldunk, 2,9 ml 1,0 mólos sósavval kezeljük, vákuumban koncentráljuk és 70 °C-on 9 órán át tartó vákuumszárítás után 1,08 g fehér szilárd anyagot kapunk.
^{1}H–NMR (d_6-DMSO): 11,56 (1H, bs), 7,65 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,39–7,32 (2H), 7,30 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,20 (2H, t, J=8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,71 (2H, s), 4,11 (1H, bs), 3,68 (2H, bd, J=11,2 Hz), 3,55 (2H, bd, J=10,7 Hz), 3,44–3,25 (6H), 3,33 (3H, s), 3,17 (2H, m) ppm;
^{13}C–NMR (d_6-DMSO): 162,75, 159,53, 146,37, 141,33, 140,75, 133,29, 133,25, 132,93, 130,63, 130,52, 125,14, 120,49, 117,60, 115,54, 115,27, 112,74, 68,86, 57,51, 56,10, 51,15, 48,33, 28,43 ppm; (a fluor-kötésből eredő extra csúcsokkal)
^{19}F–NMR (d_6-DMSO): –115,66 ppm.
IR (KBr): 3434, 2928, 2542, 2442, 1510, 1462, 1223, 1086, 959 cm^{-1},
CI/MS (metán): 385 (100%), 384 (52%), 353 (90%), 275 (50%).
IC_{50}=4 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)
IC_{50}=17 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=7,98 (5%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{22}H_{25}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 62,24;	H, 6,27;	N, 6,60;
talált:	C, 62,23;	H, 6,18;	N, 6,63%.

Olvadáspont: 211–213 °C.

47. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karboxaldehid

1,81 g (4,42 mmol) 40. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil-N-metoxi)-karboxamid 15 ml száraz tetrahidrofuránban készült kevert oldatához jeges fürdőn nitrogénatmoszférában 0,338 g (8,9 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk. 2,5 óra múlva a reakcióelegyet gondosan kezeljük 20 ml 1,0 mólos kálium-hidrogén-szulfáttal, majd 20 ml vízzel és kb. 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosodásig. A kapott terméket 2×50 ml éterrel extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Kromatográfiával (40:60, majd 60:40, majd 100:0 arányú etil-acetát/hexán elegye) egy sárgás-narancssárgás vegyületet kapunk, melynek R_f-értéke=0,35, a második oldószerrendszerben. Termelés 1,01 g. Ezt az anyagot hexánból átkristályosítjuk egy kevés diklór-metán hozzáadásával, lassú bepárlással, így 0,67 g narancssárga szilárd anyagot kapunk.
^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 10,10 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,35–7,20 (5H), 6,94 (1H, dd, J=0,8, 7,6 Hz), 3,26 (4H, m), 2,92–2,71 (8H) ppm;
^{13}C–NMR ($CDCl_3$): 184,48, 150,87, 144,43, 141,68, 140,17, 133,33, 132,76, 129,30, 128,45, 126,14, 117,38, 113,08, 60,48, 53,43, 52,47, 33,99 ppm;
IR ($CHCl_3$-oldat): 2824, 1674, 1564, 1136 cm^{-1}.
CI/MS (metán): 351 (100%), 259 (34%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{22}N_2OS$ összegképletre:

számított:	C, 71,97;	H, 6,33;	N, 7,99;
talált:	C, 71,80;	H, 6,27;	N, 8,26%.

Olvadáspont: 99–100 °C.

48. példa

4-[4-(4-Fenil-karbamoil-butil)-piperazin-1-il]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid

2,00 g (6,12 mmol) az 5. példa szerinti 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 31 ml száraz N,N-dimetil-formamidban készült oldatához 1,03 g (12,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,86 g

(6,12 mmol) 5-jód-N-fenil-pentán-amidot adunk. Az elegyet 80 °C-ra melegítjük nitrogénatmoszférában 24 órára, majd lehűtjük 20 °C-ra, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük majd 100 ml vízbe és 2:1 arányú éter/diklór-metán eleggyel extraháljuk (4×75 ml). Az egyesített extraktumokat 50 ml etanollal hígítjuk, 50 ml vízzel, 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A kapott nyersterméket 20:80 etanol/etil-acetát eleggyel kromatografáljuk R_f=kb. 0,5 értékű komponenst izolálva. Termelés 2,20 g. 0,20 g kapott terméket 5:2 arányú etanol-diklór-metánban feloldva 1 ekvivalensnyi 1,0 mólos sósavval kezelünk és vákuumban bepároljuk, 10 ml 3:2 arányú metanol/acetonitril elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában. Termelés 0,19 g.

Elemanalízis-eredmények a $C_{26}H_{31}N_3O_3S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 62,20;	H, 6,44;	N, 8,37;
talált:	C, 62,22;	H, 6,32;	N, 8,31%.

IR (KBr): 1709, 1678, 1443, 1254 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 466 (100%).

Olvadáspont: 246–248 °C (bomlás).

49. példa

4-(1-Piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-(N-metil)-karboxamid–hidroklorid–hidrát

0,81 g (2,2 mmol) 4-[4-(2,2-dimetil-etil-karboxilát)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-(N-metil)-karboxamid 20 ml vízmentes 1,4-dioxánban készült oldatát 4 n sósav/1,4-dioxán eleggyel kezeljük és keverjük 30 percen át. A reakcióelegyet acetonitrillel meghígítjuk és vákuumban szilárd anyagig bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 10 ml metanolból és 5 ml acetonitrilből átkristályosítjuk éter jelenlétében. A kapott szilárd anyagot szívatva leszűrjük, így 0,2380 g terméket kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 9,61 (1H, bs), 9,53 (1H, bs), 9,07 (1H, bd, J=3,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,67 (1H, m, d, J=7,6 Hz), 7,37 (1H, t, J=7,6 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,6 Hz), 5,02 (2H, bs), 3,34 (8H, bs), 2,84–2,83 (3H) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 161,82, 148,14, 141,58, 139,05, 133,43, 126,89, 122,33, 117,52, 112,84, 48,56, 43,18, 25,96 ppm;

IR (KBr): 3451, 3422, 1632, 1553 cm^{-1};

CI/MS (metán): 276 (100%).

Olvadáspont: 291–294 °C (bomlás).

IC_{50}=8,4 ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{17}N_3OS.2HCl$ összegképletre:

számított:	C, 47,19;	H, 5,66;	N; 11,79;
talált:	C, 47,48;	H, 5,74;	N, 11,75%.

50. példa

4-{4-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid

1,10 g (2,50 mmol) 52. példa szerinti étertermék 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához 0,095 g (2,50 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük 0,5 órán át, majd 25 ml további tetrahidrofuránt adunk hozzá és a keverést további 2 órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet 0,95 ml vízben, majd 1,5 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 3 ml vízzel kezeljük, 0,95 ml vízzel, majd 1,5 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd még további 3 ml vízzel meghígítjuk, 50 ml vízzel hígítjuk és 3×50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket 50:50 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, majd etil-acetáttal kromatografáljuk. Az R_f=0,8 értékű komponenst (etil-acetát) izoláljuk. 0,43 (1,08 mmol) így kapott termék 50 ml etanol és 20 ml diklór-metán keverékében feloldjuk, 1,3 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot 8 ml metanol és 15 ml acetonitril keverékéből átkristályosítjuk, így 0,42 g sárga kristályos anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,69 (1H, bs), 8,26 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,63 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,72 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,6 Hz), 5,69 (1H, bs), 4,76 (2H, s), 3,70 (2H, bm), 3,53 (4H, bm), 3,32 (6H, bm) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 146,56, 145,99, 145,20, 140,24, 133,22, 130,08, 124,56, 123,70, 119,27, 117,61, 112,62, 58,82, 55,19, 51,28, 48,33, 29,08 ppm;

IR (KBr): 3266, 2373, 1516, 1343 cm^{-1};

CI/MS (metán): 397 (30%), 380 (55%), 261 (100%).

IC_{50}=1 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=6 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{23}N_3O_3S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 58,13;	H, 5,59;	N, 9,68;
talált:	C, 58,20;	H, 5,59;	N, 9,57%.

Olvadáspont: 237–240 °C (bomlás).

51. példa

4-(1-Piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-metanol–hidroklorid

2,48 g (7,12 mmol) 4-[4-(2,2-dimetil-etil-karboxilát)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanolhoz 20 ml 1,4-dioxános 4 n sósavat adunk nitrogénatmoszférában és 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Bizonyos átkristályosítási körülmények között analitikailag tiszta anyagot kapunk. A végtermék 0,64 g halványsárga anyag.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 9,54 (1H, bd), 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,25 (1H, t, J=8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,76 (2H, s), 4,14 (2H, bs), 3,29 (8H, s) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 146,62, 140,29, 133,36, 124,61, 117,97, 117,54, 112,50, 58,59, 48,42, 43,07 ppm;

IR (KBr): 2940, 2826, 2797, 2716, 1456 cm^{-1};

CI/MS (metán): 249 (65%), 231 (100%).

Olvadáspont: >300 °C (bomlás).

52. példa

4-{4-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-1-piperazinil}-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter–hidroklorid

6,00 g (18,4 mmol) 5. példa cím szerinti 4-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter 90 ml N,N-dimetil-formamidban készült oldatához 3,08 g (35,7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot és 4,22 g (18,4 mmol) 2-(4-nitro-fenil)-etil-bromidot adunk és az elegyet nitrogénatmoszférában 80 °C-ra melegítjük 24,5 óra időtartam alatt. A reakcióelegyet keverés közben szobahőmérsékleten 64 órán át állni hagyjuk, majd 4,22 g (18,4 mmol) újabb adag 2-(4-nitro-fenil)-etil-bromidot adunk hozzá és 80 °C-ra melegítjük 8 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, 400 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük, 800 ml vízzel hígítjuk és 5×200 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 200 ml vízzel mossuk, majd 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal folytatjuk a mosást, ezt követően magnézium-szulfát/nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket etil-acetáttal kromatografáljuk. A kb. 0,9 R_f-értékű komponenst 20:80 arányú etanol/etil-acetát elegyben izoláljuk. Termelés 4,57 g. A termék 0,10 g-jának (0,23 mmol) 10 ml etanol és 10 ml diklór-metános oldatát 0,25 ml 1 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 5 ml metanol és 3 ml acetonitril keverékéből átkristályosítva 98 g sárgásbarna szilárd anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,5 (1H, bs), 8,26 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,10 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,50 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,71 (2H, bm), 3,59 (2H, bm), 3,55–3,20 (8H), 1,35 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 161,86, 148,22, 146,49, 142,81, 132,60, 131,96, 130,08, 128,33, 127,81, 123,75, 117,99, 113,69, 61,48, 55,28, 51,11, 48,77, 29,05, 14,15 ppm;

IR (KBr): 1711, 1522, 1348, 1256, 1246 cm^{-1};

CI/MS (eE=70eV): 303 (100%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{25}N_3O_4S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 58,04;	H, 5,52;	N, 8,83;
talált:	C, 57,99;	H, 5,43;	N, 8,70%.

53. példa

5-[4-(2-Hidroxi-metil-benzo[b]tiofén-4-il)-piperazin-1-il]-pentánsav-fenil-amid–hidroklorid

1,20 g (2,58 mmol) 48. példa szerinti 4-[4-(4-fenil-karbamoil-butil)-piperazin-1-il]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észter száraz tetrahidrofurános szuszpenzióját mólekvivalensnyi lítium-alumínium-hidriddel kezeljük nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 18 órán át, majd 0,10 ml vízzel, ezt követően 0,15 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, végül 0,3 ml vízzel kezeljük. A reakcióelegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk és 0:100, majd 20:80 arányú etanol/etil-acetát eleggyel kromatografáljuk és a kb. 0,4 R_f-értékű komponenst a második oldószerrendszerben izolálva 0,93 g (2,20 mmol) vegyületet kapunk. A kapott vegyületet 70 ml 5:2 arányú etanol/diklór-metán elegyben feloldjuk, 2,3 ml 1,0 mólos sósavval kezeljük, vákuumban bepároljuk és metanol/acetonitril elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet sötét sárgásbarna szilárd anyag formájában. Termelés 0,86 g.

Elemanalízis-eredmények a $C_{24}H_{29}N_3O_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 61,70;	H, 6,64;	N, 8,99;
talált:	C, 61,91;	H, 6,64;	N, 9,00%.

IR (KBr): 3408, 1599, 1541, 1443 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 424 (100%).

Olvadáspont: 118–121 °C (bomlás).

54. példa

2-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il-metil]-izoindol-1,3-dion–hidroklorid

30 ml vízmentes tetrahidrofuránt egy lombikba teszünk, amelyben 3,20 g (9,08 mmol) 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metanol, 2,50 g (9,53 mmol) trifenil-foszfin és 1,40 g (9,53 mmol) ftálimid van. A kapott reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük jeges fürdőn és 1,5 ml (9,53 mmol) dietil-azo-dikarboxilátot adunk hozzá 3 perc alatt. Ezt követően a fürdőt eltávolítjuk, 20 percig nitrogénatmoszférában való keverés után és a keverést szobahőmérsékleten 15,5 órán át tovább folytatjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a nyersterméket 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografáljuk. A kb. 0,4 R_f-értékű komponenst izoláljuk, majd újra kromatografáljuk a melléktermékek eltávolítása céljából, eluensként 95:5 arányú diklór-metán/aceton elegyet, majd 5:95 arányú ecetsav/etil-acetát elegyet alkalmazva. A kb. 0,3 R_f-értékű komponenst ecetsavval izoláljuk. Termelés 3,26 g. A kapott anyagot 75 ml diklór-metánban feloldjuk, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Ilyen módon 2,80 g anyagot kapunk. A kapott anyagból 1,00 g-ot (2,08 mmol) 50 ml etanol és 50 ml diklór-metán elegyben feloldunk és 2,10 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 50 ml metanol és 80 ml diklór-metán keverékéből átkristályosítjuk, amely 8 csepp vizet is tartalmaz. Így 0,87 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6+CD_3OD+D_2O): 7,85 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,31 (6H, m), 6,96 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,04 (2H, s), 3,60–3,10 (10H), 3,01 (1H, m) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6+CD_3OD+D_2O): 168,56, 147,08, 141,37, 139,90, 135,75, 131,94, 129,64, 127,93, 126,53, 124,35, 122,11, 118,74, 114,07, 57,78, 52,51, 49,74, 37,49, 30,53 ppm;

IR (KBr): 2456, 2434, 1769, 1719, 1427, 1393, 1356 cm^{-1};

CI/MS (metán): 482 (100%).

Elemanalízis-eredmények a $C_{29}H_{27}N_3O_2S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 67,24;	H, 5,46;	N, 8,11;
talált:	C, 67,01;	H, 5,48;	N, 7,92%.

Olvadáspont: 297–300 °C (bomlás).

55. példa

4-[4-(2-Fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-metán-amin–dihidroklorid

1,80 g (3,74 mmol) 54. példa szerinti 2-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il-metil]-izo-indol-1,3-dion 16 ml etanolban készült szuszpenziójához 0,58 ml (12 mmol) hidrazin-monohidrátot adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk nitrogénatmoszférában. Ezt követően még 16 ml etanolt adunk hozzá és a visszafolyató hűtő alatti forralást 45 percig folytatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük, majd a visszafolyató hűtő alatti forralást 6 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml éterrel hígítjuk és szívatva leszűrjük éteres mosás mellett. A szűrletet vákuumban koncentráljuk és a kapott nyersterméket etil-acetát, majd 20:80 arányú etanol/etil-acetát, majd 50:50 arányú etanol/etil-acetát eleggyel kromatografáljuk. A kb. 0,1 R_f-értékű komponenst az első oldószerrendszerben izoláljuk. A kapott termék 1,23 g-ját (3,50 mmol) 50 ml metanol és 50 ml diklór-metán keverékben feloldjuk és 7,0 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott olajos szilárd anyagot acetonitrilből újra átkristályosítjuk és vákuumban melegítés közben szárítjuk. Így 1,12 g sárgásbarna szilárd anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,66 (1H, bs), 8,88 (2H, bs), 7,78 (1H, s) 7,68 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (6H, m), 6,98 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,33 (2H, s), 3,64 (4H, bm), 3,50–3,20 (7H), 3,17 (2H, m) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 146,44, 140,87, 137,11, 135,17, 132,73, 128,64, 126,76, 125,63, 123,52, 117,39, 112,71, 56,01, 51,22, 48,24, 37,39, 29,35 ppm;

IR (KBr): 2326, 2930, 2899, 2874, 2839, 1456 cm^{-1};

CI/MS (metán): 352 (76%), 260 (100%).

IC_{50}=3 nM ($5HT_{1A}$-kötési affinitás)

IC_{50}=12 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

Elemanalízis-eredmények a $C_{21}H_{25}N_3S.HCl.0{,}7H_2O$ összegképletre:

számított:	C, 57,72;	H, 6,55;	N, 9,61;
talált:	C, 57,61;	H, 6,38;	N, 9,54%.

Olvadáspont: 189–193 °C (bomlás).

56. példa

[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-piperidin-1-il-metanon–hidroklorid

1,13 ml (1,41 mmol) piperidin 40 ml vízmentes toluolban készült oldatához 6,0 ml (11,41 mmol) 2,0 mólos trimetil-alumíniumot adunk toluolban. A reakcióelegyet 5 percig keverjük, majd 1,50 g (3,80 mmol) 6. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert adunk hozzá és 60 °C-ra melegítjük nitrogénatmoszférában 23 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 150 ml vízbe öntjük és 4×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A kapott nyersterméket etil-acetáttal kromatografálva a kb. 0,5 R_f-értékű komponenst izoláljuk. A kapott termék 1,57 g-jának (3,62 mmol) 50 ml etanol és 10 ml diklór-metán keverékében készült oldatát 3,65 ml 1 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 15 ml etanol- és 10 ml acetonitrilelegyből átkristályosítva 1,47 g fehéres szilárd anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,24 (H, bs), 7,72 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,36 (6H, m), 7,04 (1H, d, J=7,9 Hz), 3,62, (8H, m), 3,50–3,20 (6H), 3,15 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,57 (4H, m) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 162,34, 147,28, 140,54, 137,04, 136,05, 132,36, 128,74, 128,67, 126,80, 126,59, 122,26, 117,53, 113,24, 56,13, 51,12, 48,57, 29,29, 25,72, 25,63, 23,96 ppm;

IR (KBr): 1618, 1452, 1433, 1267, 1258 cm^{-1};

CI/MS (metán): 434 (100%).

IC_{50}=135 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)

pA_2=6,95 (2%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)

Elemanalízis-eredmények a $C_{26}H_{31}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 66,43;	H, 6,88;	N, 8,94;
talált:	C, 66,48;	H, 6,73;	N, 8,92%.

Olvadáspont: 248–252 °C (bomlás).

57. példa

[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-pirrolidin-1-il-metanon–hidroklorid

1,0 ml (11,4 mmol) pirrolidin 40 ml vízmentes toluolban készült oldatához 6,0 ml (12,0 mmol) 2,0 mólos trimetil-alumínium toluolos oldatát adjuk nitrogénatmoszférában és az elegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ehhez az oldathoz 1,5 g (3,8 mmol) 6. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbonsav-etil-észtert adunk. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük 26,5 órára, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, 150 ml vízbe öntjük és 4×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban koncentráljuk. A kapott nyersterméket etil-acetáttal kromatografáljuk. A kb. 0,5 R_f-értékű komponenst izoláljuk. A kapott termék 1,52 g-jának (3,62 mmol) 50 ml etanol és 10 ml diklór-metán keverékében készült oldatát 3,63 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 20 ml metanol és 20 ml acetonitril keverékéből átkristályosítva 1,56 g fehéres kristályokat kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) 10,71 (1H, bs), 7,82 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,5 (Hz), 7,35 (6H, m), 7,04 (1H, d, J=8,5 Hz), 3,84 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,64 (6H, m), 3,50–3,05 (8H), 2,48 (4H, m) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 160,95, 147,57, 141,04, 136,94, 132,92, 128,68, 127,00, 126,85, 123,25, 117,51, 113,19, 56,18, 51,23, 48,71, 47,18, 29,23, 26,23, 23,64 ppm;

IR (KBr): 1603, 1522, 1452, 1418 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 420 (100%).

IC_{50}=25 nM ($5HT_{1D}$-kötési affinitás)
pA_2=8,37 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{29}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,84;	H, 6,65;	N, 9,21;
talált:	C, 65,82;	H, 6,87;	N, 9,36%.

Olvadáspont: 269–275 °C (bomlás).

58. példa

3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilsav-etil-észter–hidroklorid

0,57 ml (2,85 mmol) trietil-foszfono-acetátot adunk 0,11 g (2,85 mmol) nátrium-hidrid 4,0 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült szuszpenziójához nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten. 30 perces keverés után 1,0 g (2,85 mmol) 47. példa szerinti 4-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-benzo[b]tiofén-2-karbox-aldehidet adunk hozzá. Ezt követően még 4,0 ml tetrahidrofuránt adunk a reakcióelegyhez és visszafolyató hűtő alatt 17 órán át forraljuk, majd 100 ml vízbe öntjük és 3×100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A kapott nyersterméket 30:70 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografáljuk. Ezután 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel kromatografálva 0,71 g terméket izolálunk. Ennek 0,71 g-ját (1,69 mmol) 50 ml etanolban és 10 ml diklór-metánban feloldjuk és 1,75 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot metanol/diklór-metán elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet sárgás szilárd anyag formájában. Termelés 0,55 g.

^1H–NMR (DMSO-d_6): 11,30 (1H, bs), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,66 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,42–7,26 (6H), 6,99 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,33 (1H, d, J=15,6 Hz), 4,21 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,77–3,56 (4H), 3,52–3,21 (6H), 3,21–3,10 (2H), 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 165,63, 147,26, 141,16, 137,69, 137,52, 137,06, 133,05, 128,69, 127,98, 127,45, 126,81, 118,58, 117,43, 113,17, 60,23, 56,11, 51,16, 48,35, 29,34, 14,16 ppm;

IR (KBr): 1079, 1624, 1458, 1262, 1165 cm^{-1};
CI/MS (metán): 421 (100%).
Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{28}N_2O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,70;	H, 6,41;	N, 6,31;
talált:	C, 65,42;	H, 6,53;	N, 6,14%.

59. példa

4-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-prop-2-én-1-ol–hidroklorid

1,25 g (2,97 mmol) 59. példa szerinti 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilsav-etil-észtert egy 15 ml (15,0 mmol 1,0 mólos toluolos oldat) diizobutil-alumínium-hidrid 30 ml –78 °C-ra hűtött diklór-metános oldatához adjuk. A reakcióelegyet 1,75 órán át keverjük, 30 ml metanol hozzáadásával lefojtjuk és szobahőmérsékletre melegítjük. Ezt követően éterrel hígítjuk, celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, majd etil-acetáttal kromatografáljuk. A kb. 0,1 R_f-értékű komponenst (40:60 arányú etil-acetát/hexán) izoláljuk. Az anyag 0,87 g-jának (2,30 mmol) 50 ml etanolban és 1,0 ml diklór-metánban készült oldatát 2,40 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítva 0,86 g cím szerinti terméket kapunk szilárd anyag formájában.

^1H–NMR (DMSO-d_6): 10,90 (1H, bs), 7,59 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,43–7,25 (7H), 6,91 (2H, m), 6,25 (1H, dt, J=15,8, 4,8 Hz), 5,02 (1H, bs), 4,15 (2H, bs), 3,75–3,51 (4H), 3,51–3,27 (4H), 3,27–3,08 (4H) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 146,23, 141,14, 139,26, 137,10, 133,61, 133,50, 128,65, 128,63, 126,76, 125,43, 122,23, 120,27, 117,32, 112,90, 60,85, 56,19, 51,18, 48,31, 29,32 ppm;

IR (KBr): 3395, 2581, 1568, 1458, 959 cm^{-1};
CI/MS (metán): 379 (100%), 361 (75%), 287 (92%).
Olvadáspont: 201–204 °C (bomlás).
pA_2=9,26 (0%) ($5HT_1$-szerű mediált kontrakció blokkolása canine saphenous érben)
Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{26}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 66,57;	H, 6,57;	N, 6,75;
talált:	C, 66,42;	H, 6,51;	N, 6,70%.

60. példa

A) 3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilonitril–hidroklorid

B) 3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akril-amid–hidroklorid–hidrát

0,61 g (11,41 mmol) ammónium-kloridot adunk 95 ml vízmentes diklór-metán és 5,7 ml (11,4 mmol) toluolos 2,0 mólos trimetil-alumínium elegyéhez. 15 percig tartó keverés után 1,60 g (3,80 mmol) 58. példa szerinti 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilsav-etil-észter adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt nitrogénatmoszférában 21,5 órán át folytatjuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, 200 ml vízbe öntjük és 4×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk. A nyersterméket 60:40 arányú etil-acetát/hexánnal, majd etil-acetáttal, majd 20:80 arányú etanol/etil-acetát eleggyel kromatografáljuk. Két komponenst izolálunk: A (R_f=kb. 0,4 40:60 arányú etil-acetát/hexán elegyben) és B (R_f=kb. 0,1 40:60 arányú etil-acetát/hexán elegyben).

Az A komponens 0,14 g-jának (0,37 mmol) 50 ml etanolban és 10 ml diklór-metánban készült oldatát 0,40 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot metanol- és diklór-metán-elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti A) vegyületet sárga kristályos anyag formájában. Termelés 0,13 g.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,30 (1H, bs), 7,92 (2H, d, J=16,7 Hz) 7,69 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,44–7,25 (6H), 7,01 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,24 (1H, d, J=16,5, Hz), 3,78–3,5 (2H), 3,65–3,52 (2H), 3,51–3,21 (6H), 3,21–3,09 (2H) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 147,50, 143,51, 141,24, 137,09, 132,89, 128,68, 127,77, 127,56, 126,81, 118,37, 117,58, 113,44, 97,19, 56,14, 51,14, 48,46, 29,38 ppm;

IR (KBr): 2212, 1607, 1456, 959 cm^{-1};

CI/MS (metán): 374 (100%).

Olvadáspont: 285–289 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{23}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 67,37;	H, 5,91;	N, 10,25;
talált:	C, 67,27;	H, 5,96;	N, 10,31%.

A B komponens 1,12 g-jának (2,86 mmol) 50 ml etanolban és 25 ml diklór-metánban készült oldatát 3,0 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot metanol- és diklór-metán-elegyéből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti B) vegyületet sárga szilárd anyag formájában. Termelés 0,85 g.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,18 (1H, bs), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,6 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,40–7,27 (6H), 7,17 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,44 (1H, d, J=15,4 Hz), 3,75–3,65 (2H), 3,65–3,55 (H), 3,49–3,21 (9H), 3,19–3,10 (3H) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 165,91, 146,91, 140,31, 138,76, 137,04, 133,26, 132,82, 128,68, 126,86, 126,80, 126,23, 126,42, 117,4, 113,12, 56,13, 51,18, 48,37, 29,35 ppm;

IR (KBr): 1667, 1622, 1601, 1458, 1381 cm^{-1};

CI/MS (metán): 392 (100%).

Olvadáspont: 165–170 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{25}N_3OS.HCl$ összegképletre:

számított	C, 61,94;	H, 6,34;	N, 9,42;
talált:	C, 62,18;	H, 6,29;	N, 9,35%.

61. példa

3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionsav-etil-észter–hidroklorid

5,72 g (87,51 mmol) cinkport adunk 4,60 g (10,94 mmol) 59. példa szerinti 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-akrilsav-etil-észter és 5,20 g (21,88 mmol) nikkel(II)-klorid-hexahidrát 100 ml etanolban készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 21 órán át forraljuk nitrogénatmoszférában, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, celiten átszűrjük éteres mosással és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, majd etil-acetáttal kromatografáljuk. A kb. 0,5 R_f-értékű komponenst 40:60 arányú etil-acetát/hexán elegyből izoláljuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyület szabad amin formáját. Termelés 3,39 g. A kapott vegyületből 0,89 g-ot (2,11 mmol) 50 ml etanolban feloldunk és az oldatot 2,2 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük és vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot metanol/éter elegyből átkristályosítva 0,68 g fehér szilárd anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,38 (1H, bs), 7,59 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,41–7,22 (7H), 6,94 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,75–3,64 (2H), 3,58–3,48 (2H), 3,47–3,23 (10H), 3,23–3,10 (2H), 2,76 (2H, t, J=7,3 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 171,71, 145,80, 143,30, 139,97, 137,09, 133,44, 128,67, 126,80, 124,52, 119,14, 117,38, 112,65, 60,04, 56,17, 51,20, 48,28, 34,82, 25,43, 14,07 ppm;

IR (KBr): 1732, 1456, 1250, 1202, 1118 cm^{-1};

CI/MS (metán): 423 (100%), 331 (70%).

Olvadáspont: 175–178 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{30}N_2O_2S.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 65,41;	H, 6,82;	N, 6,10;
talált:	C, 65,51;	H, 6,91;	N, 6,12%.

62. példa

3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propán-1-ol–hidroklorid

0,22 g (5,68 mmol) lítium-alumínium-hidridet adunk 1,20 g (2,84 mmol) 61. példa szerinti 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionsav-etil-észter 28 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük nitrogénatmoszférában, majd 0,22 ml vízzel, 0,33 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal, megint 0,66 ml vízzel kezeljük, utána 50 ml vízzel hígítjuk és 3×100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban koncentráljuk A nyersterméket 60:40 arányú etil-acetát/hexán eleggyel ktromatografáljuk. A kb. 0,1 R_f-értékű komponenst 40:60 arányú etil-acetát elegyből izoláljuk. A kapott vegyület 1,03 g-ját (2,71 mmol) 50 ml etanolban és 10 ml diklór-metánban feloldjuk és 2,75 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etanolból és éterből átkristályosítjuk, így 0,95 g fehér kristályos anyagot kapunk.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,35 (1H, bs), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,39–7,19 (7H), 6,93 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,60 (1H, bs), 3,75–3,60 (2H), 3,59–3,09 (12H), 2,95 (2H, t, J=7,5Hz), 1,84 (2H, m) ppm;

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 145,69, 145,33, 139,87, 137,09, 133,64, 128,68, 126,80, 124,29, 118,58, 117,41, 112,64, 59,75, 56,20, 51,22, 48,34, 34,11, 29,30, 26,76 ppm;

IR (KBr): 3364, 2924, 2581, 1462, 1420, 959 cm^{-1};

CI/MS (metán): 381 (100%).

Olvadáspont: 227–229 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}H_{28}N_2OS.HCl$ összegképletre:

számított:	C, 66,25;	H, 7,02;	N, 6,72;
talált:	C, 66,44;	H, 7,12;	N, 6,76%.

63. példa

A) 3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionitril–hidroklorid

B) 3-[4-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propion-amid–hidroklorid

0,49 g (9,23 mmol) ammónium-kloridot adunk 75 ml diklór-metán és 4,6 ml (9,23 mmol) 2,0 mólos toluolos trimetil-alumínium keverékéhez. 15 percen át nitrogénatmoszférában való keverés után 1,30 g (3,08 mmol) 61. példa szerinti 3-[4-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzo[b]tiofén-2-il]-propionsav-etil-észtert adunk hozzá és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 21 órán át forraljuk. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, 200 ml éterbe öntjük és 4 × 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát/nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, etil-acetáttal, majd 20:80 arányú etanol/etil-acetáttal kromatografáljuk. Két komponenst izolálunk: A (R_f kb. 0,4 40:60 arányú etil-acetát/hexán elegyből) és B (R_f kb. 0,1). A B komponenst 5:95 arányú etanol/etil-acetát elegyből újra kromatografáljuk.

Az A komponens 0,33 g-ját (0,88 mmol) 50 ml etanolban és 10 ml diklór-metánban feloldjuk és 0,9 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban koncentráljuk. A kapott szilárd anyagot etanol/acetonitril elegyből átkristályosítva megkapjuk az első cím szerinti vegyületet sárgásbarna szilárd anyag formájában. Termelés 0,31 g.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6): 11,40 (1H, bs), 7,63 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,40–7,26 (7H), 6,97 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,75–3,64 (2H), 3,61–3,50 (2H), 3,48–3,09 (10H), 2,98 (2H, t, J=7,1 Hz), pp.

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 145,99, 141,28, 140,21, 137,10, 133,29, 128,67, 126,80, 124,85, 120,16, 119,88, 117,54, 112,76, 56,16, 51,17, 48,29, 29,33, 25,93, 18,37 ppm.

IR (KBr), 3434, 2415, 1454, 1248, 957, 779 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 376 (100%).

Olvadáspont: 196–198 °C (bomlás).

Elemanalízis-eredmények a $C_{23}N_{25}N_3S$.HCl összegképletre:

számított:	C, 67,07;	H, 6,38;	N, 10,20;
talált:	C, 67,25;	H, 6,38;	N, 9,96%.

Az újra kromatografált B komponens 0,71 g-ját (1,8 mmol) 50 ml etanolban és 40 ml diklór-metánban feloldjuk és 1,85 ml 1,0 mólos vizes sósavval kezeljük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot metanolból és acetonitrilből átkristályosítva megkapjuk a második cím szerinti vegyületet fehéres szilárd anyag formájában. Termelés 0,56 g.

^{1}H–NMR (DMSO-d_6) 11,32 (1H, bs), 7,58 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,43–7,22 (8H), 6,94 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,87 (1H, bs), 3,75–3,64 (2H), 3,59–3,48 (2H), 3,47–3,20 (8H), 3,20–3,07 (4H), 2,53–2,48 (2H) ppm.

^{13}C–NMR (DMSO-d_6): 172,74, 145,72, 144,44, 140,00, 137,08, 133,49, 128,69, 126,81, 124,38, 118,81, 117,38, 112,61, 56,20, 51,22, 48,32, 36,28, 29,32, 25,99 ppm.

IR (KBr): 3416, 1670, 1456, 1422, 1404 cm^{-1}.

CI/MS (metán): 394 (100%).

Olvadáspont: 211–213 °C (bomlás).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek $5HT_{1A}$-receptor szerek és a szorongás, hipertenzió, valamint depresszió kezelésében alkalmazhatók. A vegyületek $5HT_{1A}$-receptor-affinitását receptorkötési vizsgálatokkal igazolhatjuk [Gozlan és társai, Nature, 305, 140–142 (1983)]. Sleight és társai módszere *[European Journal of Pharmacology,* Vol. 154, p. 255–261 (1988)] segítségével bizonyítható, hogy ez az affinitás a receptoron megmutatkozó agonista hatás eredménye.

A találmány szerinti vegyületek lassítják a neuronok kisülését a dorsalis raphe nucleusban, amely egyike azon helyeknek, amelyek legnagyobb sűrűségben tartalmaznak $5HT_{1A}$-receptorokat a központi idegrendszerben. A sejtkisülés gátlása csökkenti a szerotonin mennyiségét, amely a dorsalis raphéből kijövő inputot felvevő agyi régiókban szabadul fel, ezáltal megváltoztatva a szerotonintónust a rendszerben. A kisülés mértékének lassítása demonstrálható olyan módon, hogy a vizsgálandó vegyületeket a dorsalis raphét tartalmazó rágcsálóagyszeletekkel hozzuk érintkezésbe és mérjük a neuronok aktivitását [Sprouse és társai, European *Journal of Pharmacology,* Vol. 167, pp 375–383 (1989)]. Egyéb $5HT_{1A}$-agonisták, így a buspirone gátolni látszanak a raphe-sejtkisülést, ez a hatás nyilvánvalóan közös ennek a farmakológiacsoportnak minden tagja esetében [Vandermalen és társai, *European Journal of Pharmacology,* Vol. 129, pp. 123–130 (1986)].

Vizsgálatok szerint az $5HT_{1A}$-receptor szerek hatásosak a depresszió kezelésében. Az $5HT_{1A}$-agonista hatású p-hidroxi-2-(di-N-propil-amino)-tetralin (8-OH-DPAT) rágcsálómodelleken hatásos depresszió ellen *[European Journal of Pharmacology,* Vol 144, p. 223–229 (1987), Ceroo és társai; *European Journal of Pharmacology,* Vol. 158, p. 53–59 (1988), Ceroo és társai]. Schweizer és társai vizsgálatai szerint a részleges $5HT_{1A}$-agonista hatású buspirone-t jó hatással alkalmazták a depresszió kezelésében [Pharmacology Bulletin, Vol. 22, 1 (1986)]. Mivel a találmány szerinti vegyületek $5HT_{1A}$-receptor szerek, feltehetőleg jól használhatók majd a depresszió kezelésében.

Az antidepresszív hatás bizonyítására a vegyületeket a páciensnek hatásos mennyiségben be kell adni. A hatásos dózistartomány széles határok közt változhat, ez függ a beteg depressziójának komolyságától, a beadott vegyülettől, a beadás módjától, az egyéb egyidejűleg beadott terápiás szerektől és az esetleg fennálló egyéb betegségi állapotoktól. Általában a vegyületeket 0,5 mg/kg/nap és körülbelül 100 mg/kg/nap közötti dózistartományban adjuk be. Kívánatos az ismételt napi adagokban történő beadás, ez a fenti körülményektől függően változik, általában célszerű a napi 1–4-szeri beadás.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek javítják a depresszióban szenvedő betegek hangulatát.

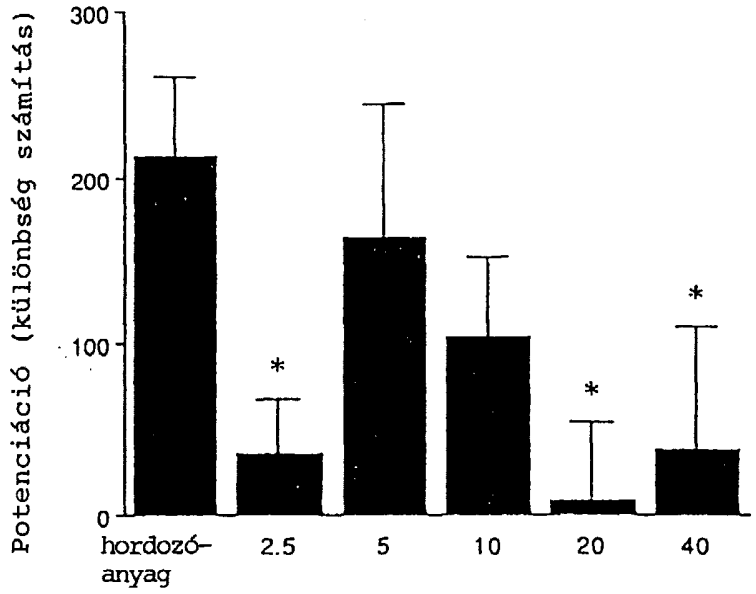
A találmány szerinti vegyületek szerotonin-$5HT_{1A}$-agonisták. Az ilyen hatást mutató vegyületek szorongásoldó hatást is mutatnak *[European Journal of Pharmacology,* Vol. 88, p. 137–138 (1983); Gloser és társai; és *Drugs of the Future,* Vol. 13, p. 429–439 (1988) Glaseat]. Az $5HT_{1A}$ részleges agonistaként ismert vegyületek, mint amilyen a buspirone, jelenleg is szorongásoldó szerként vannak forgalomban. Mivel a találmány szerinti vegyületek $5HT_{1A}$-agonisták, feltehetőleg jól alkalmazhatók majd a szorongásos állapotok kezelésében.

A vegyületek szorongásgátló hatását azon képességükkel jellemezhetjük, hogy képesek meggátolni a patkánykölykök esetében a vokalizációs distressnek nevezett jelenséget. Ez a vizsgálat azon a jelenségen alapul, hogy ha egy patkánykölyköt kivesznek az alomból, az ultrahangot bocsát ki. Megfigyelések szerint a szorongást oldó szerek blokkolják ezeket a hangkibocsátásokat [Gardner, C. R., Distress vocalization in rat pups; a simple screening method for anxiolytic drugs; *J. Pharmacol. Methods* 14:181:1879 (1985), és Insel és társai, Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex, *Pharmacol. Biochem. Behav.,* 24: 1263–1267 (1986)].

Az alább következő módszer szintén a vegyületek fenti hatásának demonstrálására szolgál. Hitchcock és Davis (1991) módosított módszere szerint eljárva állatokat tanítottunk és vizsgáltunk könnypotenciált ijedtség szempontjából. A patkányokat először 30 ijesztőstimulálás hatásának tettük ki és a kapott adatok alapján a patkányokat hasonló alapijedtségi értékekkel rendelkező csoportokba osztottuk. A tanítási szakasz 1–2 nappal később történt, amikor is a patkányok 10 próbát álltak ki, amelyekben párosan volt vizuális feltételes stimuláció (fény) és közvetlenül utána egy nem feltételes stimuláció (lábsokk). A tesztszakasz két nappal később következett. A 15. példa szerinti vegyületet szubkután beadtuk az állatoknak és 15 perccel később a patkányok ijesztőstimulációkat kaptak a feltételes stimuláció nélkül (alap-ijesztésimérés: csak zajpróbák) vagy a feltételes stimulációk jelenlétében (könnypotenciált ijesztési mérés: fény-hang próbák). A könnypotenciált ijesztést úgy definiáltuk, minél nagyobb az ijedelem a feltételes könnystimuláció jelenlétében, mint annak hiányában.

Statisztikai analízist végeztünk a két próba esetében. Többszörös összehasonlító vizsgálatot (Fischer-PLSD) alkalmaztunk. Az eredmények az 1. ábrán láthatók.

1. ábra



1. ábra: a vegyület hatása a könnypotenciált ijesztésre. A grafikon az átlagos potenciációt mutatja, valamilyen közömbös hordozóanyaggal vagy a különböző dózisú vegyülettel való kezelés után.

* Szignifikáns különbség ($p<05$) a hordozóanyagos csoporttól Fischer-PLSD-vel számolva.

A vizsgált vegyület szignifikáns szorongásgátló hatást mutatott a fenti teszten 2,5, 20,0 és 40,0 mg/kg szubkután dózisokban beadva. A vegyület nem csökkentette az alapijedtségi reflexet, jelezve, hogy nincs izomrelaxáns hatása.

A szorongásoldó hatás elérése céljából a vegyületeket hatásos mennyiségben be kell adni a páciensnek. Az alkalmazható dózistartomány széles határok között változhat, és a beteg szorongásos állapotának komolyságától, a beadott vegyülettől, a beadás módjától, más terápiás szerekkel való együtt alkalmazástól és az esetleges egyéb betegségi állapotoktól függ. Általában a vegyületeket körülbelül 0,5 mg/kg/nap és körülbelül 100 mg/kg/nap dózistartományban alkalmazzuk. Lehetséges az ismételt napi beadás, ez célszerűen napi 1–4-szeri beadást jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek hipotenzív hatásúak, ezért a hipertenzió kezelésében alkalmazhatók.

Más $5HT_{1A}$-agonista szerek, mint amilyen a 8-OH-DPAT és a flexinoxan, rágcsálómodelleken hatékonynak mutatkoztak a hipertenzió kezelésében *[European Journal of Pharmacology,* Vol. 180, p. 339–349 (1990) és *European Journal of Pharmacology,* Vol. 182, p. 63–72 (1990)]. A vegyületek antihipertenzív hatását spontán hipertenzív patkányokon vizsgálhatjuk. Ezen a modellen vizsgálva a patkányoknak orálisan vagy intravénásan hordozóanyagot adunk be és megállapítjuk az alapvérnyomást. Ezt követően ugyanezen az úton beadjuk a vizsgálni kívánt vegyületet és regisztráljuk a vérnyomás csökkenését. Az (I) általános képletű vegyületek hipotenzív hatást mutattak.

Az antihipertenzív hatás bizonyításához a vegyületeket hatásos mennyiségben be kell adni a páciensnek. Az alkalmazott dózistartomány széles határok között változhat, és a hipertenzióban szenvedő beteg állapotától, a beadott vegyülettől, a beadás módjától, az egyéb egyidejűleg beadott terápiás szerektől, valamint az egyéb betegségi állapotoktól függ. Általában a vegyületeket körülbelül 0,5 mg/kg/nap és körülbelül 100 mg/kg/nap közötti dózisban adjuk be. Kívánatos lehet az ismételt napi beadás, ez 1–4-szeres napi beadást jelent.

A szerotonin-$5HT_{1A}$-agonisták, mint amilyen a 8-OH-DPAT, fájdalomcsillapító hatást is mutatnak. A találmány szerinti vegyületek irodalomban ismert in vivo modellekben vizsgálva fájdalomcsillapító hatást mutattak. Egy ilyen irodalomban ismert modell az ecetsavas gyötrődési teszt. A vizsgálat során az 5–10 egérből álló csoportnak szubkután beadjuk a vizsgálandó vegyületet. 30 perccel később az egerek intraperitoneálisan ecetsavat kapnak (0,25 tömeg/tömeg%, 0,4 ml). Ezt követően megfigyeljük az egerek gyötrődését és vonaglását. Az analgetikumok megszüntetik ezeket a gyötrődési jelenségeket. A következő eredményeket kaptuk a vizsgálat során.

n	Vegyület-szubsztituens	X	ED_{50} (mg/kg)
2	H	CH_2OH	0,61
2	H	$CONH_2$	0,12
3	H	CH_2OH	1,74
2	4-Cl	$CONH_2$	0,05
2	4-CH_3	$CONH_2$	0,03

A vegyületek a fájdalomcsillapító hatást ugyanolyan dózisokban mutatják, mint az előzőekben a szorongásgátló hatásnál.

Vizsgálatok szerint a találmány szerinti vegyületek az angina kezelésére is használhatók. A komplex koronáriás artéria lézióktól szenvedő páciensek koronáriás szinuszában megnövekedett 5–HT-koncentrációt figyelték meg. Instabil anginában a koronáriás véráram átmeneti csökkenése ismételt ischaemiás epizódokat okoz. Ezt a csökkentett véráramot a periodikus vérlemezke-aggregáció, thrombusképződés vagy mindkettő okozza. A vérlemezke-aggregáció 5–HT-t szabadít fel, amely újra aggregációt és érösszehúzódást okoz. Vizsgálatok szerint az 5–HT_1- (5–HT_{1D}-) és 5–HT_2-receptorok egyaránt érösszehúzódást váltanak ki humán szívkoszorúér-artériában. Az 5–HT az 5–HT_{1D}-receptoron keresztül egy endotheliumfüggő értágítást stimulál normál szívkoszorúér-artériában. Azonban endothelium által sérült szívkoszorúér-artériában az 5–HT ellenállás nélküli érösszehúzó hatást fejt ki. Ezért, az olyan vegyületek, amelyek 5–HT_{1D}- és 5–HT_2-receptor-antagonista hatást mutatnak [Saxena P. R. és Villalon, C. M.,: *5-Hydroxitryptamine: a chameleon in the heart,* Trends in Pharmacological Sciences 12: 223–227, (1991)] hatásosak lehetnek az angina kezelésében. Mivel a specifikus 5–HT_2-receptor-antagonisták már rendelkezésre állnak, kutatásaink az 5–HT_{1D}-receptor-antagonistákra korlátozódnak csupán.

Az 5–HT_{1D}-receptorok tanulmányozásakor kutya vena saphenát használtunk, amely hasonló – bár nem teljesen – a humán koronáriás 5–HT_{1D}-receptorokhoz [Humphrey, P. P. A., Feniuk, W., Perren, M. J., Connor, H. E., Oxford. A. W., Coates, I. H. és Butina, D., *GR43175, az 5-HT_1-szerű receptorok szelektív agonistája izolált kutya vena saphenában,* Br. J. Pharmacol. 94: 1123–1132, (1988); Kaumann. A. J.: Human heart 5–HT receptors, Second international symposium on serotonin, from cell biology to pharmacology and therapeutics, Houston, September 15–18, 1992].

Módszerek

12–18 kg-os kutyákat intravénásan beadott túladagolt nátrium-pentobarbitállal leöltünk. Vena saphenákat izoláltunk, eltávolítottuk a környező szöveteket és spirális csíkokra vágva egy edénybe helyeztük őket, amely a következő összetételű Krebs–Henseleit-oldatot tartalmazta, a mennyiségeket mmol-ban kifejezve: NaCl, 110,0; KCl, 4,8; $CaCl_2$, 2,5; KH_2PO_4, 1,2; EDTA (Na-EDTA), 0,027. Ezt követően állandó áramban 95% O_2-, 5% CO_2-gázt buborékoltattunk át az edényen. Eltávolítottuk a nyaki verőéri endotheliumot. A funkconális endohelium érintetlenségét vagy hiányát acetil-kolin–fenileprin-kontraktált szövetben (10–5M) kifejtett relaxáns hatásának meglétével vagy hiányával vizsgálhatjuk (Furchgott, R. F. és Zawadzki, J. V.: *The obligatory role of endothelial cells in the relaxtion of arterial smooth muscle by acetycholine,* Nature 288: 373–376, (1980)]. Az izomdarabkákat (3×30 mm) 37 °C-os szövetfürdőbe helyeztük és 2 g terheléssel terheltük őket. A szövetek összehúzódó képességét izometrikusan mértük (Grass FT03). A kísérlet kezdete előtt a szöveteket 2 órán át hagytuk stabilizálódni, ez idő alatt ismételten átmostuk őket. A szöveteket $3{,}162 \times 10^{-6}$ M fenileprinnel és 40 mmol kálium-kloriddal hoztuk érintkezésbe. 5–HT dózis-válasz kísérletet végeztünk. Ezután a vizsgálandó vegyületeket a szövettel együtt inkubáltuk, mielőtt egy második 5–HT dózis-válasz kísérletet hajtottunk végre. Az adatokat pA_2-értékben fejeztük ki, amely annak az antagonista mólkoncentrációnak a negatív logaritmusa, amely az 5–HT dózis-válasz görbék ED_{50}-értékeiben kétszeres változást eredményez (Van Rossum, J. M., *Cumulative doseresponse curve: Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters,* Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299–330, (1963)].

A találmány szerinti vegyületek különféle módokon adhatók be. Hatékony az orális beadás, de beadhatók parenterálisan (szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intraperitoneálisan) is.

A leírásban használt, farmakológiai vizsgálatokra vonatkozó kifejezések magyarázata:

a) „páciens": meleg vérű állatokat, például tengerimalacot, egeret, patkányt, macskát, nyulat, kutyát, majmokat jelent, beleértve az embert is;

b) „kezelés": a vegyületek azon képességét jelenti, hogy képesek könnyíteni a páciens betegségi tünetein vagy lassítani a betegség előrehaladását;

c) „szorongás": kedvezőtlen emocionális állapot, amely nem valós vagy elképzelt veszélyekre adott pszichofiziológiás válaszokban nyilvánul meg;

d) „depresszió": a major depresszió, endogén depresszió, pszichotikus depresszió, degeneratív melankólia stb. kórképek gyűjtőneve. Ebben a betegségben szenvedve a pácienseket tipikusan nagyfokú szomorúság, kétségbeesés, mentális lelassulás, a koncentrálás csökkenése, pesszimizmus, zaklatottság jellemzi. A betegek gyakran mutatnak fizikai tüneteket is, mint álmatlanság, hányinger, csökkent energia, csökkent libidó stb.

A szerotonin-$5HT_{1A}$-agonisták jól alkalmazhatók a sztrók kezelésében is. Ezek a vegyületek neuroprotektív hatásuk következtében meggátolják a CNS-károsodást, ami általában egy sztrókhoz társul, vagy enyhítenek a tüneteken. Ez a neuroprotektív hatás feltehetőleg az excitátoros neurotranszmisszióra gyakorolt szerotoningátló hatás következménye. Például, Bielenberg és társai kimutatták, hogy az $5HT_{1A}$-agonista 8-OH-DPAT, buspirone, gepirone, ipsapirone és Bay R 1531 gátolták vagy csökkentették a neuronális károsodást rágcsálómodellen, sztrók esetében. (Stroke Supplement IV, Vol. 21, No. 12, 1990). Mivel a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szerotonin-$5HT_{1A}$-agonisták, feltehetőleg alkalmazhatók a sztrók kezelésében.

A neuroprotektív hatás kifejtése céljából a vegyületeket a páciensnek hatásos mennyiségben kell beadni. A dózistartomány függ a páciens állapotától, a beadott vegyülettől, a beadás módjától, az egyéb beadott terápiás szerektől, valamint az egyéb fennálló betegségektől. Az általában alkalmazott dózistartomány 0,1 mg/kg/nap és körülbelül 100 mg/kg/nap között van. Célszerű lehet az ismételt napi beadás, ennek módja a fenti körülményektől függ. Általában célszerű a napi 1–4 részletben való beadás vagy a folyamatos intravénás infúzió.

A sztrók olyan állapot, amelyben az agy valamilyen cerebrovaszkuláris baleset, ischaemiás vagy hemorrhágiás sérülések következtében sérül. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az ilyen állapotok kezelésében alkalmazhatók. A „sztrókkezelés" kifejezés a vegyületek azon képességére vonatkozik, hogy gátolják vagy csökkentik a CNS-károsodást, ami általában egy sztrókkal együtt jár.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek nem alkalmazhatók bármilyen CNS-károsodás kezelésében, amely a cerebrovaszkuláris sérülés következtében már létrejött. A vegyületeket a cerebrovaszkuláris sérülés után közvetlenül minél hamarabb be kell adni, mielőtt a kiterjedt CNS-károsodás létrejönne.

A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek szerotonin-$5HT_{1D}$-receptor szerek is. A vegyületek $5HT_{1D}$-helyekhez való affinitását Peroutka és társai [European Journal of Pharmacology, Vol. 163, p. 133–166, (1989)] módszerével bizonyíthatjuk.

Az $5HT_{1D}$-agonisták hatékonyak a migrén kezelésében. Az $5HT_{1D}$-agonista sumatriptan antimigrénszerű hatásokat mutatott állati modelleken és klinikai vizsgálatok szerint képesek voltak elmulasztani akut migrénrohamokat [Peroutka és társai; Saxena és társai, TIPS-Vol. 10, p. 200, (1989) és Hamel és társai, Br. J. Pharmacol (1991) 102, 227–223]. Mivel a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szerotonin-$5HT_{1D}$-agonisták, alkalmazhatók a migrénes rohamok kezelésében.

A migrénes rohamok az extracelebrális koponyai érrendszer túlzott tágulásával vannak összefüggésben. Mivel a szerotonin-$5HT_{1D}$-agonisták összehúzzák ezeket az ereket, a kutatók véleménye szerint ilyen mechanizmussal hatnak a migrénes rohamokra. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek azon képességét, hogy képesek az extracerebrális koponyai véredények összehúzására, Boer és társai módszerével [Br. J. Pharmacol (1991), 102, 323–330] bizonyíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek nemcsak az akut migrénrohamok elmulasztására használhatók, hanem profilaktikusan alkalmazva képesek a migrénrohamok előfordulását megelőzni. Az antimigrénhatás kifejtéséhez szükséges dózistartomány széles határok között változhat, függ a páciens migrénjének súlyosságától, a beadott vegyülettől, a beadás módjától, az egyéb beadott terápiás szerektől és egyéb fennálló betegségi állapotoktól. Az általánosan alkalmazott dózistartomány körülbelül 0,5 mg/kg/nap és körülbelül 100 mg/kg/nap között van. Szükséges lehet az ismételt napi beadás, ez napi 1–4 adagban történő beadást jelent általában.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekből ismert módon készíthetünk gyógyszerkészítményeket. Általában a vegyületek antidepresszív, anxiolitikus, antihipertenzív, antisztrók- vagy antimigrénhatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét valamilyen gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyaggal összekeverjük.

Orális beadás céljára a vegyületeket szilárd vagy folyékony készítmény formákban, így kapszulák, pirulák, tabletták, ömledékek, porok, szuszpenziók vagy emulziók formájában készíthetjük ki. Szilárd egységdózisforma lehet a zselatinkapszula, amely például felületaktív szereket, lubrikánsokat és inert töltőanyagokat, így laktózt, szacharózt és kukoricakeményítőt is tartalmazhatnak, vagy lehetnek késleltetett hatóanyag-beadást biztosító készítmények is. Az (I) általános képletű vegyületeket közönséges módon, közönséges tablettaalapokkal, így laktózzal, szacharózzal és kukoricakeményítővel; valamint kötőanyagokkal, mint amilyen az akácmézga, kukoricakeményítő vagy zselatin; szétesést elősegítő szerekkel, így burgonyakeményítővel vagy alginsavval; lubrikánsokkal, így sztearinsavval vagy magnézium-sztearáttal, tablettázhatjuk. Folyékony készít-

mények a hatóanyagnak valamilyen vizes vagy nemvizes, gyógyászatilag alkalmazható oldószerben való oldásával készíthetők. Az oldószerek ismert módon szuszpendálószereket, édesítőszereket és konzerválószereket is tartalmazhatnak.

Parenterális beadás céljára a vegyületeket valamilyen gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagban feloldva oldat vagy szuszpenzió formájában készíthetjük ki. Ilyen készítmények esetén megfelelő gyógyászati hordozóanyagok lehetnek a víz, sóoldat, dextrózoldatok, fruktózoldatok, etanol, állati, növényi vagy szintetikus olajok. A hordozóanyag konzerválószereket, puffereket stb. is tartalmazhat.

A találmány szerinti vegyületeket helyileg is alkalmazhatjuk. Ezt megoldhatjuk egyszerűen úgy, hogy a beadandó vegyületet más hordozóanyagokkal együtt feloldjuk egy olyan oldószerben, amelyről köztudott, hogy a bőrön át történő felszívódást elősegíti, mint például az etanol vagy a dimetil-szulfoxid (DMSO). A helyi beadást előnyösen egy rezervoir- vagy porózus membrán típusú tapasz alakjában vagy a szilárd ágyazóanyagok egyik variánsának alkalmazásával oldjuk meg.

Transzdermális (bőrön át történő) alkalmazáshoz szükséges eszközök leírása megtalálható a 3,742,951, 3,797,494, 3,996,934 és 4,031,894 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásában. Ezek az eszközök általában tartalmaznak egy hátlapot – amely meghatározza az egyik külső felületet –, egy, a hatóanyagot áteresztő tapadóréteget – amely meghatározza a másik külső felületet – és legalább egy tárolóüreget (rezervoir), amely a két külső felület közé helyezett hatóanyagot tartalmazza. Egy másik megoldásban a hatóanyagot az áteresztő tapadórétegben eloszlatott mikrokapszulák tárolják. A hatóanyag mindkét esetben egy membránon át folyamatosan érkezik a tárolóüregből vagy a mikrokapszulákból a hatóanyagot áteresztő tapadórétegbe, amely a páciens bőrével vagy nyálkahártyájával érintkezik. Ha a hatóanyag a bőrön át felszívódik, akkor abból a páciensnek egy előre meghatározott mennyiséget adunk be szabályozott sebességgel. Mikrokapszulák esetében a kapszulálóanyag egyben membránként is működhet.

A találmány szerinti vegyületek transzdermális beadásának egy másik eszközében a hatóanyag egy mátrixba van beágyazva és abból a kívánt fokozatos, állandó és szabályozott sebességgel érkezik. A mátrix a kibocsátott hatóanyag számára diffúzió vagy mikropórusos áramlás útján átjárható. A hatóanyag sebességét a kibocsátás szabályozza. Egy ilyen – membránt nem igénylő – rendszert ismertet a 3,921,636 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírása. A kibocsátásnak legalább kétféle típusa lehetséges ezekben a rendszerekben. Ha a mátrix nem porózus, akkor a kibocsátás diffúzió révén megy végbe. Ilyenkor a hatóanyag magában a mátrixban oldódik fel, és abban szétdiffundál. A kibocsátás mikropórusos áramlással történik, mikor a hatóanyag egy folyadékfázison át jut be a mátrix pórusaiba.

A találmány szerinti vegyületek aeroszolkészítményekbe is bevihetők a szakmában ismert módszerekkel. Az aeroszolkészítmény alkalmazható helyileg vagy belégzés útján. Az aeroszolkészítmény lehet oldat vagy szuszpenzió, és más adalék anyagokat, például oldószereket, hajtóanyagokat és/vagy diszpergálószereket is tartalmazhat. Tipikus példák találhatók az aeroszolkészítményekre az alábbi szakirodalmi helyen: Remington Pharmaceutical Sxiences [18th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, pp. 1694–1712 (1990)].

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek

Y jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, $-CF_3$, $-OCF_3$ és hidroxilcsoport;

R_1 jelentése 3–7 szénatomos cikloalkil-, 1–6 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ vagy $-NO_2$ csoporttal szubsztituált fenil-, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy fenil-amido-alkil-csoport;

X jelentése $-(CH_2)_nX_1$, $-CH=CHX_1$ vagy $-CHX_2-(CH_2)_q-CH_3$ csoport; n és q jelentése egész szám, melynek értéke: n=0–2, q=0–1;

X_1 jelentése hidroxil, $-OR_2$, $-NR_2R_3$, $-COR_2$, $-CONR_2R_3$, $-CN$, vagy $-COOR_2$ csoport;

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ vagy $-NO_2$ csoporttal szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

R_2 és R_3 jelentése együtt $(CH_2)_m$ cikloalkilcsoport, ahol m=2–6;

X_2 jelentése $-OR_4$ vagy $-NR_4R_5$ csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –

és gyógyászatilag alkalmazható sóik,

azzal a feltétellel, hogy ha n értéke 0, vagy X jelentése $-CH=CHX_1$ csoport, akkor X_1 jelentése hidroxil-, $-OR_2$ vagy $-NR_2R_3$ csoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol Y jelentése hidrogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése $-CH_2OH$ csoport.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol X_1 jelentése $-CONR_2R_3$ csoport, ahol R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyszerként történő alkalmazásra.

7. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek depresszió kezelésében történő alkalmazásra.

8. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek szorongás kezelésében történő alkalmazásra.

9. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek $5HT_{1A}$- vagy $5HT_{1D}$-receptor-agonistaként történő alkalmazásra.

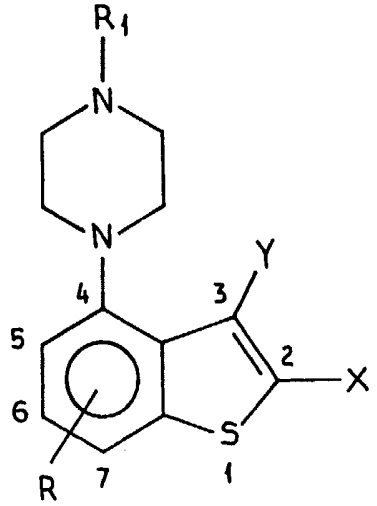
10. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek hipertenzió kezelésében történő alkalmazásra.

11. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek migrén kezelésében történő alkalmazásra.

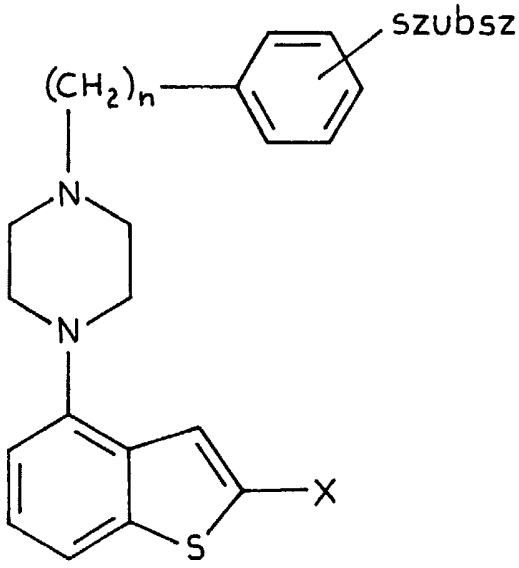
12. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek fájdalomcsillapítóként való alkalmazásra.

13. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek sztrók kezelésében történő alkalmazásra.

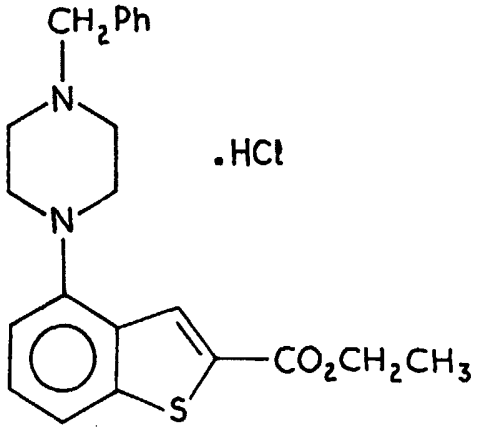
14. A 6. igénypont szerinti – az 1. igénypontban megadott (I) általános képletű – vegyületek angina kezelésében történő alkalmazásra.



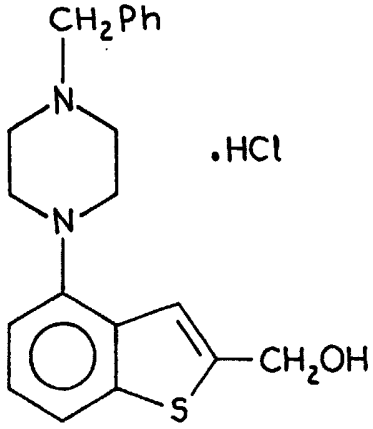
(I)



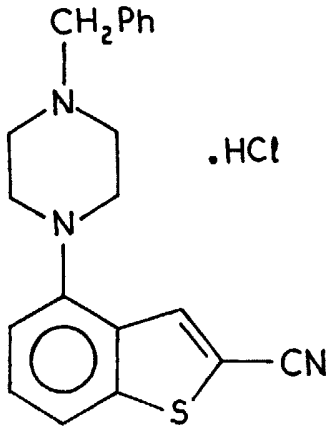
(I')



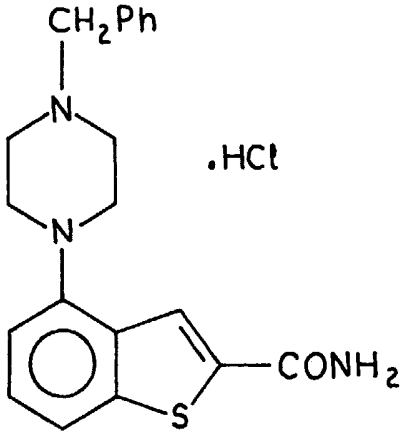
(31)



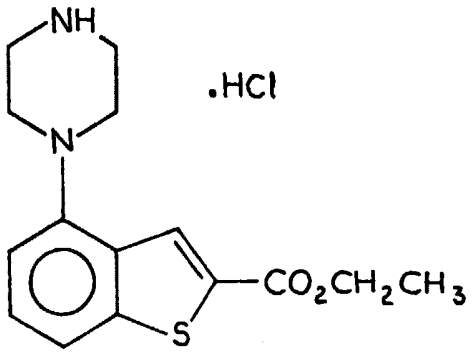
(32)



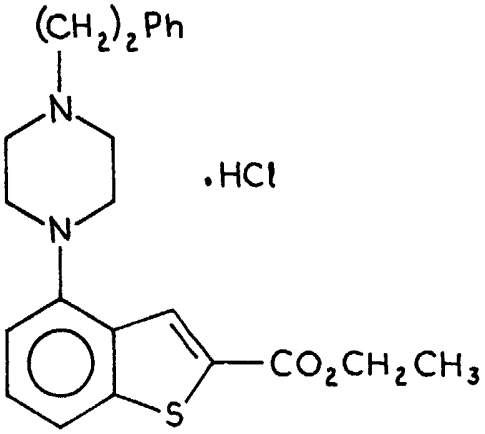
(33)



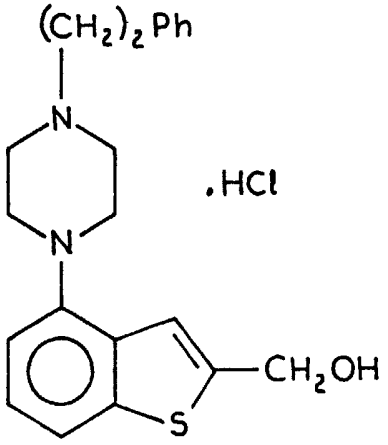
(34)



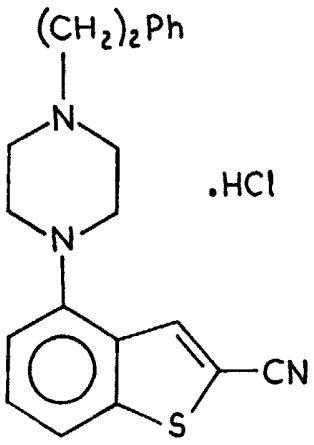
(35)



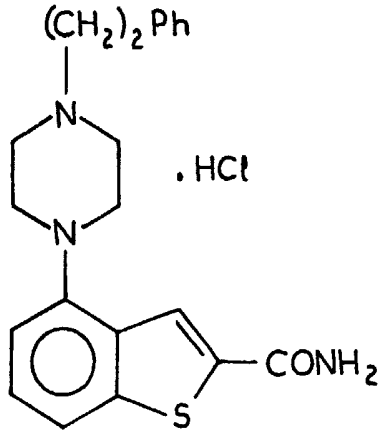
(36)



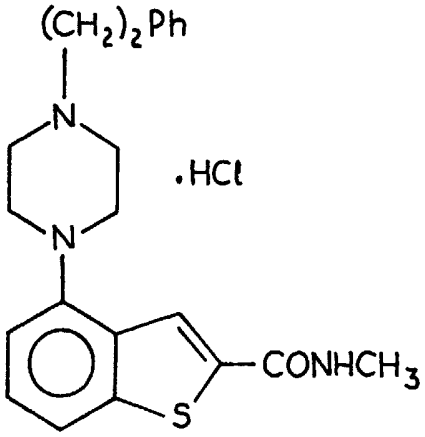
(37)



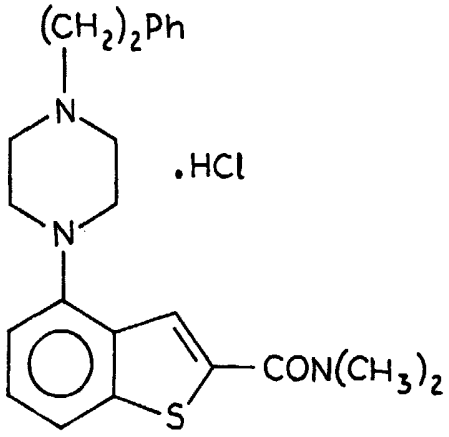
(38)


(CH2)2Ph
N
N
.HCl
CONH2
S

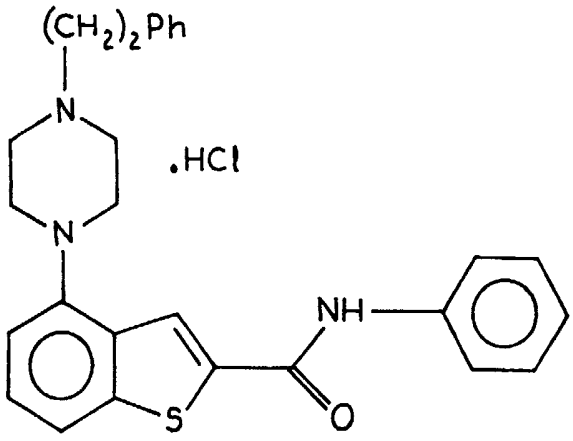
(39)


(CH2)2Ph
N
N
.HCl
CONHCH3
S

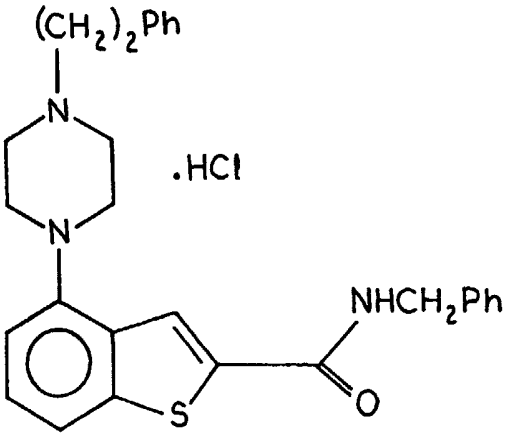
(40)


(CH2)2Ph
N
N
.HCl
CON(CH3)2
S

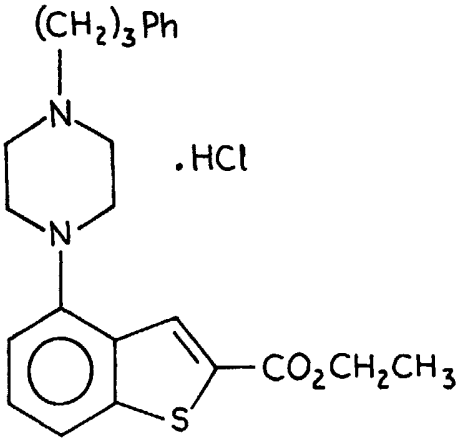
(41)


(CH2)2Ph
N
N
.HCl
NH
O
S

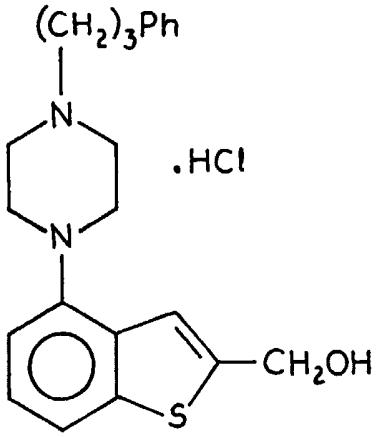
(42)



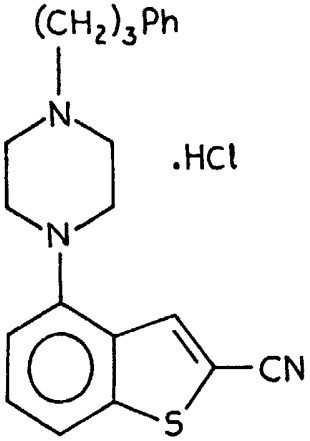
(43)



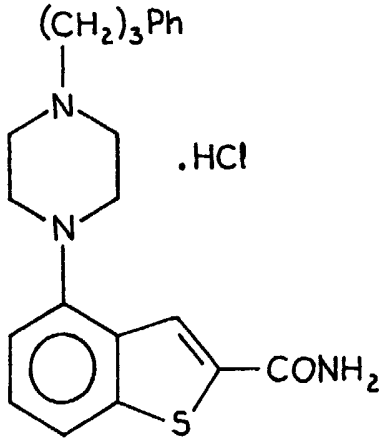
(44)



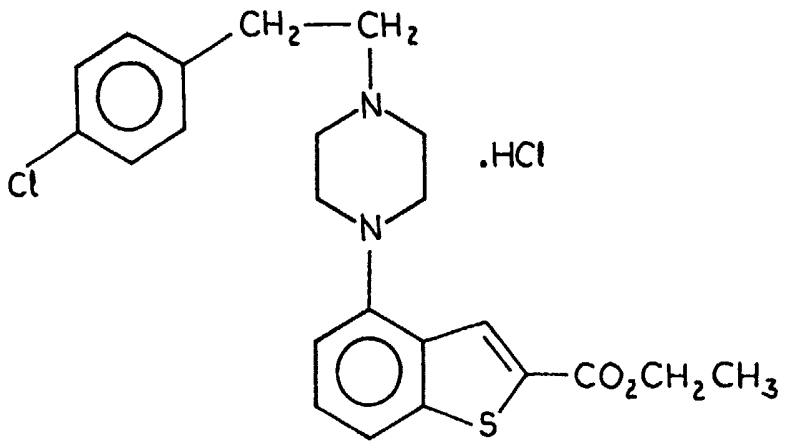
(45)



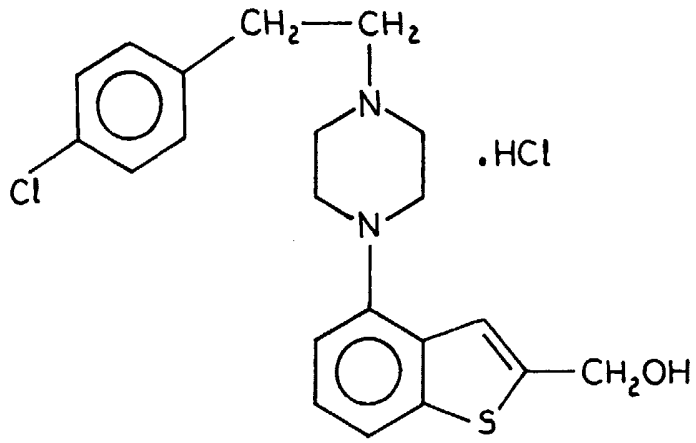
(46)



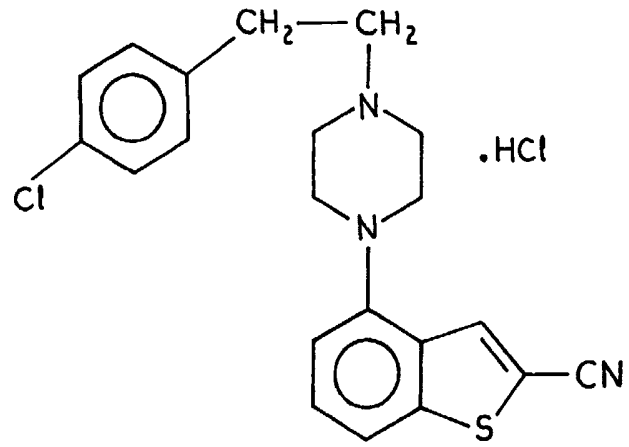
(47)


CH2—CH2
N
N
Cl
.HCl
CO2CH2CH3
S

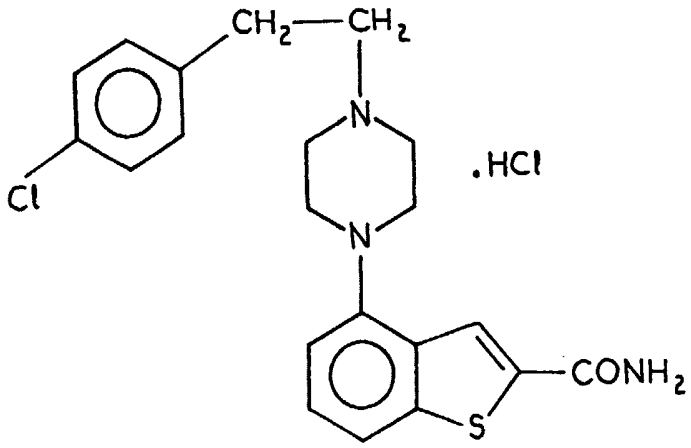
(48)


CH2—CH2
N
N
Cl
.HCl
CH2OH
S

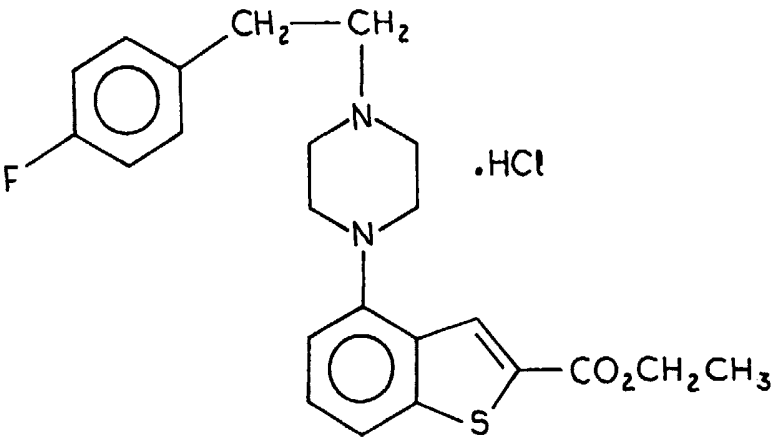
(49)


CH2—CH2
N
N
Cl
.HCl
CN
S

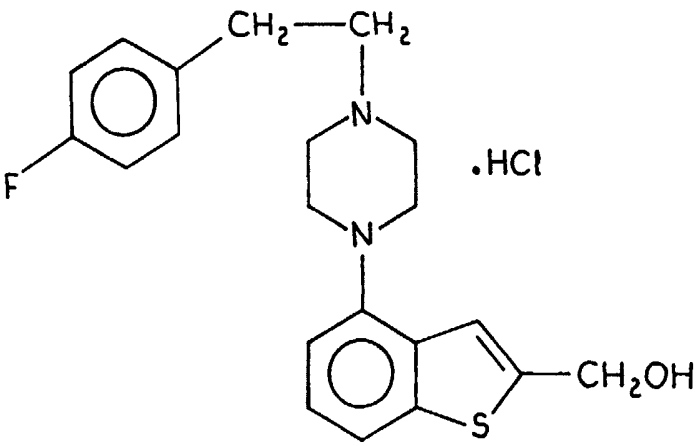
(50)


CH2—CH2
N
N
Cl
.HCl
CONH2
S

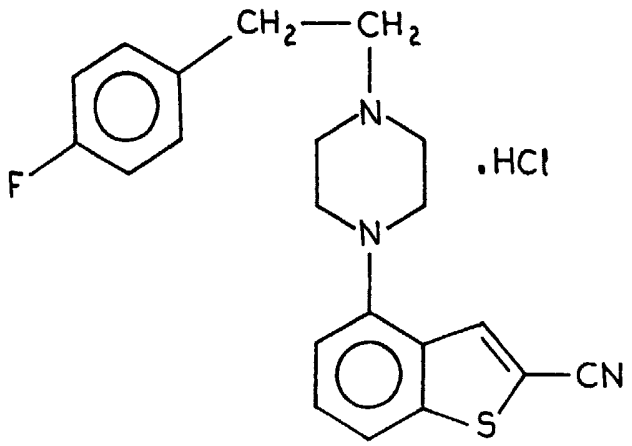
(51)


CH2—CH2
N
N
F
.HCl
CO2CH2CH3
S

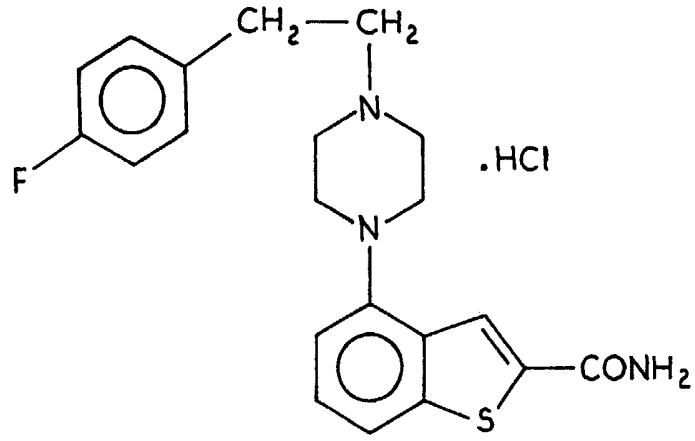
(52)


CH2—CH2
N
N
F
.HCl
CH2OH
S

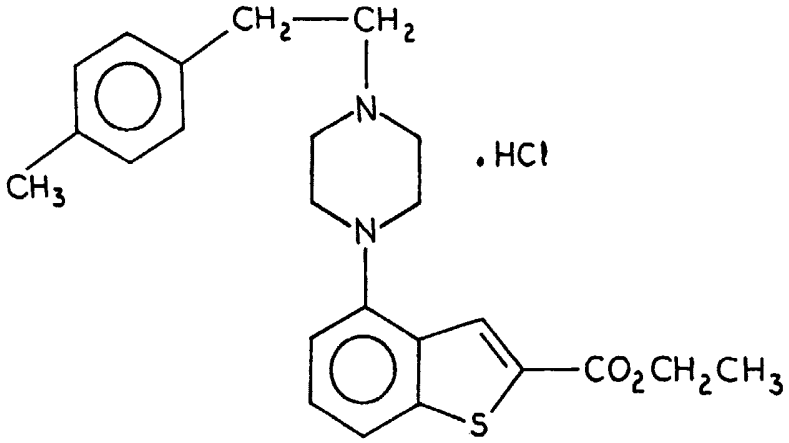
(53)


CH2—CH2
F
N
N
.HCl
CN
S

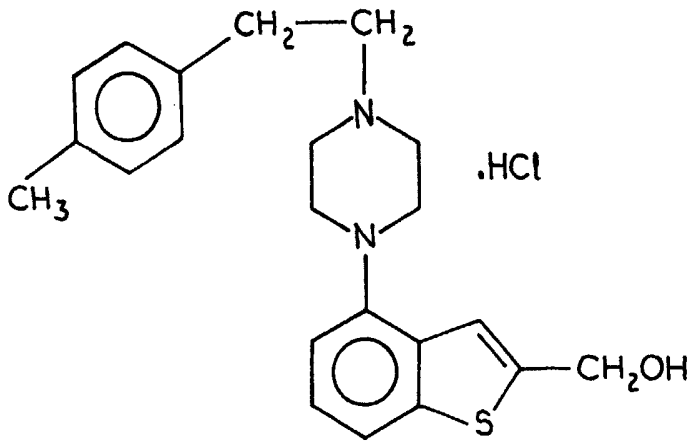
(54)


CH2—CH2
F
N
N
.HCl
CONH2
S

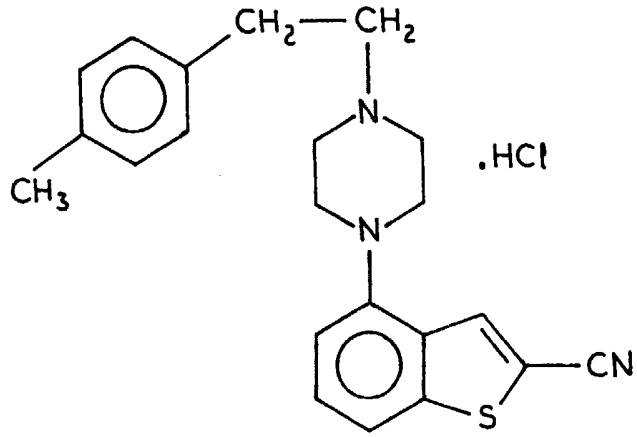
(55)


CH2—CH2
CH3
N
N
.HCl
CO2CH2CH3
S

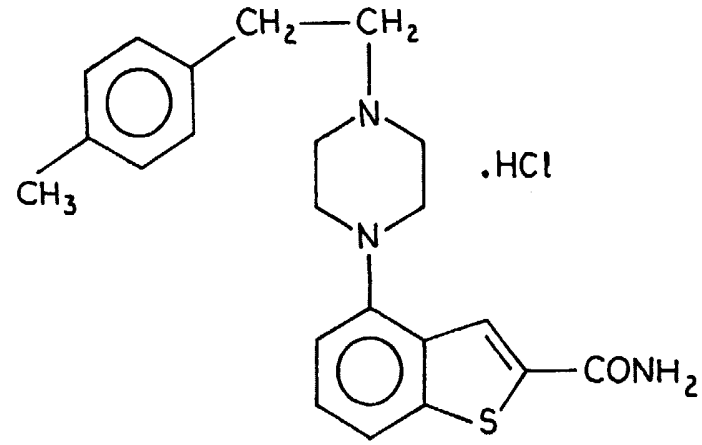
(56)


CH2—CH2
N
.HCl
CH3
N
CH2OH
S

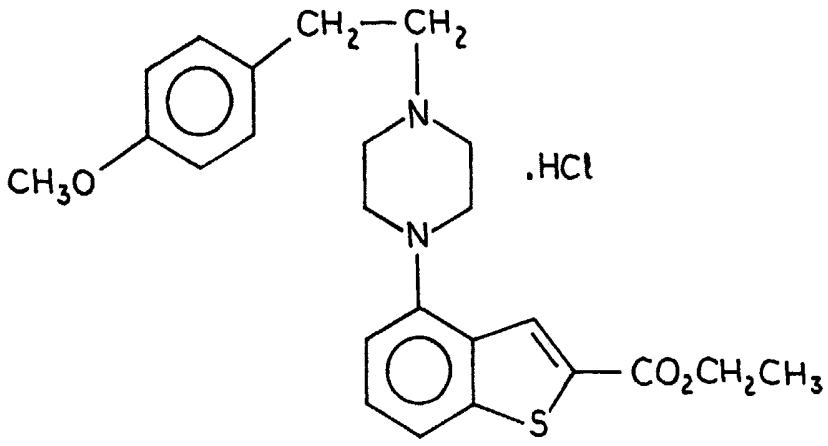
(57)


CH2—CH2
N
.HCl
CH3
N
CN
S

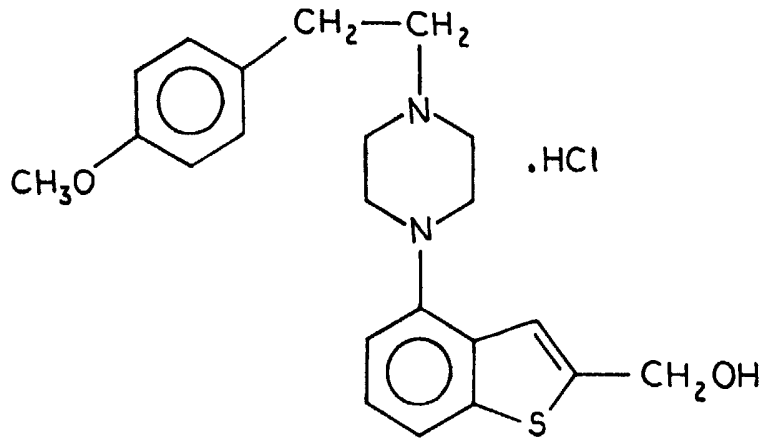
(58)


CH2—CH2
N
.HCl
CH3
N
CONH2
S

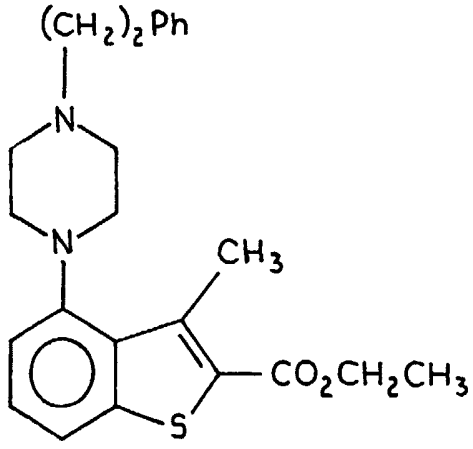
(59)


CH2—CH2
N
CH3O
.HCl
N
CO2CH2CH3
S

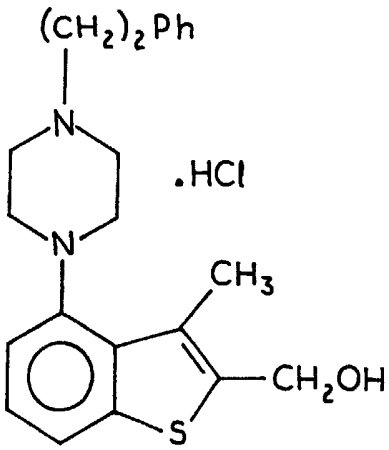
(60)


CH2—CH2
N
CH3O
.HCl
N
CH2OH
S

(61)

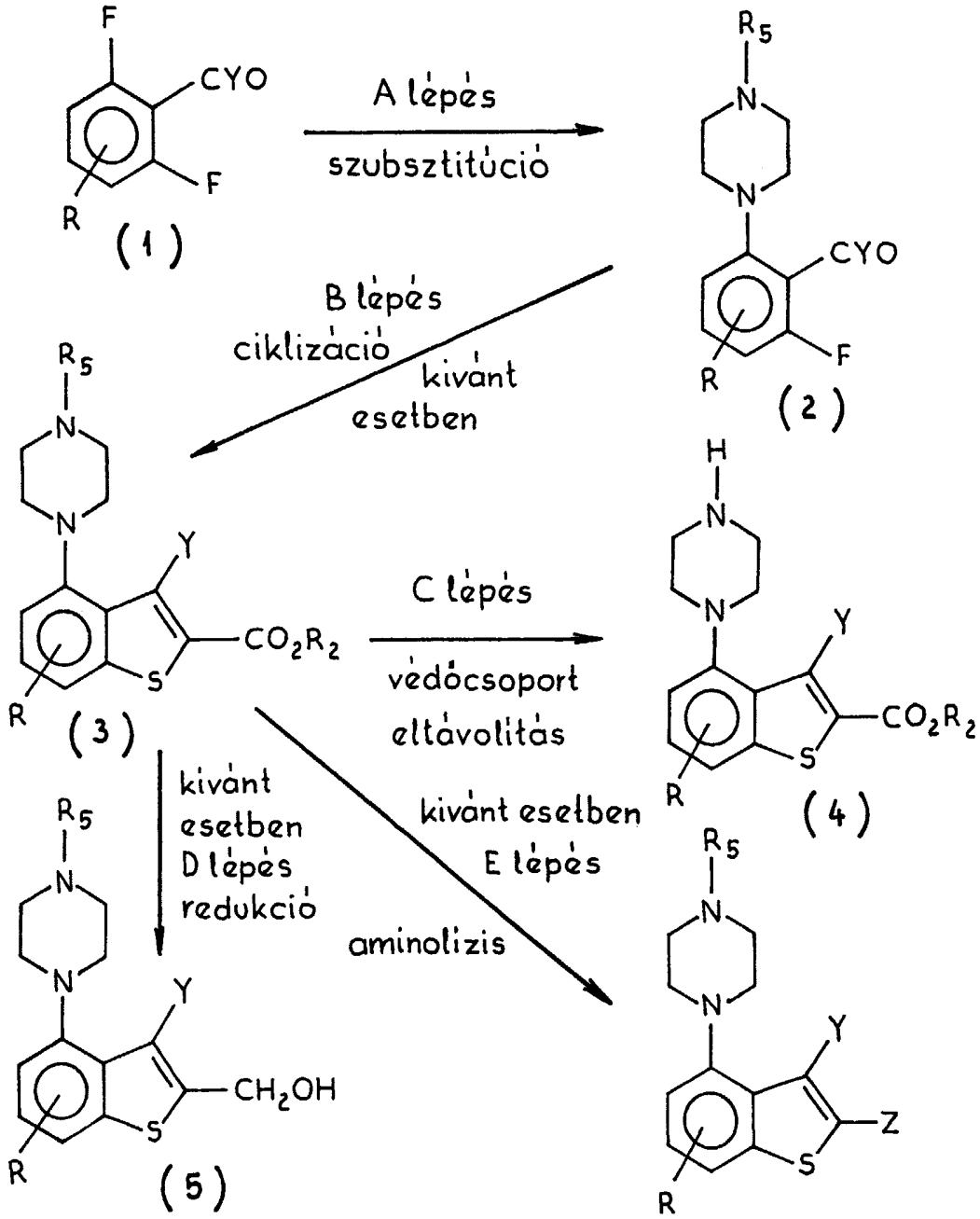

(CH2)2Ph
N
N
CH3
CO2CH2CH3
S

(62)


(CH2)2Ph
N
.HCl
N
CH3
CH2OH
S

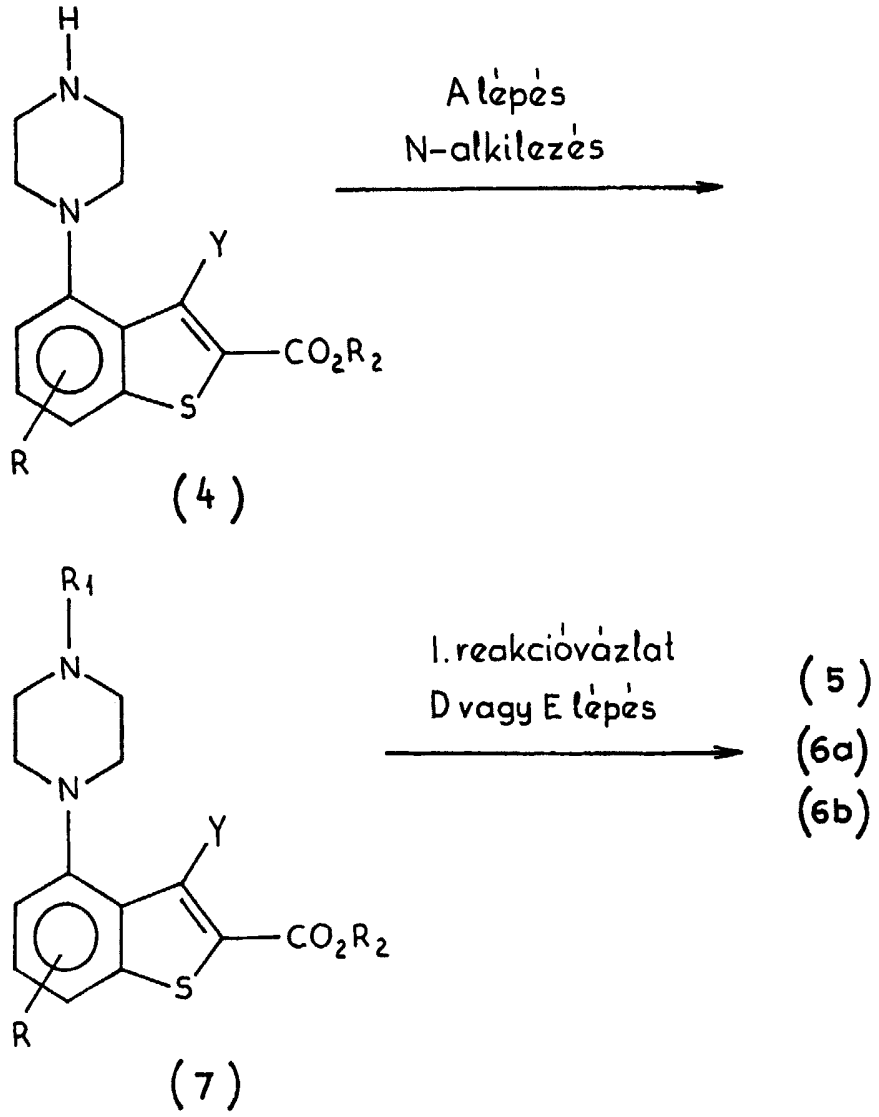
(63)

1. reakcióvázlat

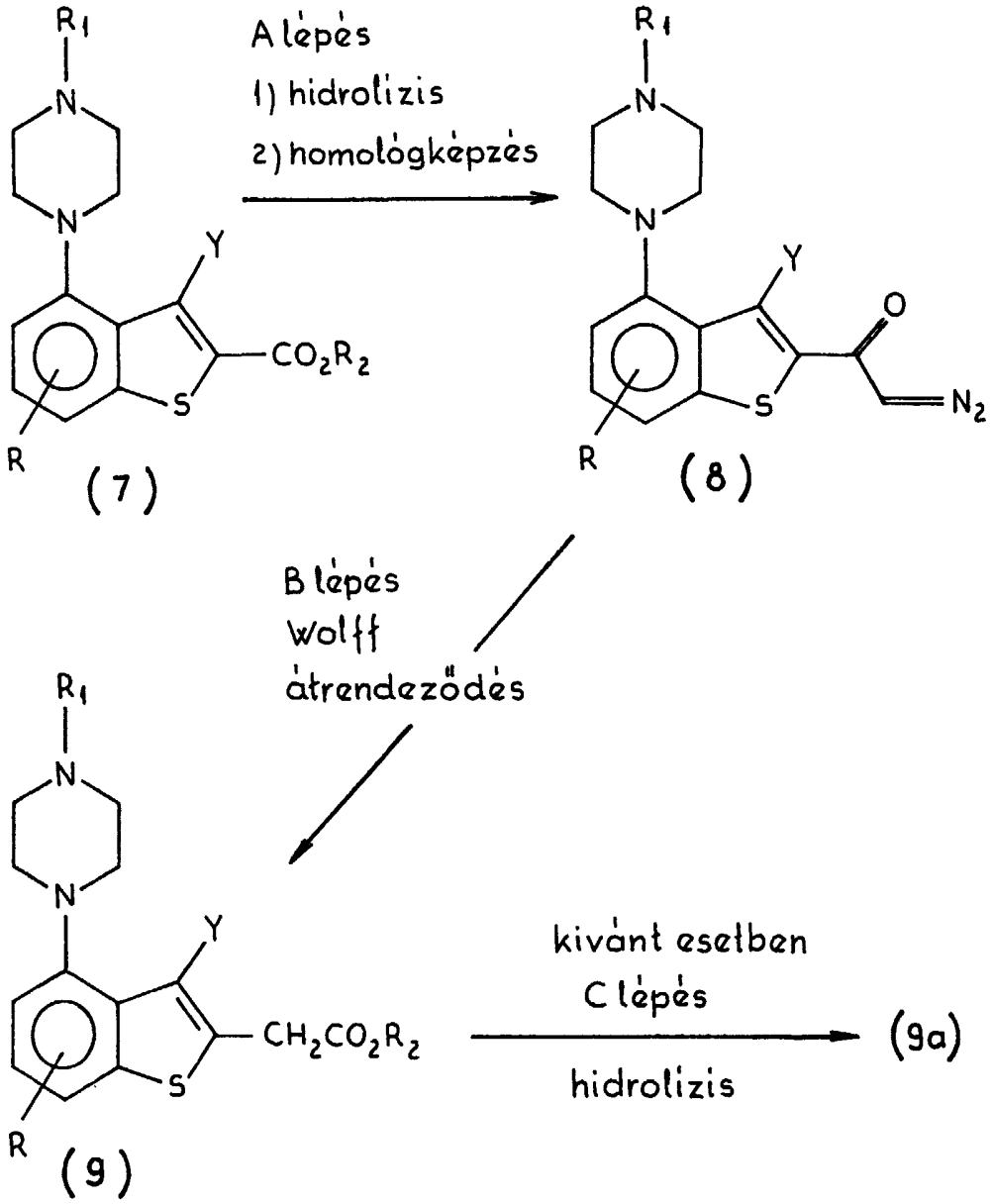


R_5 = 1-4 szénatomos alkil-, ciklo-alkil-, fenil-alkil-, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

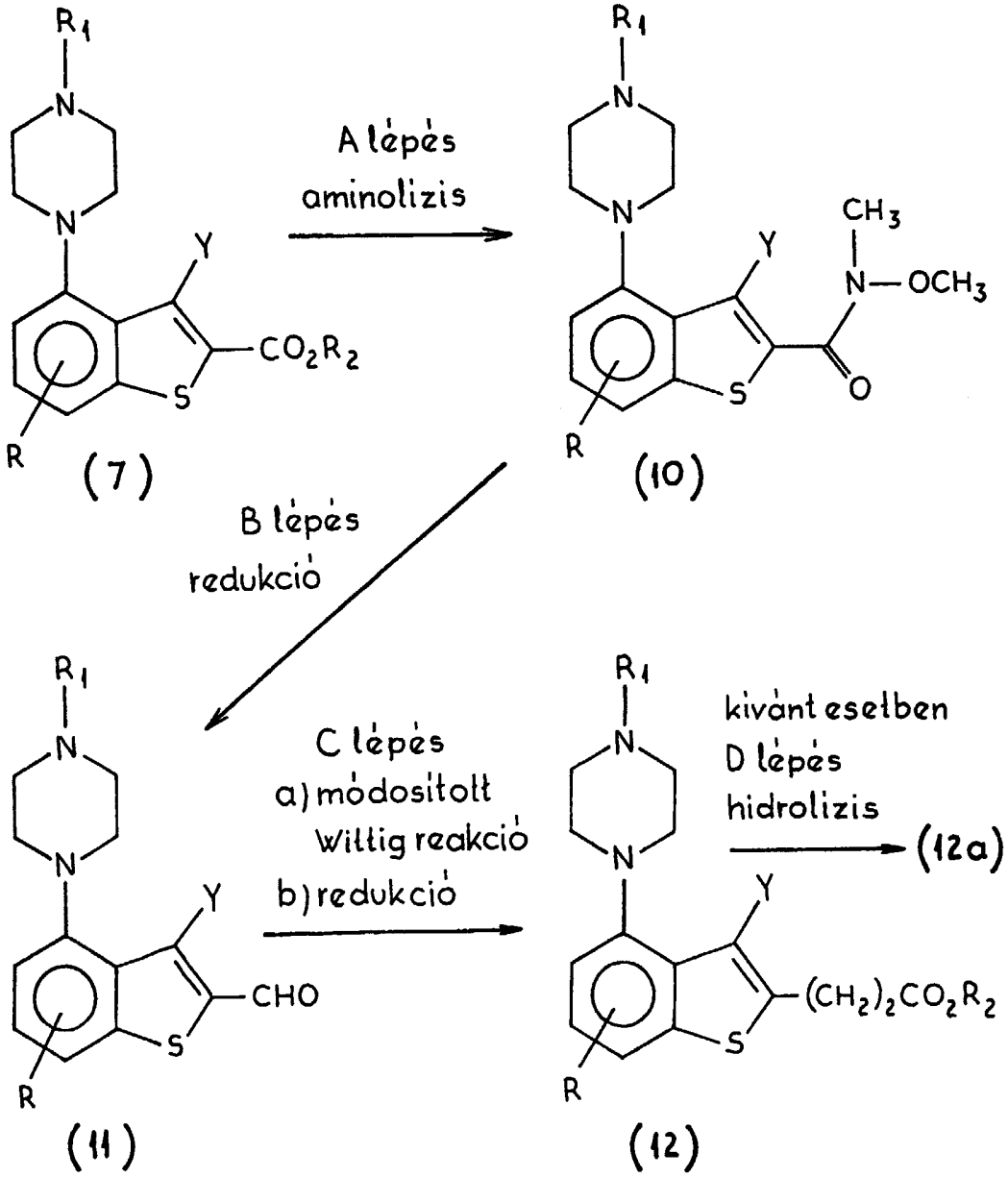
II. reakcióvázlat



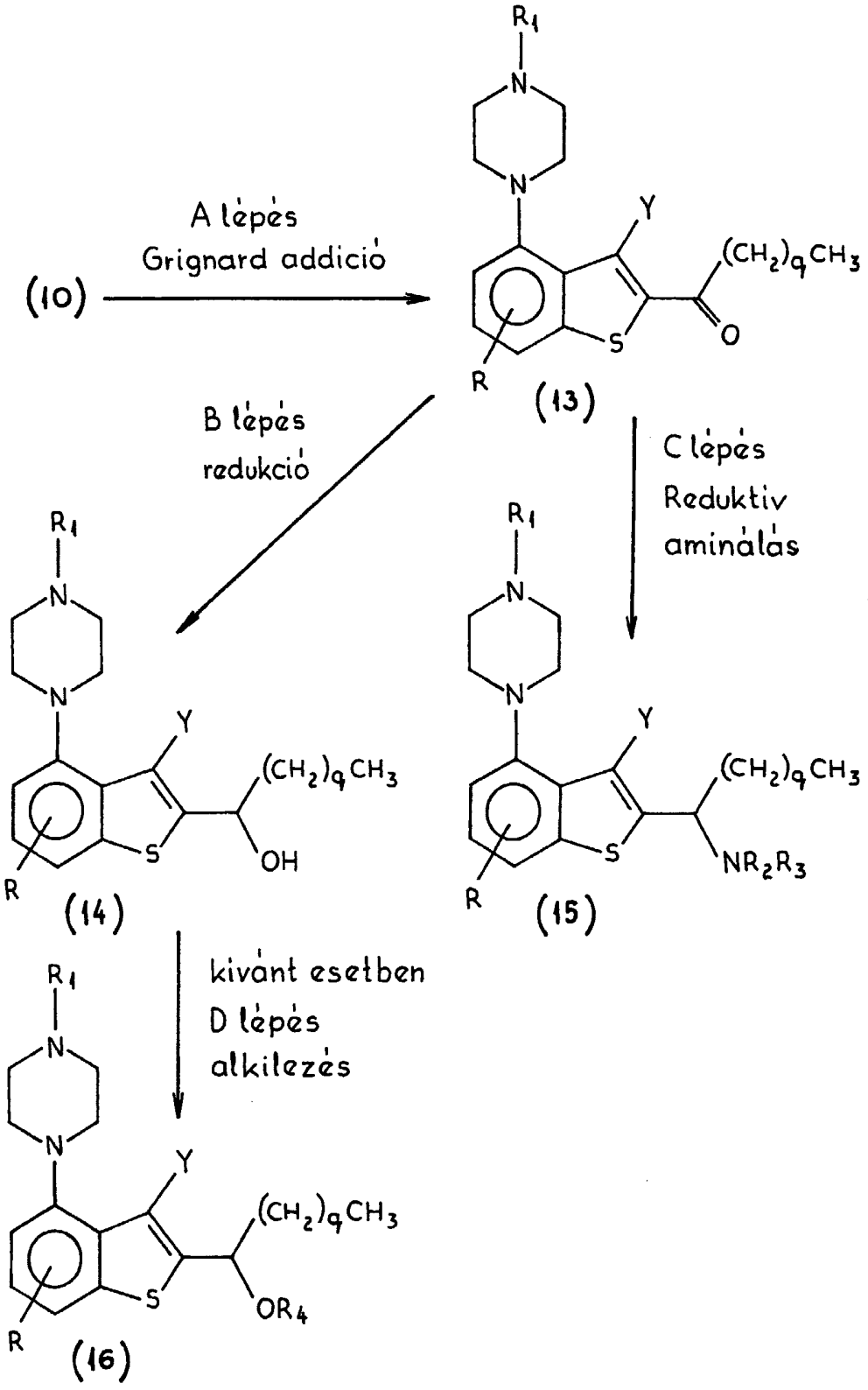
III. reakcióvázlat



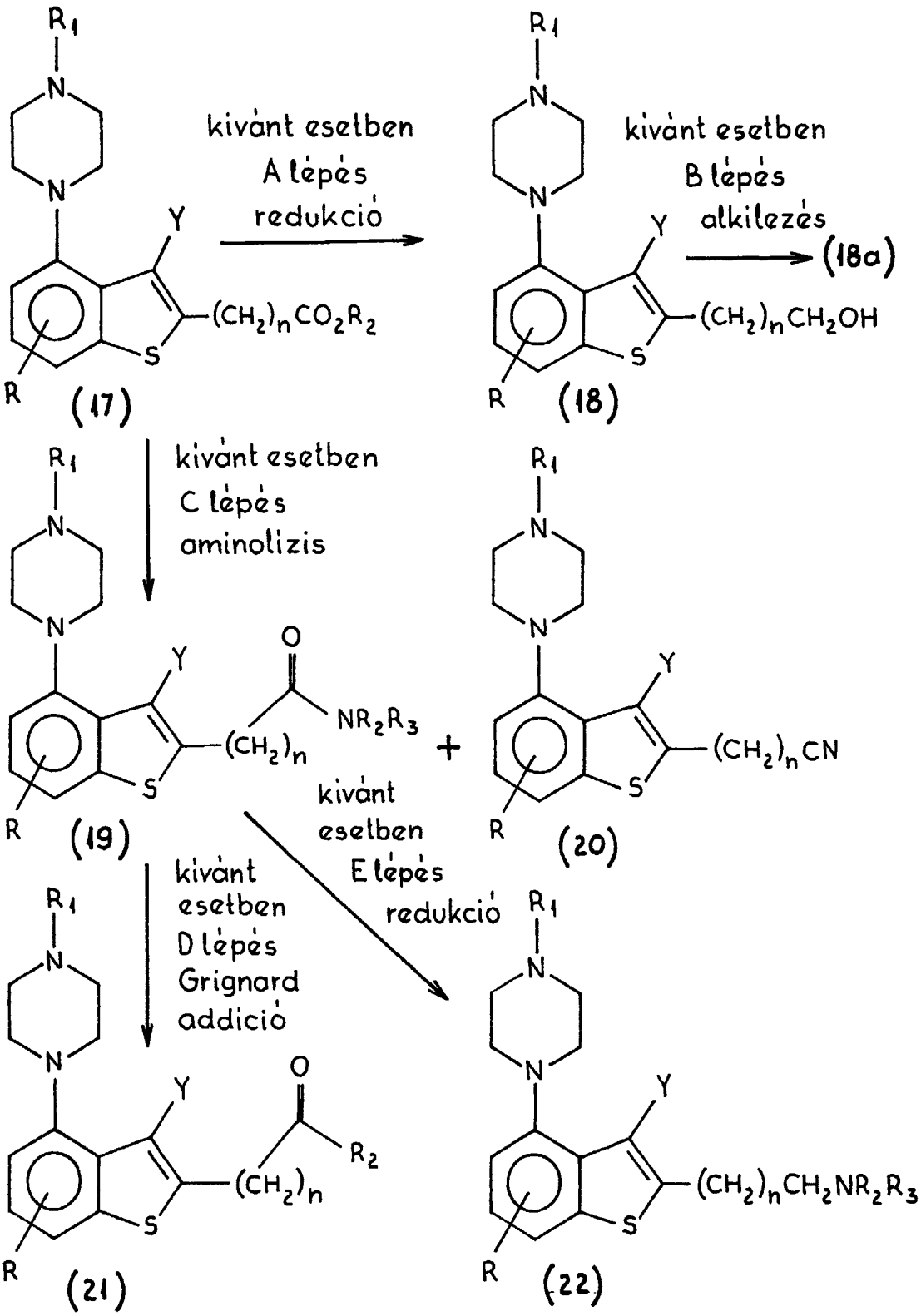
IV. reakcióvázlat



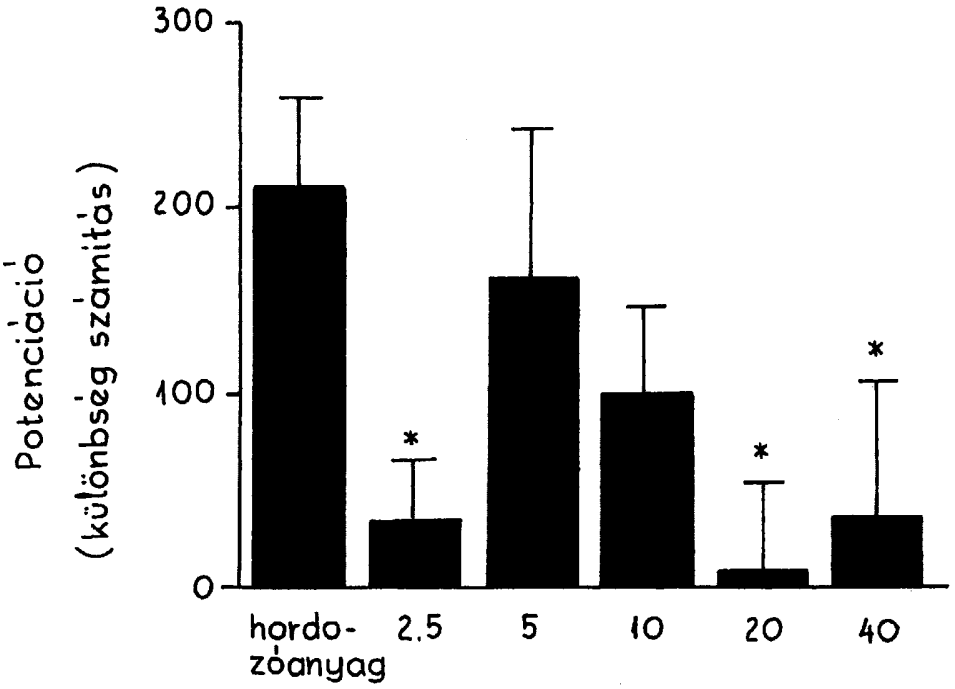
V. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat



1. ábra



Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna főosztályvezető-helyettes
Windor Bt., Budapest