



H U 0 0 0 2 1 8 7 9 0 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02271

(22) A bejelentés napja: 1994. 08. 03.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 43 26 005.5 1993. 08. 03. DE

P 44 14 316.8 1994. 04. 25. DE

(40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(11) Lajstromszám:

218 790 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 307/85

C 07 D 277/68

C 07 D 333/70

C 07 D 249/18

C 07 D 235/32

C 07 D 209/42

A 61 K 31/405

A 61 K 31/41

A 61 P 9/06

(72) Feltalálók:

dr. Albus, Udo, Florstadt (DE)

dr. Crause, Peter, Offenbach (DE)

dr. Lang, Hans-Jochen, Hofheim/Taunus (DE)

dr. Scholz, Wolfgang, Eschborn (DE)

dr. Schwark, Jan-Robert, Frankfurt/Main (DE)

dr. Weichert, Andreas, Egelsbach (DE)

(73) Szabadalmas:

HOECHST AG, Frankfurt/Main (DE)

(74) Képvisező:

Topor Gáborné, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest(54) **Benzokondenzált heterociklusos vegyületek, eljárás előállításukra,
és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány benzokondenzált 5 tagú heterociklusos vegyületekre és előállításukra vonatkozik. Az (I) általános képletben

X jelentése nitrogénatom vagy =CR(6) általános képletű csoport, ahol

R(6) jelentése $-\text{CO}(\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2)$ képletű csoport, hidrogénatom-, klór- vagy brómatom, 1–7 szénatomos alkil-, 1–7 szénatomos alkoxi-, fenil-, feniltio- vagy fenil-szulfonil-csoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy =NR(7) általános képletű csoport, ahol

R(7) jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy R(8)–C_nH_{2n}– általános képletű csoport, ahol

R(8) jelentése szubsztituálatlan vagy halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy piridilcsoport és

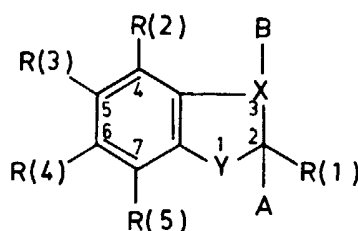
n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

A és B együttesen kémiai kötést alkot, vagy mind a kettő hidrogénatomot jelent, ha egyidejűleg X jelentése =CR(6) általános képletű csoport és Y jelentése =NR(7) általános képletű csoport;

R(1) jelentése $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ képletű csoport, hidrogénatom vagy klóratom, 1–12 szénatomos alkil-, amino-, hidroxil- vagy tienilcsoport, vagy R(8)'–C_nH_{2n}–Z általános képletű csoport, ahol R(8)' jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy kémiai kötés és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituens közül egynek a jelentése $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ képletű csoport azzal a feltétellel, hogy R(1) jelentése $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ képletű csoporttól eltérő, a fennmaradó szubsztituensek jelentése



(I)

se fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport; vagy legfeljebb kettőjüknek a jelentése nitro-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport, vagy legfeljebb egynek a jelentése $R(8)'-C_nH_{2n}-Z$ képletű csoport, amelyben

$R(8)'$ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, amino-, N-

(1–4 szénatomos alkil)-N-[fenil-(1–4 szénatomos alkil)-amino]- vagy pirrolidinilcsoport, Z jelentése oxigén- vagy nitrogénatom, karbonil- vagy szulfonilcsoport és n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

A találmány szerinti vegyületek antiaritmiás hatásúak, saldiuretikus mellékhatás nélkül.

A találmány benzokondenzált 5 tagú heterociklusos vegyületekre, előállításukra, valamint az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A benzokondenzált 5 tagú heterociklusos vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben X jelentése nitragénatom vagy $=C(R6)$ általános képletű csoport, ahol

$R(6)$ jelentése $-CO(N=C(NH_2)_2)$ képletű csoport, hidrogén-, klór- vagy brómatom, 1–7 szénatomos alkil-, 1–7 szénatomos alkoxi-, fenil-, fenil-tio- vagy fenil-szulfonil-csoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy $=NR(7)$ általános képletű csoport, ahol

$R(7)$ jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy $R(8)-C_nH_{2n}-$ általános képletű csoport, ahol

$R(8)$ jelentése szubsztituátlan vagy halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil-, di(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy piridilcsoport, és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

A és B együttesen kémiai kötést alkot vagy mind a kettő hidrogénatomot jelent, ha egyidejűleg X jelentése $=CR(6)$ általános képletű csoport és Y jelentése $=NR(7)$ általános képletű csoport;

$R(1)$ jelentése $-CO-N=C(NH_2)_2$ képletű csoport, hidrogén- vagy klóratom, 1–12 szénatomos alkil-, amino-, hidroxil- vagy tienilcsoport, vagy $R(8)'-C_nH_{2n}-Z$ általános képletű csoport, ahol

$R(8)'$ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy kémiai kötés és

n értéke 0, 1, 2, 3 és 4;

$R(2)$, $R(3)$, $R(4)$ és $R(5)$ szubsztituensek közül egynek a jelentése $-CO-N=C(NH_2)_2$ képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy $R(1)$ jelentése $-CO-N=C(NH_2)_2$ képletű csoporttól eltérő, a fennmaradó szubsztituensek jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport; vagy legfeljebb kettőjüknek a jelentése nitro-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport; vagy legfeljebb egynek a jelentése $R(8)'-C_nH_{2n}-Z$ általános képletű csoport, amelyben

$R(8)'$ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, amino-, N-

(1–4 szénatomos alkil)-N-[fenil-(1–4 szénatomos alkil)-amino]- vagy pirrolidinilcsoport, Z jelentése oxigén- vagy nitrogénatom, karbonil- vagy szulfonilcsoport és n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

A találmány a fenti vegyületek fiziológiailag elfogadható sóira is kiterjed.

Az $R(1)-R(5)$ szubsztituensek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak, és mind az S-, mind az R-konfigurációjú vegyületek a találmány tárgyát képezik. A vegyületek lehetnek optikai izomerek, racémátok vagy azok keveréke. A fenti alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak.

Az alábbi vegyületek különösen előnyösek:

- 5-klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 5-klór-1-etil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 3-klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 3,5-diklór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 5-fluor-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 3-klór-5-fluor-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 4,6-diklór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,
- 2-fenoxi-1-(fenil-indol)-3-karbonsav-guanidid-metán-szulfonsav-só,
- 2-klór-1-(fenil-indol)-3-karbonsav-guanidid-metán-szulfonsav-só,
- 1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid,
- 5-fluor-1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidin-hidroklorid.

Az (I) általános képletű vegyületek szubsztituált acilguanidinek. Az acil-guanidinek legismertebb képviselője az amilorid nevű pirazinszármazék, amelyet káliumkímélő diuretikumként alkalmaznak a terápiában. Az irodalom számos további amilorid típusú vegyületet ír le, például dimetil-amiloridot és etil-izopropil-amiloridot. E vegyületeket az (A) általános képlet mutatja:

- amilorid: $R'=R''=H$,
- dimetil-amilorid: $R'=R''=CH_3$,
- etil-izopropil-amilorid: R' =etilcsoport, R'' =izopropilcsoport.

Olyan publikáció is ismertté vált, amely az amilorid aritmia elleni hatásával foglalkozik [Circulation 79, 1257–1263 (1989)]. Ennek gyakorlati hasznosítását viszont hátráltatja, hogy a hatás nem túl erős, és vérnyomáscsökkentő, valamint szaluretikai hatással együtt jelentkezik; pont ezek a mellékhatások szívritmuszavarok kezelésében nemkívánatosak.

Az amilorid antiaritmiás tulajdonságait izolált állati szíven végzett kísérletek is alátámasztani látszanak [Eur. Heart J. 9. (suppl. 1): 167 (1988) (book of abstracts)]. Patkányszíven például azt találták, hogy mester-ségesen kiváltott kamrafibrilláció amiloriddal teljesen elnyomható. E modellben a fent említett etil-izopropil-amilorid-származék az amilorid hatását még felülmúlta.

A 416 499 számú európai közzétételi irat antiarit-miás hatású benzoil-guanidin-származékokat ír le.

A 3 780 027 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szintén acil-guanidin-származékokat ír le, amelyek az itt leírt találmány szerinti (I) általános képletű vegyületektől abban különböznek, hogy tri-szubsztituált benzoil-guanidinekról van szó, amelyek szubsztituálási mintája a kereskedelembe kapható diu-retikumok, így bumetamid és furoszemid szubsztituá-lási mintájáról származtatható le, és a célzott saldiure-tikus (só- és vízajtó) hatás szempontjából fontos ami-nocsoportot tartalmaznak a karbonil-guanidin-csoport-hoz viszonyítva 2. vagy 3. helyen.

Ezért meglepő volt, hogy a találmány szerinti vegyü-letek nemkívánatos és hátrányos saldiuretikus hatása nem volt, antiaritmiás tulajdonságaik pedig igen jók, például oxigénhiány esetén fellépő állapotok kezelésé-ben. Farmakológiai tulajdonságaik révén a vegyületek mint szívvédőhatás-komponenst is mutató antiaritmiás hatóanyagok kiválóan alkalmasak az infarktus megelő-zésében és kezelésében, továbbá az angina pectoris ke-zelésében; ischémia okozta szívaritmia esetén megelő-ző hatással gátolják vagy erősen csökkentik a patofizio-lógiai károsodásokat. A patológiás hipoxiás és isché-miás helyzetben mutatkozó védőhatásuk alapján az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek a sejt Na^+/H^+ cseremechanizmusát gátolják, így ischémia ál-tal kiváltott akut vagy idült károsodások vagy az ilyen károsodásokra elsődlegesen vagy másodlagosan vissza-vezethető betegségek kezelésére alkalmazhatók. Ez vo-natkozik például a vegyületek sebészeti beavatkozás so-rán történő alkalmazására, például szervátültetés ese-tén, ahol a vegyületek a még a donorban lévő szerv vé-delmére, a kivett szerv kezelőfürdőjében vagy tárolási oldatában és a szerv beültetésekor is. A vegyületek to-vábbá értékes, védőhatású hatóanyagok angioplasztik-us sebészeti beavatkozások során, például szíven vagy perifériás véredényeken végzett műtétkor. Az ischémia okozta károsodásokat kivédő hatásuk alapján a vegyüle-tek az idegrendszer, különösen a központi idegrendszer ischémias állapotainak, például gutaütésnek vagy agyi ödémának a kezelésére alkalmazhatók. Ezen túlme-nően az (I) általános képletű vegyületek sokkos állapo-tok, például allergiás sokk, szív okozta sokk, hipovo-lémiás és baktériumok által kiváltott sokk kezelésére alkalmasak.

További hatása az (I) általános képletű vegyületek-nek, hogy sejtek, például a fibroblasztok és a sima vér-edénysejtek proliferációját erősen gátolják. Ezért a ve-gyületek értékes terapeutikumok lehetnek olyan beteg-ségek kezelésében, amelyekben a sejtproliferáció a be-betegség elsődleges vagy másodlagos oka, mint például ateroszklerózis, a cukorbetegség késői szövödményei,

rákos megbetegedések, fibrotikus megbetegedések, pél-dául tüdőfibrózis, májfibrózis vagy vesefibrózis, szerv-hipertrófia és -hiperplázia, különösen a prosztatahiper-plázia, illetve a prosztatahipertrófia.

A találmány szerinti vegyületek hatásosan gátolják a sejtek nátriumproton-antiporterét (Na^+/H^+ exchan-ger), amelynek szintje számos betegség, például esszen-ciális magas vérnyomás, ateroszklerózis, cukorbeteg-ség esetén olyan sejtekben is emelt, amelyek könnyen hozzáférhető mérés céljából, például vörösvértestek, trombociták és leukociták. A találmány szerinti vegyü-letek ezért kiváló, egyszerű tudományos eszközök, pél-dául diagnosztikumként alkalmazva segítségével a ma-gas vérnyomás bizonyos formáit meghatározni és meg-különböztetni lehet, továbbá az ateroszklerózis, a cukor-betegséget és a proliferációs betegségeket diagnosztizál-ni. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek al-kalmasak a magas vérnyomás, például az esszenciális magas vérnyomás keletkezésének megelőzésére.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek előál-lítására irányuló eljárásra is vonatkozik. Az eljárásra jel-lemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) általános képletben az $\text{R}(1)'\text{--R}(5)'$ szubsztituensek kö-zül egynek a jelentése --CO--L csoport, ahol L nukleofil reakcióval könnyen helyettesíthető kilépőcsoportot je-lent, míg a többi $\text{R}(1)'\text{--R}(5)'$ szubsztituens jelentése a fent az $\text{R}(1)\text{--R}(5)$ jelentéseként megadott és A, B, X és Y jelentése a fenti – guanidinnel reagáltatunk az (I) álta-lános képlettel kapcsolatban említett $\text{--CO--N=C(NH}_2)_2$ keletkezése közben, majd adott esetben a kapott vegyüle-tet fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

A (II) általános képletű aktivált savszármazékok, amelyekben L jelentése alkoxi-, előnyösen metoxi-csoport, fenoxi-, fenil-tio-, metil-tio-, 2-piridil-tio-csoport vagy nitrogéntartalmú heterociklus, előnyösen 1-imidazolilcsoport, előnyösen ismert módon a megfele-lő karbonsav-kloridokból [(II) általános képlet, L=Cl], amelyek a megfelelő karbonsavakból [(II) általános ké-plet, L=OH] nyerhetők, például tionil-kloriddal. A karbonsav-kloridok mellett más aktivált formák is elő-állíthatók ismert módon közvetlenül a heterociklusos kar-bonsavszármazékokból [(II) általános képlet, L=OH], például a (II) általános képletű metil-észter (L=--OCH_3) úgy, hogy a karbonsavat metanolban sósavgázzal kezel-jük, a (II) általános képletű imidazolid úgy, hogy a savat karbonil-diimidazollal [$\text{L=1-imidazolilcsoport}$, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351–367 (1962)]. A ve-gyes anhidridet klór-hangyasav-etil-észterrel vagy tozil-kloriddal trietil-amin jelenlétében, közömbös oldószer-ben végzett kezelés útján állíthatjuk elő, illetve a karbon-savat diciklohexil-karbodiimiddal aktiválhatjuk. A (II) ál-talános képletű aktivált karbonsavszármazékok előállítá-sára alkalmas módszerek egész sorát közli a forrásmun-kák megnevezésével J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985, 350. oldal).

A (II) általános képletű aktivált karbonsavszármazé-kot ismert módon reagáltatjuk a guanidinnel. Protonos vagy nemprotonos, poláros, de közömbös szerves ol-dószert alkalmazunk. A karbonsav-metil-észterek (II,

I=–OMe) és guanidin reagáltatása szempontjából különösen metanol és tetrahidrofuran vált be oldószerként, a reakció-hőmérséklet előnyösen 20 °C és a forráspont közötti hőmérséklet. A legtöbb (II) általános képletű vegyületet előnyösen protonmentes közömbös oldószerben, így tetrahidrofuranban, dimetoxi-etánban vagy dioxánban reagáltatjuk a guanidinnel, de a víz is alkalmas e reakció oldószereként.

Ha L jelentése klóratom, előnyösen a sósav megkötésére savmegkötő szer jelenlétében valószínűsítjük meg a reagáltatást. A savmegkötő szer lehet a guanidin feleslege is.

A (II) általános képletű heterociklusos karbonsavszármazékok egy része ismert és az irodalomban leírt. A még nem ismert heterociklusos karbonsavakat (L=OH) az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő.

A 2-benzimidazol-karbonsavakat [(II), R(1)=–COOH, X=N és Y=–NR(7)], amelyek előnyös kiindulási anyagok, például úgy állíthatjuk elő, hogy ismert módon a megfelelő 2-hidroxi-metil-benzimidazolt kálium-permanganáttal oxidáljuk [Bistrzycki és Przeworski, Ber. 45, 3483 (1912)].

Az előnyben részesített (I) általános képletű karbonil-guanidin-származékokat eredményező indol-2-karbonsavakat például a 2-nitro-toluol-származékokból állíthatjuk elő J. R. Johnson és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 67, 423 (1945); [lásd: Noland és Baude, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 567 (1973)] nyomán, a Fischer-féle indolszintézissel, piroszólósvából és fenil-hidrazonból. Az indol-2-karbonsavak az acetyl-indolok bromoform- vagy jodoformreakciója útján is nyerhetők; az acetyl-indolok előállítását Rajur és munkatársai írta le [Synth. Commun. 22, 421–428 (1992)]. 2-Keto-anilinszármazékokból kiinduló szintézist írtak le Jones és munkatársai [J. Org. Chem. 37, 3622 (1972)].

A különlegesen szubsztituált indol-2-karbonsavak kiindulási anyagai lehetnek maguk az indol-2-karbonsavak is, amelyeken az irodalomból ismert módon könnyen lehet szubsztitúciós reakciókat végezni. Különösen a 3-as helyzetben történő elektrofil helyettesítés nagyon szelektív, de a többi pozícióba is lehet szubsztituenseket bevinni. Hal⁺-átvivő anyaggal végzett halogénezések például simán, teljes konverzióval zajlanak. Az 1-es helyzetű nitrogénatomot szintén könnyen lehet alkilezni és arilezni.

Az indol-2-karbonsavakat, illetve észtereket az irodalomból ismert módon a megfelelő indol-2-karbonsavakból állíthatjuk elő redukálással, illetve hidrogénezéssel. Különösen előnyösnek a metanolban fém-magnéziummal végzett kezelés bizonyult [Kwon Yoon, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak; Tetrahedron Letters 27 (1986) 2409–2410].

Az (I) általános képletű benzoil-guanidin-származékok általában gyenge bázisok, így savval sót képezhetnek. Savaddíciós sóként a fiziológiailag elfogadható savakkal képzett sók jöhetnek számításba, például halogénidek, főleg hidrokloridok, laktátok, szulfátok, citrátok, tartarátok, acetátok, foszfátok, szulfonsavak, például metilszulfonátok, p-toluolszulfonátok stb.

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények orálisan, parenterálisan, intravénásan, rektálisan vagy inhalációval alkalmazhatók; az, hogy melyik forma előnyös, az adott betegség megjelenési képétől függ. Az (I) általános képletű vegyületek önmagukban vagy gyógyászati segédanyagokkal együtt kerülhetnek felhasználásra, mind a humán gyógyászat, mind az állatgyógyászat területén.

Az adott gyógyszerforma kiszerezéséhez alkalmas segédanyagokat a szakember az ismeretei alapján tudja. Oldószerek, gélképzők, kúpalapmassza, tablettasegédanyagok és egyéb hatóanyag-hordozó mellett például antioxidánsok, diszpergálószer, emulgeátorok, habzágátlók, ízanyagok, tartósítószer, az oldódást elősegítő anyagok vagy színezékek kerülhetnek felhasználásra.

Orális alkalmazásra a hatóanyagokat alkalmas adalékanyagokkal, így hordozókkal, stabilizátorokkal vagy közömbös hígítóanyagokkal összekeverjük és szokásosan alkalmazott módszerekkel gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. A gyógyszerkészítmény lehet például tabletta, draszté, keményszelatin kapszula, vizes, alkoholos vagy olajos oldat. Közömbös hordozóanyag lehet például a gumiarábikum, magnézium, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, előnyösen kukoricakeményítő. Az összekeverés száraz- vagy nedvesgranulálással történhet. Olajos hordozóanyagként vagy oldószerként növényi vagy állati eredetű olajokat, például napraforgóolajat vagy csukamájolajat alkalmazhatunk.

Szubkután és intravénás alkalmazásra szánt készítmények előállítására a hatóanyagot adott esetben a szokásos anyagokkal (az oldódást elősegítő anyagok, emulgeátorok és egyéb segédanyagok) együtt feloldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk. Oldószerként például az alábbiakat alkalmazhatjuk: víz, fiziológiás NaCl-oldat vagy alkoholok, például etanol, propanol, glicerol, emellett még cukoroldatok, például glükóz- és mannitoldat vagy a felsoroltak elegyei.

Aeroszol vagy spray formájában az (I) általános képletű hatóanyagot fiziológiailag elfogadható oldószerrel, például etanollal vagy vízzel, vagy az ilyen oldószerek elegyével készített oldatát lehet kiszerezni. Szükség esetén a készítmény még egyéb gyógyászati segédanyagokat, például tenzideket, emulgeátort és stabilizátort, valamint hajtógázt tartalmaz. Az ilyen készítményben a hatóanyag általában 0,1–10, előnyösen mintegy 0,3–3 tömeg% mennyiségben van jelen.

Az (I) általános képletű hatóanyagok adagolása, szedésük gyakorisága az alkalmazott vegyület hatásának erősségétől és tartósságától, továbbá a kezelendő betegség milyenségétől és súlyosságától, valamint a beteg ember, illetve emlősállat nemétől, korától, testtömegétől és egyéni érzékenységtől függ.

Átlagban, 75 kg-os beteg esetén az (I) általános képletű vegyület napi adagja legalább 0,001 mg, előnyösen 0,01 mg, legfeljebb 10 mg, előnyösen legfeljebb 1 mg. A betegség akut kitörésekor, például szívinfarktus esetén erősebb és főleg gyakoribb adagolásra lehet szükség, például napi 4 egyszeri dózis. Például infarktusos

páciens intenzív osztályon történő kezeléséhez intravénás adagolás esetén napi 100 mg hatóanyag lehet szükséges.

Példa

Általános I. előírás (I) általános képletű heterociklusos acil-guanidin-származékok előállítására heterociklusos karbonsavakból (II, L=OH)

0,01 mol (II) általános képletű karbonsavszármazék (L=OH) 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,78 g (0,011 mol) karbonil-diimidazolt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, utána 2,95 g (0,05 mol) guanidint adagolunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, utána a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson (rotációs bepárlón) eltávolítjuk. Az elegyhez vizet adunk, 2 N sósavval a pH-értéket 6–7-re állítjuk, és a kapott (I) általános képletű acil-guanidint kiszűrjük.

Az így kapott heterociklusos acil-guanidin-származékok vizes vagy metanolos sósavval vagy más, fiziológiailag elviselhető savval végzett kezelés útján a megfelelő sóvá alakíthatók.

Általános II. előírás (I) általános képletű heterociklusos acil-guanidin-származékok előállítására a megfelelő karbonsav-észterekből (II, L=alkoxi- vagy fenoxicsoport)

A (II) általános képletű karbonsav-észter 1 egyenértékét és 5,0 egyenértéknyi guanidint izopropanolban oldunk vagy tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával teljes konverzióig (ellenőrzés vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel) forraljuk (reakcióidő mintegy 2–8 óra). Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk (rotációs bepárlón), a maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk.

A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot alkalmas futtatóeleggyel kovasavgélen kromatografáljuk. A kapott heterociklusos acil-guanidinból az I. előírás szerint készíthetünk hidrokloridot.

Az I. és II. általános előírás szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

1. példa

2-(Benzofuril-karbonil)-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 279–283 °C

2. példa

(6-Klór-2-benzofuril)-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 272–274 °C

3. példa

(7-Metoxi-2-benzofuril)-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 266 °C

4. példa

(7-Bróm-4-hidroxi-3-benzofuril)-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 239 °C

5. példa

(7-Hidroxi-2-benzofuril-karbonil)-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 243–244 °C

6. példa

[5-(Dimetil-amino-metil)-2-benzofuril-karbonil]-guanidin-dihidroklorid
olvadáspont: >250 °C

7. példa

(5,6-Diklór-2-benzofuril-karbonil)-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: >250 °C

8. példa

(7-Amino-2-benzotiazolil-karbonil)-guanidin-dihidroklorid
olvadáspont: >250 °C

9. példa

(2-Amino-6-benzotiazolil-karbonil)-guanidin-dihidroklorid
olvadáspont: >250 °C

10. példa

6-Klór-3-metoxi-(2H)-benzo[b]tien-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 202 °C

11. példa

Benzotriazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 270 °C

12. példa

2-Benzotiazolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 273–275 °C

13. példa

Benzol[b]tien-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 296–298 °C

14. példa

2-Klór-5-metil-benzo[b]tien-2-il-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 221–222 °C

15. példa

5-Nitro-benzo[b]tien-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 285 °C

16. példa

5-Amino-benzo[b]tien-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 250 °C (bomlás)

17. példa

1H-Benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 265 °C

18. példa

1-(2-Klór-benzil)-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 265 °C

5

19. példa

1-(1-hexil)-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 232–234 °C

10

20. példa

1-(2-Klór-benzil)-2-hidroxi-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 283 °C

15

21. példa

2-Metil-tio-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 211 °C

20

22. példa

1-(2-Klór-benzil)-2-(metil-tio)-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 220 °C

25

23. példa

1-(1-Hexil)-2-hidroxi-1H-benzimidazol-5-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 227–229 °C

30

24. példa

6-[N-Metil-N-(2-fenil-etil)-szulfamoil]-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 205 °C

35

25. példa

1-Metil-2-(metil-tio)-1H-benzimidazol-6-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 246 °C

40

26. példa

6-Szulfamoil-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 223 °C

45

27. példa

2-(2-Fenil-etil)-6-(N-pirrolidino-szulfonil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 192 °C (bomlás)

50

28. példa

6-Klór-2-(2-fenil-etil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 262–264 °C

55

29. példa

6-(N-Pirrolidino-szulfonil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 200–202 °C (bomlás)

30. példa

6-(Metil-szulfonil)-2-(2-fenil-etil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 215 °C

31. példa

6-[N-Metil-N-(2-fenil-etil)-szulfamoil]-2-(2-fenil-etil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 130 °C

32. példa

2-(Benzil-tio)-6-(metil-szulfonil)-1H-benzimidazol-4-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 215 °C

33. példa

5-Klór-1-metil-1H-benzimidazol-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 228 °C

34. példa

5,6-Diklór-1-metil-1H-benzimidazol-2-il-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 274 °C (bomlás)

35. példa

3-Indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 270 °C (bomlás)

36. példa

5-Indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid

37. példa

1-Benzil-3-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 256 °C (bomlás)

38. példa

4-Indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 270 °C (bomlás)

39. példa

1-Metil-3-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 250 °C (bomlás)

40. példa

1-(2-N,N-Dimetil-amino-etil)-3-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 250 °C (bomlás)

41. példa

1-Metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 280 °C

42. példa

2-Indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 310–312 °C

43. példa

5-Klór-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 317–320 °C

44. példa

5-Metoxi-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 292 °C

45. példa

5-Klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid 10
olvadáspont: 269 °C

46. példa

1-(3,4-Diklór-benzil)-2-indolil-karbonil-guanidin-
hidroklorid 15
olvadáspont: 195 °C

47. példa

1-(2-N,N-Dimetil-amino-etil)-2-indolil-karbonil-gua-
nidin-hidroklorid 20
olvadáspont: 255 °C (bomlás)

48. példa

1-Benzil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid 25
olvadáspont: 229 °C

49. példa

1-Etil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 200–201 °C 30

50. példa

1-Benzil-5-klór-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid 35
olvadáspont: 198 °C

51. példa

5-Klór-1-(2-N,N-dimetil-amino-etil)-2-indolil-
karbonil-guanidin-dihidroklorid 40

52. példa

5-Klór-1-etil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 255 °C

53. példa

5-Klór-1-propil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid 45
olvadáspont: 255 °C

54. példa

5-Klór-1-butil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid 50
olvadáspont: 222 °C

55. példa

5-Hidroxi-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid 55
olvadáspont: 288 °C

56. példa

3,5-Diklór-1-(2-N,N-dimetil-amino-etil)-2-indolil-
karbonil-guanidin-dihidroklorid
olvadáspont: 246 °C

57. példa

5-Metoxi-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid
olvadáspont: 277 °C

58. példa

3-Klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid
olvadáspont: 216 °C

59. példa

3-Klór-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid
olvadáspont: 222 °C

60. példa

3,5-Diklór-1-(4-pikolil)-2-indolil-karbonil-guanidin-
dihidroklorid
olvadáspont: 220 °C

61. példa

5-Klór-1-(4-pikolil)-2-indolil-karbonil-guanidin-
dihidroklorid
olvadáspont: 287 °C

62. példa

5-Klór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-hid-
roklorid
olvadáspont: 258 °C

63. példa

5,7-Diklór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-
hidroklorid
olvadáspont: 307 °C

64. példa

4,6-Diklór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-
hidroklorid
olvadáspont: 296 °C

65. példa

5-Klór-1-metil-3-fenil-2-indolil-karbonil-guani-
din-hidroklorid
olvadáspont: 288 °C

66. példa

3-Bróm-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hid-
roklorid
olvadáspont: 208–210 °C

67. példa

5-Fluor-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidro-
klorid
olvadáspont: 278 °C

68. példa 3,5-Diklór-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid olvadáspont: 208–210 °C		80. példa 2-Metil-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 279 °C
69. példa 3,5-Diklór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid olvadáspont: 208–210 °C	5	81. példa 1-Metil-2-fenil-imidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 230 °C
70. példa 4,5,6-Triklór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid olvadáspont: 307 °C	10	82. példa 1-Metil-2-(2-tienil)-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 211 °C
71. példa 2-(4-Metoxi-fenil)-benzimidazol-5-il-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 270 °C	15	83. példa 2-Klór-1-fenil-indol-3-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 203–205 °C
72. példa 2-(4-Trifluor-metil-fenil)-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 275 °C	20	84. példa 2-Fenoxi-1-fenil-indol-3-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 202–204 °C
73. példa 2-Fenil-benzimidazol-4-karbonsav-guanidid olvadáspont: 264 °C	25	85. példa 5-Klór-1-etil-benzimidazol-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid olvadáspont: 244 °C
74. példa 2-(4-Fluor-fenil)-1-metil-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 252 °C	30	86. példa 3-Klór-5-fluor-1-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid olvadáspont: 234 °C
75. példa 2-(4-Metil-fenil)-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só Olvadáspont: 285 °C	35	87. példa 5-Metoxi-1-fenil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid olvadáspont: 266 °C
76. példa 2-(4-Hidroxif-fenil)-benzimidazol-4-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 281 °C	40	88. példa 3-Izopropil-5-metoxi-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid olvadáspont: 210 °C
77. példa 2-[4-(4-Klór-fenoxi)-fenil]-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 239 °C	45	89. példa 5-Klór-3-(fenil-tio)-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid olvadáspont: 252 °C
78. példa 2-Benzil-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 210 °C	50	90. példa 3,5-Dimetoxi-1-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 212 °C
79. példa 2-Undecil-benzimidazol-5-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 252 °C	55	91. példa 3-(Izopropoxi)-5-metoxi-1-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só olvadáspont: 248 °C

92. példa

5-Klór-3-(fenil-szulfonil)-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só
olvadáspont: 240 °C

93. példa

5-Klór-1-fenil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só
bomlás: 305 °C-on

94. példa

5-Klór-3-izopropil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só
bomlás: 258–259 °C-on

95. példa

5-Klór-3-metoxi-1-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só
bomlás: 234 °C-on

96. példa

5-Klór-3-izopropil-1-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-metánszulfonsav-só
bomlás: 164–166 °C-on

97. példa

5-(Trifluor-metil)-3-metil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
bomlás: 232–236 °C-on

98. példa

5-(Trifluor-metil)-1,3-dimetil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
bomlás: 219–223 °C-on

99. példa

5-Benzoil-1,3-dimetil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
olvadáspont: 270–273 °C

100. példa

5-Ciklohexil-1,3-dimetil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
olvadáspont: 191–194 °C

101. példa

1,3,5-Trimetil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
olvadáspont: 210–212 °C

102. példa

1,3,4,6-Tetrametil-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
bomlás: 164–171 °C-on

103. példa

5-(Metil-szulfonil)-2-indolil-karbonsav-guanidid-hidroklorid
olvadáspont: 298–305 °C

104. példa

1-Metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid
a) Indolin-2-karbonsavat dimetil-formamidban 2 egyenérték kálium-karbonáttal és metil-joddal N-metil-indolin-2-karbonsav-metil-észterre alakítunk. Színtelen olaj, MS (ES): 192 (M+1).

b) Az a) szerint kapott észtert 5 egyenérték guanidinnel tetrahydrofuranban visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízben felvesszük, és etil-acetáttal háromszorosan extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, és a kapott cím szerinti terméket metanolos sósav adagolásával hidroklorid alakjában kicsapjuk. Olvadáspont: 162–170 °C.

105. példa

1-Metil-(S)-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid

Analóg módon állítjuk elő az (S)-indolin-2-karbonsavból a cím szerinti terméket.

Olvadáspont: 162 °C.

106. példa

5-Fluor-1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid

a) 5-Fluor-indol-2-karbonsav-metil-észtert egy, az irodalomból ismert módszer segítségével [Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak; Tetrahedron Letters 27 (1986) 2409–2410] metanolban magnéziummal 5-fluor-indolin-2-karbonsav-metil-észterre alakítunk. Színtelen olaj, MS (ES): 196 (M+1).

b) Az a) szerint kapott indolin-2-karbonsav-észtert dimetil-formamidban, kálium-karbonát jelenlétében metil-joddal N-metilezzük. A szokásos feldolgozás után N-metil-5-fluor-indolin-2-karbonsav-metil-észtert kapunk színtelen olaj alakjában, MS (ES): 196 (M+1).

c) A b) szerinti terméket 5 egyenérték guanidinnel együtt tetrahydrofuranban visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vizet adunk, és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, és a cím szerinti terméket metanolos sav adagolásával hidrokloridként kicsapjuk. Vöröses szilárd anyag, olvadáspont: 135–150 °C.

107. példa

5-Metoxi-1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid

Analóg módon állítjuk elő a cím szerinti terméket. Vöröses szilárd anyag, olvadáspont: 169–174 °C.

Az indol-2-karbonsav-származékoknak a megfelelő indolinsav-származékokká történő, 104–107. példák szerinti átalakítása szintén az összes egyéb indol-karbonsavra átvihető.

108. példa

1-Metil-indol-2-karbonsav-guanidid

1,5 g 1-metil-indol-2-karbonsav-guanidid-hidrokloridot 30 ml vízben vizes nátrium-hidrogén-kar-

bonát-oldattal kezelünk. Színtelen kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti terméket. Olvadáspont: 95–100 °C.

Kiindulási anyagok előállítása

A. 3-Jód-indol-2-karbonsav-származékok

Előállításuk úgy történhet, hogy 0,02 mol indol-2-karbonsav-észter oldatához vagy szuszpenziójához szobahőmérsékleten 0,02 mol jód-monoklorid jégeccel készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 40 °C-on 30 percen át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízben felvesszük és a terméket kiszűrjük.

5-Klór-3-jód-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 190–194 °C;

3-Jód-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 127–131 °C;

5-Benzil-oxi-3-jód-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 122–124 °C;

5-Fluor-3-jód-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 154–158 °C.

B. 3-Bróm-indol-2-karbonsav-származékok

Előállításuk úgy történhet, hogy 0,05 mol indol-2-karbonsav-észter oldatához vagy szuszpenziójához szobahőmérsékleten 0,05 mol bróm jégeccel készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 40 °C-on 15 percen át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, a kristályos, szilárd anyagot kiszűrjük, átkristályosítással tisztítjuk.

B1. példa

3-Bróm-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 143–144 °C

B2. példa

3-Bróm-5-klór-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 184–186 °C.

C. 3-Klór-indol-2-karbonsav-származékok

Előállításuk úgy történhet, hogy 0,05 mol indol-2-karbonsav-észter oldatához vagy szuszpenziójához szobahőmérsékleten 0,05 mol klór-szukcinimid jégeccel készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 40 °C-on 15 percen át, utána szobahőmérsékleten még egy ideig keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és a pH-értéket telített vizes NaHCO₃-oldattal 8-ra állítjuk. A kristályos, szilárd anyagot kiszűrjük, átkristályosítással tisztítjuk.

C1. példa

3,5-Diklór-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 163–165 °C

C2. példa

3-Klór-5-fluor-indol-2-karbonsav-etil-észter, színtelen kristályok, olvadáspont: 138–141 °C

C3-példa

3-Bróm-5-klór-indol-2-karbonsav-etil-észter, kristályos, szilárd anyag, olvadáspont: 178–182 °C

D. 2-Indol-karbonil-származékok 1-alkilezése

A cím szerinti művelet például úgy végezhető el, hogy 0,05 mol indol-2-karbonsav-észter, 0,06 mol alkilezőszer és 0,015 mol finomra porított vízmentes kálium-karbonát 10–50 ml acetonnal készített elegyét körülbelül 5–8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben a reakciót vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk.

D1. példa

3-Jód-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: sárga olaj

D2. példa

5-Klór-3-jód-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos anyag, olvadáspont: 88–93 °C-on

D3. példa

3-Jód-1-(2-dimetil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: 2-dimetil-amino-etil-klorid-hidroklorid

Tulajdonságok: világossárga olaj

D4. példa

3-Jód-1-(3,4-diklór-benzil)-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: 3,4-diklór-benzil-klorid

Tulajdonságok: világossárga olaj

D5. példa

5-Klór-1-etil-3-jód-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: etil-bromid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag, olvadáspont: 56–59 °C

D6. példa

5-Klór-3-jód-1-propil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: propil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag, olvadáspont: 77–84 °C

D7. példa

1-Butil-5-klór-3-jód-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: butil-jodid

Tulajdonságok: világossárga olaj

D8. példa

5-Klór-3-jód-1-izopropil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: izopropil-jodid

Tulajdonságai: színtelen, kristályos, szilárd anyag, olvadáspont: 162–166 °C

D9. példa

5-(Benzil-oxi)-3-jód-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
90–105 °C körüli elmosódó olvadáspont

D10. példa

5-Fluor-3-jód-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
76–79 °C körüli elmosódó olvadáspont

D11. példa

3,5-Diklór-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
54–56 °C körüli elmosódó olvadáspont

D12. példa

3,5-Diklór-1-(2-dimetil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-etil-észter

Alkilezőszer: 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidroklorid

Tulajdonságok: olaj

D13. példa

3,5-Diklór-1-(4-pikolil)-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: 4-pikolil-klorid-hidroklorid

Tulajdonságok: olvadáspont: 100–103 °C

D14. példa

5-Klór-3-jód-1-(4-pikolil)-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: 4-pikolil-klorid-hidroklorid

Tulajdonságok: olvadáspont: 88 °C

D16. példa

2-Acetil-5-klór-1-metil-3-fenil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: 89–91 °C

D17. példa

2-Acetil-5,7-diklór-1,3-dimetil-indol

Tulajdonságok: olvadáspont: 105–108 °C

D18. példa

2-Acetil-4,6-diklór-1,3-dimetil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: olvadáspont: 115–118 °C

D19. példa

2-Acetil-4,5,6-triklór-1,3-dimetil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: olvadáspont: 129 °C

D20. példa

5-Fluor-3-klór-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
elmosódó olvadáspont: 65–69 °C

D21. példa

5-Klór-3-fenil-szulfonil-1-metil-indol-2-karbonsav-
metil-észter

5-Klór-3-fenil-szulfonil-indol-2-karbonsav metilezé-
se útján

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 192–196 °C

D22. példa

3-Bróm-5-klór-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 60–63 °C

D23₁. példa

2-Acetil-5-izopropil-1,3-dimetil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 74–77 °C

D23₂. példa

2-Acetil-5-benzoil-1,3-dimetil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 113 °C

D24. példa

2-Acetil-5-benzoil-1,3,5-trimetil-indol

Alkilezőszer: metil-jodid

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 175 °C

30 E. 1-Alkil-karbonsav-származékok előállítás deha-
logénező hidrogénezés útján

0,005 mol 3-halogén-indol-2-karbonsav-észter me-
tanolos oldatát 300 mg palládium csontszén (10%-os)
jelenlétében, szobahőmérsékleten, rázás közben az el-
méleti hidrogénfelvételig hidrogénezzük. Az oldószert
ledesztilláljuk, és a maradékhoz vizet adunk.

E1. példa

5-Klór-1-metil-jodid-2-karbonsav-metil-észter

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 68–72 °C

E2. példa

1-[2-(Dimetil-amino)-etil]-2-karbonsav-etil-észter

Tulajdonságok: világossárga olaj

E3. példa

1-(3,4-Diklór-benzil)-2-karbonsav-etil-észter

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 88–92 °C

E4. példa

5-Klór-1-etil-indol-2-karbonsav-etil-észter

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 53–56 °C

E5. példa

1-Izopropil-5-klór-indol-2-karbonsav-etil-észter

Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 151–155 °C

E6. példa
5-Klór-1-propil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 49–54 °C

E7. példa
1-Butil-5-klór-indol-2-karbonsav-etil-észter
Tulajdonságok: olaj

E8. példa
5-(Benzil-oxi)-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 120–127 °C

E9. példa
5-Fluor-1-metil-indol-2-karbonsav-etil-észter
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 68–69 °C

E10. példa
5-Klór-1-(4-pikolil)-indol-2-karbonsav-etil-észter
Tulajdonságok: olvadáspont: 76–78 °C
F. Indol-2-karbonsav-észterek hidrolízise
A cím szerinti reakció például úgy végezhető el,
hogy az indol-2-karbonsav-észtert víz és metanol ele-
gyében körülbelül 3 mol NaOH adagolása mellett az
anyagok teljes oldódásáig melegítjük. Utána a pH-
értéket 2 N sósavval 1-re állítjuk, és a terméket extra-
háljuk vagy kristályosítjuk.

F1. példa
5-Klór-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: bomlás 235–239 °C-on

F2. példa
1-[2-(Dimetil-amino)-etil]-indol-2-karbonsav
Kevés vízből kristályosítjuk pH 4–5 mellett belső
sóként.
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 214–216 °C

F3. példa
1-(3,4-Diklór-benzil)-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 152–155 °C

F4. példa
5-Klór-1-etil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 194–200 °C

F5. példa
5-Klór-1-propil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 152–154 °C

F6. példa
1-Butil-5-klór-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 175 °C

F7. példa
5-(Benzil-oxi)-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 218–222 °C

F8. példa
5-Fluor-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 227 °C

F9. példa
3,5-Diklór-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 235–240 °C

F10. példa
3,5-Diklór-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 250–252 °C

F11. példa
3,5-Diklór-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-indol-2-kar-
bonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 243–246 °C

F12. példa
5-Metoxi-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 211–214 °C

F13. példa
3,5-Diklór-1-(pikolil)-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 228–232 °C

F14. példa
5-Klór-1-(4-pikolil)-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: olvadáspont: 288–290 °C

F15. példa
3-Klór-5-fluor-1-metil-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 222–225 °C

F16. példa
3-Izopropil-5-metoxi-indol-2-karbonsav
Kristályos, szilárd anyag, olvadáspont: 156–158 °C

F17. példa
5-Klór-3-(fenil-szulfonil)-1-metil-indol-2-karbon-
sav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 238–241 °C

F18. példa
3-Jód-indol-2-karbonsav
Tulajdonságok: színtelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 177–179 °C

F19. példa

3-Jód-1-metil-indol-2-karbonsav

Tulajdonságok: szintelen, kristályos, szilárd anyag,
olvadáspont: 177–179 °C (bomlás)

G. Alkándion-monofenil-hidrazonok előállítása

Általános szintézis-előírás

0,127 mol NaOH 20 ml vízzel készített oldatát keverés közben 0,103 mol β -karbonsav-észter 25 ml etanolal készített oldatához adjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. 200 ml víz adagolása után az elegyet szobahőmérsékleten még 4 órán át keverjük, majd körülbelül 50–100 ml dietil-éterrel extraháljuk.

Az így kapott vizes fázisba kisebb adagokban jéghideg diazóniumsó-oldatot öntünk, amely az alábbiak szerint készül.

0,1 mol anilinkomponens 150 ml 18%-os sósavval készített elegyét melegítjük. Ennek során többnyire sűrű kristálysuszpenzió keletkezik. Ehhez lehűlés után 0,1 mol nátrium-nitrit oldatát a folyadék felülete alatt olyan ütemben csepegtetjük az elegyhez, hogy a hőmérséklet 0–5 °C között maradjon. Az adagolás után az elegyet még 10 percen át keverjük. Az így kapott, többnyire átlátszó diazóniumsó-oldatot kisebb adagokban a β -ketokarbonsav-észter lúgos oldatához öntjük. Körülbelül 300 ml víz adagolása után nátrium-acetáttal a pH-értéket 5-re állítjuk, a kristályos csapadékot kiszűrjük, illetve olajos termék esetén etil-acetáttal extraháljuk.

*G1. példa*Anilin: 4-klór-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-klór-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 153–157 °C

*G2. példa*Anilin: 4-klór-anilin, β -ketoészter: 2-benzil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 1-fenil-bután-2,3-dion-3-N-(4-klór-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 98–104 °C

*G3. példa*Anilin: 3,5-diklór-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(3,5-diklór-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 175 °C

*G4. példa*Anilin: 2,4-diklór-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(2,4-diklór-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 48–53 °C

*G5. példa*Anilin: 2,3,4-triklór-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentadion-3-N-(2,3,4-triklór-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 214–218 °C

*G6. példa*Anilin: 4-izopropil-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-izopropil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 214–218 °C

*G7. példa*Anilin: 4-amino-benzofenon, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-benzoil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 114–118 °C

*G8. példa*Anilin: p-toluidin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-metil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 136 °C (bomlás)

*G9. példa*Anilin: 3,5-dimetil-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(3,5-dimetil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 122 °C (bomlás)

*G10. példa*Anilin: 4-trifluor-metil-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-trifluor-metil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 120 °C

*G11. példa*Anilin: 3,5-bisz-trifluor-anilin, β -ketoészter: 2-etil-acetecetsav-etil-észter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(3,5-bisz-trifluor-metil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: elhúzódik 110 °C-tól 160 °C-ig

*G12. példa*Anilin: 4-ciklohexil-anilin, β -ketoészter

Végtermék: 2,3-pentándion-3-N-(4-ciklohexil-fenil)-hidrazon, olvadáspont: 107 °C

H. 2-Azetil-indol-származékok előállítása fenil-hidrazonok (G) savas körülmények között végzett gyűrűzárása útján /Rajur és munkatársai módosított szintézise [Synthetic Commun. (1992) 22: 421–428].

Általános szintézis-előírás

0,02 mol fenil-hidrazon (G) 70 ml trifluor-ecetsavval készített oldatához néhány csepp trifluor-metánszulfonsavat adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 5–10 órán át forraljuk, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a többnyire sötét maradékhoz vizet adunk, és a kristályos csapadékot leszűrjük.

H1. példa

2-Acetil-5-klór-3-metil-indol, olvadáspont: 172–176 °C

H2. példa

2-Acetil-5-klór-3-fenil-indol, olvadáspont: 124 °C

- H3. példa*
2-Acetil-4,6-diklór-3-metil-indol, olvadáspont:
187 °C (kevés etanolból)
- H4. példa*
2-Acetil-5,7-diklór-3-metil-indol, olvadáspont:
165–168 °C
- H5. példa*
2-Acetil-4,5,6-triklór-3-metil-indol, olvadáspont elhú-
zódik 188–202 °C-ig
- H6. példa*
2-Acetil-5-izopropil-3-metil-indol, olvadáspont:
174–177 °C
- H7. példa*
2-Acetil-5-benzoil-3-metil-indol, olvadáspont:
158–164 °C
- H8. példa*
2-Acetil-3,5-dimetil-indol
Elkülönítés nélkül 1-es helyzetben metilezünk.
- H9. példa*
2-Acetil-3,4,6-trimetil-indol, olvadáspont: 156 °C-tól
- H10. példa*
2-Acetil-5-trifluor-metil-3-metil-indol, olvadáspont:
246 °C-tól
- H11. példa*
2-Acetil-5-ciklohexil-3-metil-indol, olvadáspont:
209–212 °C-tól
- H12. példa*
2-Acetil-5-trifluor-metil-3-metil-indol, olvadáspont:
314 °C-tól
- I. Indol-2-karbonsavak előállítása 2-acetil-indol-szár-
mazékokból
Általános szintézis-előírás
12,5 g (0,314 mol) nátrium-hidroxid 120 ml vízzel
készített oldatához 0–5 °C-on lassan 12,5 g (0,079 mol)
brómot csepegtetünk, majd 100 ml 14 °C-os dioxánt
adagolunk. Az így kapott oldatot lassan 0,0242 mol 2-
acetil-indol hűtött oldatához csepegtetjük, ügyelve
arra, hogy a reakció-hőmérséklet 10 és 15 °C között ma-
radjon.
A reakcióelegyet 15–20 °C-on 4 órán át keverjük,
utána 0,033 mol nátrium-szulfid 40 ml vízzel készített
oldatát adjuk hozzá, és az elegyet visszafolyató hű-
tő alatt 30 percen át forraljuk, és miután körülbelül
60 °C-ra lehűlt, 30–40 ml tömény sósavat adunk hoz-
zá. Jeges fürdőben végzett hűtés után a kristályokat le-
szívjuk.
- I/1. példa*
5-Klór-1,3-dimetil-indol-2-karbonsav, olvadás-
pont: 244–247 °C
- I/2. példa*
5,7-Diklór-1,3-dimetil-indol-2-karbonsav, olvadás-
pont: 228–232 °C
- I/3. példa*
4,6-Diklór-1,3-dimetil-indol-2-karbonsav, olvadás-
pont: 212 °C
- I/4. példa*
4-Klór-1-metil-3-fenil-indol-2-karbonsav, olvadás-
pont: 218–220 °C
- I/5. példa*
4,5,6-Triklór-1,3-dimetil-indol-2-karbonsav, olvadás-
pont: 232–237 °C (bomlás)
- I/6. példa*
5-Benzoil-1-metil-1,3-dimetil-indol-2-karbonsav, ol-
vadáspont: 238–240 °C
Egyéb kiindulási anyagok
Egyéb kiindulási anyagok (1)
3-Isopropil-5-metoxi-indol-2-karbonsav-etil-észter
0,01 mol 4-metoxi-fenil-hidrazin-hidrokloridot 4-
metil-2-ketovaleriansav-etil-észterrel reagáltatunk for-
ró, vízmentes etanolban (18 órás forralás). Az oldószert
elpárolgatjuk, a maradékhoz vizet adunk, az elegyet
etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vizes NaCl-
oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert ledesztillál-
juk. Átkristályosítás n-heptánból. Színtelen kristályok,
olvadáspont: 83–90 °C.
Egyéb kiindulási anyagok (2) (indol Ullmann-ari-
lezése)
0,015 mol indol-2-karbonsav, 50 ml vízmentes dime-
til-formamid, 0,0165 mol bróm-benzol, 0,5 g Cu(II)-
oxid és 0,032 mol KOH elegyét argonléggör alatt, keve-
rés közben visszafolyató hűtő alatt 5 órán át forraljuk.
A sötét szuszpenziót jeges vízre öntjük, 30 percen át ke-
verjük, derítórétegen vagy aktív szén rétegen keresztül
szűrjük, és a szűrletet szintén aktív szénnel kezeljük.
Szűrés után a szűrletet tömény sósavval pH 1–2-re sava-
nyítjuk, mire a kívánt sav kicsapódik. A csapadékot ki-
szűrjük, vízzel többszörösen mossuk, majd szárítjuk.
Egyéb kiindulási anyagok (2a)
5-Metoxi-1-fenil-indol-2-karbonsav, színtelen kristá-
lyok, olvadáspont: 194–197 °C
Farmakológiai adatok
Házinyúl-eritrociták Na⁺/H⁺ cseréjének gátlása
Fehér új-zélandi házinyulakat (Ivanovák) 2% kolesz-
terint tartalmazó szabványdiétával etettünk 6 héten át, a
Na⁺/H⁺ csere aktiválása céljából, és az e cseremecha-
nizmus révén az eritrocitákba került Na⁺-mennyiséget
(influx) lángfotométerrel mérjük. A vért a fülartériából
vettük ki, 25 NE kálium-heparinnal megakadályoztuk
az alvadáshoz. Mindegyik mintának egy részét centrifugál-
tuk, a párhuzamos hematokritmeghatározás céljából.
Az eritrociták kiindulási Na⁺-tartalmának meghatározá-
sához 100 µl-es felülúszót alkalmaztunk.
Az amiloridre érzékeny Na-mennyiség meghatáro-
zására 100 µl vérmintát 5 ml hiperozmoláris só-cukor

közeggel (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 szacharóz, 0,1 ouabain, 20 trisz-hidroxi-metil-amino-metán) 7,4 pH mellett 37 °C-on inkubáltunk. Utána az eritrocitákat háromszor jéghideg MgCl₂-ouabain oldattal mostuk (mmol/l: 112 MgCl₂, 0,1 ouabain) és 2,0 ml vízben hemolizáltuk. A sejtek Na-tartalmát lángfotometriásan mértük.

A Na⁺ netto influxa: a kiindulási Na-érték és az eritrociták inkubálása után mért Na-tartalom közötti különbség. A nátriuminfluxnak az amiloriddal kivédhető része úgy számítható ki, hogy az amiloriddal (3 × 10⁻⁴ mol/l) inkubált eritrociták Na-tartalmát kivonjuk az amilorid nélkül inkubált eritrociták Na-tartalmából. Azonos módon a találmány szerinti vegyületek esetén is eljárnunk.

A Na⁺/H⁺ csere gátlása

Példa	IC ₅₀ , mol/l
52.	4 × 10 ⁻⁸
53.	5 × 10 ⁻⁸
54.	2 × 10 ⁻⁷
61.	3 × 10 ⁻⁷
69.	5 × 10 ⁻⁸
86.	3 × 10 ⁻⁸
104.	2 × 10 ⁻⁷
106.	5 × 10 ⁻⁸

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű, benzokondenzált, 5 tagú heterociklusos vegyületek, mely képletben

X jelentése nitrogénatom vagy =CR(6) általános képletű csoport, ahol

R(6) jelentése -CO(N=C(NH₂))₂ képletű csoport, hidrogén-, klór- vagy brómatom, 1-7 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkoxi-, fenil-, fenil-tio- vagy fenil-szulfonil-csoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy =NR(7) általános képletű csoport, ahol R(7) jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy R(8)-C_nH_{2n}- általános képletű csoport, ahol

R(8) jelentése szubsztituálatlan vagy halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy piridilcsoport, és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

A és B együttesen kémiai kötést alkot vagy mind a kettő hidrogénatomot jelent, ha egyidejűleg X jelentése =CR(6) általános képletű csoport és Y jelentése =NR(7) általános képletű csoport;

R(1) jelentése -CO-N=C(NH₂)₂ képletű csoport, hidrogén- vagy klóratom, 1-12 szénatomos alkil-, amino-, hidroxi- vagy tienilcsoport, vagy R(8)'-C_nH_{2n}-Z általános képletű csoport, ahol R(8)' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénato-

mos alkoxi-, hidroxi- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy kémiai kötés és

n értéke 0, 1, 2, 3 és 4;

R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituensek közül egynek a jelentése -CO-N=C(NH₂)₂ képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy R(1) jelentése -CO-N=C(NH₂)₂ képletű csoporttól eltérő, a fennmaradó szubsztituensek jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy legfeljebb kettőjüknek a jelentése nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoport; vagy legfeljebb egynek a jelentése R(8)''-C_nH_{2n}-Z- általános képletű csoport, amelyben

R(8)'' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-N-[fenil-(1-4 szénatomos alkil)-amino]- vagy pirrolidinilcsoport,

20 Z jelentése oxigén- vagy nitrogénatom, karbonil- vagy szulfonilcsoport, és

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek az alábbi csoportból kerülnek kiválasztásra:

25 5-klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid, 5-klór-1-etil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid, 3-klór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,

30 3,5-diklór-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,

5-fluor-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,

3-klór-5-fluor-1-metil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,

35 4,6-diklór-1,3-dimetil-2-indolil-karbonil-guanidin-hidroklorid,

2-fenoxi-1-(fenil-indol)-3-karbonsav-guanidid-metán-szulfonsav-só,

40 2-klór-1-(fenil-indol)-3-karbonsav-guanidid-metán-szulfonsav-só,

1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid,

5-fluor-1-metil-indolin-2-karbonsav-guanidid-hidroklorid.

45 3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a (II) általános képletben az R(1)'-R(5)' szubsztituensek közül egynek a jelentése -CO-L általános képletű csoport, ahol L nukleofil reakcióval

50 könnyen helyettesíthető kilépőcsoportot jelent, míg a többi R(1)'-R(5)' szubsztituens jelentése az 1. igénypontban az R(1)-R(5) szubsztituensekre megadott jelentéssel azonos, továbbá A, B, X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott - guanidinnel reagáltatunk, majd adott esetben a kapott vegyületet fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

55 4. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek valamelyikének hatásos mennyiségét tartalmazza, a gyógyászatban elfogadható segédanyagokkal együtt.

