

1668/95

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

35870

73632

KONDENZÁLT BENZO-SZÁRMAZÉKOK és az általános képletű kondenzált benzo-származékok

H. LUNDBECK A/S, Koppenhága,

DK

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 09. (1483/92) DK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK93/00414

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/13659

K I V O N A T

A találmány az új (I) általános képletű kondenzált benzo-származékokra vonatkozik, amely vegyületek 5-HT_{1A} receptor ligandumok és a központi idegrendszer rendellenességeinek kezelésére alkalmasak. A találmány továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az (I) általános képletben A jelentése 2-6-tagú spacer szénhidrogén-csoport; B jelentése poláris kétértékű csoport, éspedig -SO-, -SO₂- vagy (II) általános képletű csoport; U jelentése szén- vagy nitrogénatom vagy metincsoport; X jelentése kétértékű, 3-4-tagú, adott esetben egy vagy több heteroatomot tartalmazó lánc; R¹ jelentése alifás szénhidrogén-csoport, aralkilcsoport vagy difenil-alkilcsoport; R² és R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy együtt etilén- vagy propilénhidat alkotnak; R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése hidrogénatom vagy szubsztituensek; végül R⁷ és R⁸ hidrogénatomot vagy szubsztituenseket - beleértve -COOR⁹ és -CONR¹⁰R¹¹ csoportokat - jelentenek.

Teljesítő képlet (I) és (II)

Beszűrés

1668/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8870

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

A

KONDENZÁLT BENZO-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ
GYÖGYBERLESEK NEVEI

H. LUNDBECK A/S, Koppenhága,

DK

Feltalálók:

MOLTZEN, Ejner, K., Frederiksberg,

PERREGAARD, Jens, Kristian, Jaegerspris,

PEDERSEN, Henrik, Broenhøj,

DK

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 09. (1483/92) DK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK93/00414

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/13659

A találmány olyan új, kondenzált benzo-származékokra vonatkozik, amelyek hatásosan kötődnek az 5-HT_{1A}-receptorokhoz és központi szerotongergikus 5-HT_{1A} aktivitásúak. Ezek a kondenzált benzo-származékok ezért felhasználhatók bizonyos pszichikai és neurológiai rendellenességek kezelésében.

A találmány szerinti vegyületekhez szerkezetileg közel álló vegyületek a szakirodalomból ismertek.

Így például a 138 280 és 185 429 számú európai szabadalmi leírásokban piperazinil-származékok olyan, rendkívül széles csoportját ismertetik, amelyek a 4-helyzetben biciklusos heterogyűrűs arilcsoportot, míg az 1-helyzetben heteroaril-, aril- vagy alkilcsoporttal szubsztituált karbamoil-etil- vagy karbamoil-propilcsoportot tartalmaznak. Az említett vegyületek a leírások szerint vérnyomáscsökkentő hatásúak központi idegrendszeri mechanizmuson át. A 372 657 számú európai szabadalmi leírásban hasonló származékokat ismertetnek, amelyek csak abban különböznek a korábban említett vegyületektől, hogy a biciklusos heteroaril-csoporton kissé eltérő szubsztituenseket hordoznak. Ezek az utóbb említett vegyületek a leírás szerint anxiolitikus, azaz szorongásoldó hatásúak állatkísérletekben, a vérnyomásra bármiféle hatás kifejtése nélkül. A 138 280 számú európai szabadalmi leírásba tartozó vegyületek közül az egyik, azaz a 4-fluor-N-[2-(4-(2-hidroximetil-1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin-1-il)-etil]-benzamid - amely fle-sinoxan néven ismeretes - a Schipper és munkatársai által a Human Psychopharm., 6, 53 (1991) szakirodalmi helyen ismer-

tetettek szerint nagy hatékonyságú 5-HT_{1A} agonista antidepresszáns és szorongásoldó hatásokkal.

A 364 327 számú európai szabadalmi leírásban 5-HT_{1A} és 5-HT₂ receptorok vonatkozásában hatékony 4-[2-(4-(naftil- vagy izokinolil)-piperazin-1-il)-etil]-2-kinolon-származékokat ismertetnek. A leírás szerint ezek a vegyületek *in vivo* agonista, részleges agonista vagy antagonisták. A 343 050 számú európai szabadalmi leírásban 5-HT_{1A} és 5-HT₂ receptor aktivitású 6-fenil-3-[(4-(naftil- vagy izokinolil)-piperazin-1-il)-alkil(2-4)]-1H,3H-pirimidin-2,4-dion-származékokat ismertetnek. Az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában a leírás szerint ezek a vegyületek is *in vivo* agonisták, részleges agonisták vagy antagonisták.

A WO 92/03426 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan piperazin-származékokat ismertetnek, amelyek a 4-helyzetben naftil- vagy kinolilcsoportot, míg az 1-helyzetben N-aril-szubsztituált karbamoil-alkilcsoportot vagy N-aril-szubsztituált ureido-alkilcsoportot tartalmaznak. A leírás szerint ezek a vegyületek különböző receptorok, beleértve az 5-HT₂, 5-HT_{1A}, alfa- és dopamin-receptorok vonatkozásában affinitást mutatnak.

A 466 585 számú európai szabadalmi leírásban olyan 1-(benzamido-alkil)-4-(naftil- vagy kinolil)-piperidin-származékokat vagy -tetrahidropiridin-származékokat ismertetnek, amelyek 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában affinitást mutatnak és így állatoknál magas vérnyomás csökkentésére hatékonyan alkalmazhatók.

Végül a 490 772 számú európai közrebocsátási iratból

olyan 1,4-diszubsztituált piperazin-származékok váltak ismertté, amelyet a leírás szerint 5-HT_{1A} antagonisták aktivitásúak. Ezek a származékok a 4-helyzetben 5-benzodioxanil- vagy 7-izobenzofuranilcsoportot, míg az 1-helyzetben biciklusos karbociklusos gyűrűs csoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportot hordoznak.

Jól ismert és elfogadott farmakológiai elvek alapján a centrális szerotonergikus 5-HT_{1A} aktivitású vegyületek teljes agonisták, részleges agonisták és antagonisták alkotta csoportokba sorolhatók.

Az ismert 5-HT_{1A} részleges agonistákkal, például a buspirone-nal - 8-[4-[4-(2-pirimidil)-1-piperazinil]-butil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-7,9-dion -, ipsapirone-nal - 4,4-dimetil-1-[4-[4-(2-pirimidil)-1-piperazinil]-butil]-2,6-piperidin-dion - és gepirone-nal - 2-[4-[4-(2-pirimidil)-1-piperazinil]-butil]-1,2-benzotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid - végzett klinikai tanulmányok azt mutatják, hogy az 5-HT_{1A} részleges agonisták felhasználhatók különböző szorongásos típusú rendellenességek, így például általános szorongásos állapot, pánik-állapot és úgynevezett obszesszív kompulzív rendellenességek kezelésére, miként ezt Glitz, D.A. és Pohl, R., a *Drugs*, 41, 11 (1991) szakirodalmi helyen ismertetik. Preklinikai vizsgálatok azt is jelzik, hogy a teljes agonisták is felhasználhatók az előzőekben említett szorongásos állapotok kezelésére, miként ezt Schipper ismerteti a *Human Psychopharm.*, 6, 53 (1991) szakirodalmi helyen.

Ismeretes mind klinikai, mind preklinikai bizonyíték

arra vonatkozóan, hogy az 5-HT_{1A} részleges agonisták jótékony hatást fejtenek ki depresszió kezelésében, valamint az indulatok ellenőrzésével kapcsolatos rendellenességek és alkohollal való visszaélés esetében. Ilyen vonatkozásban utalunk a van Hest által a Psychopharm., 107, 474 (1992); Schipper és munkatársai által a Human Psychopharm., 6, 53 (1991); Cervo és munkatársai által az Eur. J. Pharm., 158, 53 (1988); valamint a Glitz, D.A. és Pohl, R. által a Drugs, 41, 11 (1991) szakirodalmi helyen ismertetettetekre.

Az 5-HT_{1A} agonisták és részleges agonisták gátolják hím egereknél az elzárással kiváltott agressziót, ami arra utal, hogy ezek a vegyületek felhasználhatók agresszió kezelésére. Ilyen vonatkozásban utalunk a Sanchéz és munkatársai által a Psychopharmacology, 110, 53-59 (1993) szakirodalmi helyen ismertetettetekre.

Továbbá az utóbbi időben végzett vizsgálatok azt is jelzik, hogy az 5-HT_{1A} receptorok fontosak a haloperidollal kiváltott katalepszia szerotonergikus módosításában [Hicks: Life Science, 47 1609 (1990)], ami arra utal, hogy az 5-HT_{1A} agonisták felhasználhatók hagyományos antipszichotikus ágensek, így például a haloperidol által okozott mellékhatások kezelésére.

Az 5-HT_{1A} agonisták neuroprotektív tulajdonságúak rágcsálókon vizsgálva fokális és globális cerebrális ischémia esetében, így felhasználhatók ischémiás megbetegedések kezelésére, miként ezt Prehn ismerteti az Eur. J. Pharm., 203, 213 (1991) szakirodalmi helyen.

Bowen és munkatársai a Trends Neur. Sci., 15, 84

(1992) szakirodalmi helyen olyan farmakológiai tanulmányokat ismertetnek, amelyek szerint az 5-HT_{1A} antagonisták felhasználhatók időskori elmebaj kezelésére.

Mind állatmodelleken, mind klinikai kísérletekben megállapították, hogy az 5-HT_{1A} agonisták magas vérnyomást csökkentő hatást fejtenek ki központi idegrendszeri mechanizmuson át [Saxena és Villalón: Trends Pharm. Sci., 11, 95 (1990); valamint Gillis és munkatársai: J. Pharm. Exp. Ther., 248, 851 (1989)]. Az 5-HT_{1A} ligandumok ezért hasznosak lehetnek kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésében.

Így tehát az 5-HT_{1A} receptorokra ható vegyületek - mind az agonisták, mind az antagonisták - feltételezhetően a korábbiakban említett betegségek terápiájában használatosak és éppen ezért előállításuk kifejezetten kívánatos.

Felismertük, hogy a következőkben ismertetésre kerülő kondenzált benzo-származékok nagy affinitással kötődnek az 5-HT_{1A} receptorokhoz. Felismertük továbbá, hogy ezek a vegyületek széles tartományban szelektíven hatnak az 5-HT_{1A} receptorokra a dopamin D₂ receptorok és az alfa₁ adrenocceptorok vonatkozásában kifejtett hatásukkal összehasonlításban, továbbá hatékonysági skálájuk is széles.

A találmány tehát új kondenzált benzo-származékokra vonatkozik, amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben

A jelentése 2-6-tagú úgynevezett "spacer"-csoport, mégpedig egyenes vagy elágazó láncú alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport, vagy pedig 3-7-tagú cikloalki-

- lénecsport, mimellett a spacer-csoport adott esetben aril- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített lehet;
- B** jelentése poláris kétértékű csoport, és pedig $-SO-$, $-SO_2-$ vagy (II) általános képletű csoportból megválasztott csoport, és az utóbbi képletben W jelentése oxigén- vagy kénatom és Z jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport (n értéke 2 vagy 3), $-CH=CH-$ képletű csoport, $-COCH_2-$ képletű csoport, $-CSCH_2-$ képletű csoport vagy halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1,2-fenilénecsport;
- U** jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;
- a** szaggatott vonal egy adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal, és ha ez a kémiai kötés jelen van, akkor U szénatomot jelent;
- X** jelentése (IX)-(LXII) képletű, kétértékű, 3-4-tagú csoportok valamelyike, és ezekben a képletekben a pontozott vonal adott esetben jelenlévő kettőskötésre utal, miáltal a benzolgyűrűvel karbociklusos vagy heterociklusos kondenzált gyűrűt képez;
- R¹** jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, aril-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-alkil-, cikloalkil-alkenil-, cikloalkil-alkinil-, cikloalkenil-alkenil-, cikloalkenil-alkinil-, aril-alkil- vagy difenil-alkilcsoport, mimellett bármelyik alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy kettő hidroxilcsoporttal, azzal a megkötéssel, hogy ha Z jelentése 1,2-fenilénecsport és U jelentése nitrogénatom, akkor R¹ jelentése aril- vagy szubsztituált

arilcsoport;

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, vagy együtt etilén- vagy propilén-hidat alkotnak;

R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, rövid szénláncú alkil-tio-, rövid szénláncú alkil-amino-, rövid szénláncú dialkil-amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil- vagy trifluor-metil-tiocsoportot jelent;

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy trifluor-metil-, rövid szénláncú alkil-, egy vagy több hidroxilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkil-, aril-, ciano-, $-COOR^9$ vagy $-CONR^{10}R^{11}$ csoportot jelent, mimellett R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; továbbá bármely jelenlévő arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, rövid szénláncú alkilcsoportok, rövid szénláncú alkoxics csoportok, hidroxilcsoportok, rövid szénláncú alkil-tiocsoportok, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoportok, rövid szénláncú alkil-aminocsoportok, rövid szénláncú dialkil-aminocsoportok, cianocsoportok, trifluor-metilcsoportok és trifluor-metil-tiocsoportok közül megválasztott helyettesítővel.

A találmány oltalmi köre kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira is.

A találmány második aspektusában olyan gyógyászati

készítményekre vonatkozik, amelyek legalább egy, a fentiekben definiált új kondenzált benzo-származékot vagy gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy egy megfelelő pro-drug-ot tartalmaznak terápiásan hatásos mennyiségben egy vagy több gyógyszeriatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyaggal kombinációban.

A találmány egy további aspektusa a fentiekben említett (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sóik vagy megfelelő pro-drugok alkalmazása olyan gyógyszeriatikai készítmények előállítására, amelyek felhasználhatók többek között szorongásos állapotok, depresszió, pszichózis, indultatszabályozási rendellenességek, alkohollal való visszaélés, ischémiás megbetegedések, kardiovaszkuláris rendellenességek, hagyományos antipszichotikus ágensek okozta mellékhatások és öregkori elmebaj kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek vizsgálataink szerint *in vitro* képesek 5-HT_{1A} receptorokról leszorítani a triciummal kezelt 8-hidroxi-2-(dipropil-amino)-tetralint (8-OH-DPAT), és pedig a vegyületek többsége 50 nmólnál nagyobb affinitást mutat. Továbbá a találmány szerinti vegyületek széles körben szelektíven hatnak az 5-HT_{1A} receptorokra az alfa₁-adrenoceptorokkal és D₂ receptorokkal összehasonlításban. Néhány találmány szerinti vegyület igen szelektív az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában, míg más találmány szerinti vegyületek affinitást mutatnak a fentiekben említett kötőhelyek közül néhány vonatkozásában. A találmány szerinti vegyületek ugyanakkor széles körű hatékonyságot mutatnak.

A találmány szerinti vegyületek egy különösen értékes csoportját alkotják azok, amelyek nagy affinitást mutatnak mind az 5-HT_{1A}, mind a D₂ receptorok vonatkozásában. Tekintettel arra, hogy a dopamin D₂ antagonisták hatásosak skizofrén rendellenességek kezelésében [lásd Lowe és munkatársai: Med. Res. Rev., 8, 475 (1988)] és arra, hogy - mi-ként a korábbiakban már említettük - az 5-HT_{1A} agonisták képesek a neuroleptikumok által okozott mellékhatások kivédésére, az ilyen vegyületek felhasználhatók skizofrén rendellenességek kezelésére. Így a találmány szerinti vegyületek hasznosnak bizonyultak szorongásos állapotok, depresszió, pszichózis, indulatszabályozással kapcsolatos rendellenességek, alkohollal való visszaélés, ischémiás megbetegedések, kardiovaszkuláris rendellenességek, hagyományos antipszichotikus ágensek okozta mellékhatások és öregkori elmebaj kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek közül egyesek optikai izomerek formájában lehetnek, így ezeket az optikai izomereket is a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Az "alkilcsoport" kifejezés alatt 1-20 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat értünk. Hasonló módon az "alkenilcsoport" és "alkinilcsoport" kifejezések alatt 2-20 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú, egy vagy több kettőskötést, illetve hármaskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokat értünk. A "cikloalkilcsoport" kifejezés alatt 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos, gyűrűs csoportokat értünk, vagy biciklusos

vagy triciklusos karbociklusos csoportokat, például az adamantilcsoportot.

Az X jelentésében említett (IX)-(LXII) képletű csoportokban a pontozott vonalak tehát adott esetben jelenlévő kötésekre utalnak, azaz ha a pontozott vonal kötést jelent, akkor az adott kötés kettőskötés. Természetesen kettőskötések nem lehetnek jelen szomszédos helyzetekben, és a kötések helyzete nem lehet ellentmondásban a vonatkozó szabályokkal, miként ez az adott területen jártas szakember számára jól ismert.

A "rövid szénláncú alkilcsoport", "rövid szénláncú alkoxicssoport", "rövid szénláncú alkil-tiocsoport", stb. kifejezések alatt 1-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú csoportokat értünk. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil-, 2-metil-1-propil-, metoxi-, etoxi-, 1-propoxi-, metil-tio-, etil-tio-, 1-propil-tio-, 2-propil-tio-, metil-szulfonil- vagy az etil-szulfonilcsoportot.

Az "arilcsoport" kifejezés alatt karbociklusos vagy heterociklusos aromás monociklusos vagy kondenzált biciklusos vagy egy bifenilcsoportot értünk. Az ilyen csoportokra példaképpen megemlíthetjük a tienil-, furil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, tetrazolil-, benzofuranil-, benztienil-, benzizotiazolil-, benzizoxazolil-, indolil-, fenil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, naftil-, kinolinil- és a kinazolinilcsoportot, külö-

nösen a fenil-, tienil-, naftil- vagy furanilcsoportot.

Az (I) általános képletben A jelentése előnyösen 2-6-tagú alkiléncsoport.

B jelentése előnyösen $-SO-$, $-SO_2-$ vagy (II) általános képletű csoport, és az utóbbiban W jelentése oxigénatom, míg Z jelentése $-(CH_2)_n-$ (n értéke 2 vagy 3), $-CH=CH-$ vagy halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1,2-feniléncsoport.

X jelentése előnyösen (XXXIV), (XXXIII), (XXVIII), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XXXV) vagy (XXXVI) általános képletű kétvegyértékű 3-4-tagú csoport, illetve (LXIII) vagy (LXIV) képletű csoport.

R^1 jelentése előnyösen rövid szénláncú alkil-, aril-, cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, különösen előnyösen rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, a korábbiakban felsorolt szubsztituensek közül eggyel szubsztituált fenilcsoport, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkilcsoport, adamantilcsoport, a korábbiakban definiált szubsztituensek közül adott esetben eggyel szubsztituált fenil-(rövid szénláncú)alkilcsoport vagy naftilcsoport.

R^2 és R^3 előnyösen egyaránt hidrogénatomot jelent.

R^4 , R^5 és R^6 előnyösen hidrogén- és halogénatomok közül egymástól függetlenül van megválasztva.

R^7 és R^8 előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövid szénláncú alkilcsoportot, arilcsoportot, karbamoilcsoportot vagy $-COOR^9$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid

szénláncú alkilcsoport. Különösen előnyösen R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövid szénláncú alkilcsoportot, a korábbiakban definiált szubsztituensek közül eggyel adott esetben helyettesített fenilcsoportot, karbamoilcsoportot vagy $-COOR^9$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

A találmány szerinti savaddíciós sók az (I) általános képletű vegyületek nem toxikus savakkal alkotott, gyógyászatilag elfogadható sói. Az ilyen szerves sókra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavval, fumársavval, benzoosavval, aszkorbinsavval, embonsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilén-szalicilsavval, metán-szulfonsavval, etán-diszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkőssavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnaminsavval, citrakonsavval, aszpartámsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-amino-benzoosavval, glutaminsavval, benzol-szulfonsavval és teofillin-ecetsavval képzett sókat, valamint a 8-halogén-teofillineket, például a 8-bróm-teofillint. Az ilyen szervetlen sókra példaképpen megemlíthetünk hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kén-savval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétromsavval képzett sókat.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények vagy a találmány értelmében előállított ilyen készítmények beadhatóak bármely szokásos módon, például orálisan tabletták, kapszulák, porok vagy szirupok formájában, illetve parente-

rálisan injektálásra alkalmas oldatok formájában. Az ilyen készítmények előállítására szolgáló módszerek a szakirodalomból jól ismertek, és e célra használhatunk bármely ismert, gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy más szokásosan használt segédanyagot.

A találmány szerinti vegyületeket célszerűen olyan dózisegységek formájában adjuk be, amelyek az említett találmány szerinti hatóanyagokból mintegy 0,01-50 mg-ot tartalmaznak. A napi összdózis rendszerint mintegy 0,05-500 mg, a leginkább előnyösen mintegy 0,1-20 mg a találmány szerinti vegyületekből.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy

a) valamely (III) általános képletű vegyületet - a képletben R^2-R^8 , U, X és a pontozott vonal jelentése a korábban megadott - valamely $R^1-B-A-V$ általános képletű reagenssel - a képletben R^1 , A és B jelentése a korábban megadott, míg V jelentése alkalmas kilépő csoport, például halogénatom vagy mezilát- vagy tozilátcsoport - reagáltatunk; vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyület - a képletben R^1-R^8 , B, U, X és a pontozott vonal jelentése a korábban megadott, míg A' jelentése olyan, hogy a CH_2-A' lánc 2-6-tagú, egyenes vagy elágazó láncú alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoportot jelent, és adott esetben szubsztituálva van aril- vagy hidroxilcsoporttal A korábban megadott jelentésén belül - amid-karbonilcsoportját redukáljuk vagy

c) valamely, a korábbiakban definiált (III) általános képletű amint redukzív alkilezésnek vetünk alá $R^1-B-A'-CHO$ általános képletű aldehiddel, $R^1-B-A'-COOH$ általános képletű karbonsavval vagy $R^1-B-A''-COA'''$ általános képletű ketonnal - ezekben a képletekben R^1 , B és A' jelentése a korábban megadott, míg A'' és A''' olyan csoportokat jelent, hogy $A''-CH-A'''$ jelentése 2-6-tagú, egyenes vagy elágazó láncú alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva vannak aril- vagy hidroxilcsoporttal A korábban megadott jelentésén belül -; vagy

d) valamely (V) általános képletű vegyület - a képletben R^1-R^8 , A, U, X és a pontozott vonal jelentése a korábban megadott - szulfid-kénatomját a megfelelő szulfoxiddá vagy szulfonná oxidáljuk; vagy

e) a korábbiakban definiált valamely (III) általános képletű amint 1,4-addíciónak vetünk alá egy $R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R^1$ általános képletű α,β -telítetlen vegyülettel - a képletben R^1 és B jelentése a korábban megadott, míg R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése úgy van megválasztva, hogy $R^{12}R^{13}C=CR^{14}$ 2-6-tagú, egyenes vagy elágazó láncú, A jelentésén belül megadott aril- vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált alkeniléncsoportot jelentsen -; vagy

f) valamely (VI) általános képletű vegyület - a képletben R^2-R^8 , A, U, X, Z és a pontozott vonal jelentése a korábban megadott - iminocsoportját redukzív alkilezésnek vetjük alá $R^{1'}-CHO$ általános képletű aldehiddel, $R^{1'}-COOH$ általános képletű karbonsavval vagy $R^{1''}-CO-R^{1'''}$ általános képletű ketonnal - ezekben a képletekben $R^{1'}$, $R^{1''}$ és $R^{1'''}$

olyan csoportokat jelent, hogy $R^{1'}-CH_2$ és $R^{1''}-CH_2-R^{1'''}$ R^1 korábbi jelentésén belül megadott csoportokat jelentsen -; vagy

g) valamely (VII) általános képletű vegyületet - a képletben R^1-R^8 , A, U, X és a pontozott vonal jelentése a korábban megadott - ciklizálásnak vetünk alá; vagy

h) valamely (VIII) általános képletű vegyület - a képletben A, B, R^1-R^8 , a pontozott vonal és U jelentése a korábban megadott, míg X' jelentése azonos X jelentésével, azzal a megkötéssel, hogy X' imino-funkcionalitást tartalmazó heteroaromás gyűrűrendszert jelöl - iminocsoportját arilezzük valamely Ar-hal általános képletű arilezőszerrel - a képletben Ar jelentése a korábban megadott arilcsoport és hal halogénatomot jelent; vagy

i) egy, R^7 vagy R^8 helyén $-COOR^9$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet R^7 vagy R^8 helyén $-CONR^{10}R^{11}$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté alakítunk, mimellett R^7-R^{11} jelentése a korábban megadott;

j) az X által jelölt gyűrűrendszerben egy vagy több kettőskötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet redukálásnak vetünk alá az említett kettőskötések közül egy vagy több redukálása és ezáltal részben vagy teljesen redukált gyűrűrendszer kialakítása céljából; vagy

k) R^4-R^8 szubsztituensek közül az (I) általános képletű vegyületek valamelyikéből egyet vagy többet redukzív úton eltávolítunk, ezek közül a szubsztituensek közül egy vagy több klór-, bróm- vagy jódatomot jelent; vagy

1) valamely (I) általános képletű vegyület - amelyben U jelentése szénatom és a pontozott vonal kémiai kötést jelent - tetrahidropiridin-gyűrűjének kettőskötését redukáljuk a megfelelő piperidin-származék előállítására céljából;

és egy így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázisként vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóként elkülönítünk.

Az a) eljárás szerint a (III) általános képletű vegyületek reagáltatását célszerűen közömbös szerves oldószerben, például forrásban tartott alkoholban vagy ketonban hajtjuk végre, előnyösen egy bázis (például kálium-karbonát vagy trietil-amin) jelenlétében a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten.

A B helyén -SO- vagy -SO₂- csoportot tartalmazó R¹-B-A-V általános képletű reagensek előállíthatók a megfelelő szulfidoknak a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel való oxidálása útján. A kiindulási szulfidokat ugyancsak a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

Az olyan reagensek, amelyeknél B jelentése (II) általános képletű csoport, míg az utóbbiban Z jelentése -(CH₂)₂- képletű csoport és W jelentése oxigénatom, előállíthatók a 2 035 370 számú német közrebocsátási iratban ismertetett módon. Az ilyen, Z helyén -CH=CH- vagy 1,2-fenilénecsoporthoz tartozó vegyületek előállítását az 5., illetve 12-13. példákban ismertetik.

A (III) általános képletű aril-piperazin-származékok

egyszerűen előállíthatók a megfelelő aril-aminokból a Martin és munkatársai által a J. Med. Chem., 32, 1052 (1989) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vagy a Kruse és munkatársai által a Rec. Trav. Chim Pays-Bas, 107, 303 (1988) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel.

A kiindulási aril-aminok kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a következőkben ismertetett publikációk valamelyike szerint előállíthatók:

Az 5-amino-1,4-benzodioxán szintézisét Dauksas és munkatársai a Zh. Org. Khim., 3, 1121 (1967) szakirodalmi helyen ismertetik.

A 7-amino-2,3-dihidro-benzofurán szintézisét a 4 302 592 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

Az etil 7-amino-2-indolil-karboxilát előállítását Scriven és munkatársai a J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 53 (1979) szakirodalmi helyen ismertetik.

A 7-amino-benzofurán előállítását Van Wijngaarden és munkatársai a J. Med. Chem., 31, 1934 (1988) szakirodalmi helyen ismertetik.

A 7-amino-2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán előállítását a 3 526 510 számú német közrebocsátási iratban ismertetik.

A 7-amino-benzo[b]tiofén előállítását Boswell és munkatársai a J. Heterocycl. Chem. 5, 69 (1968) szakirodalmi helyen ismertetik.

A 7-amino-indol előállítását a 4 506 078 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

A 7-amino-1,2-benzizotiazol előállítását Ricci és munkatársai az Ann. Chim. (Róma), 53, 1860 (1963) szakirodalmi helyen ismertetik.

A 4-amino-indol előállítását Melhado és munkatársai a J. Org. Chem., 48, 5130 (1983) szakirodalmi helyen ismertetik.

4-amino-benzofurán és etil 4-amino-2-benzofuranil-karboxilát előállíthatók a megfelelő nitrovegyületek hagyományos redukálása útján [lásd: Andrisano és munkatársai: Gazz. Chim. Ital, 86, 1257 (1956)].

A 7-amino-2-fenil-benzofurán előállítható a 147 044 A2 számú európai közrebocsátási iratból ismert 2-fenil-7-benzofuranil-karbonsavból Curtius-átrendeződés útján.

Különböző gyűrűrendszerű szubsztituált származékok az előzőekben ismertetett módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

A (III) általános képletű piperidin- és 1,2,5,6-tetrahidropiridin-származékok előállíthatók ismert módszerekkel, például a 2 891 066 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerrel vagy a McElvain és munkatársai által a J. Amer. Chem. Soc., 72, 3134 (1950) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vagy pedig a 10. és 11. példákban ismertetett módon.

A b) eljárás szerinti redukálást előnyösen közömbös szerves oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban lítium-alumínium-hidrid jelenlétében a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (IV) általános képletű amidok egyszerűen előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (III) általános képletű vegyületet egy alkalmas, $R^1-B-A'-COCl$ általános képletű karbonsav-kloriddal reagáltatunk egy bázis (például kálium-karbonát vagy trietil-amin) jelenlétében. A karbonsav-kloridokat szokásos módon állíthatjuk elő.

A c) eljárás értelmében a (III) általános képletű aminok redukzív alkilezését a szakirodalomból jól ismert módszerekkel (lásd a 4. példát) hajthatjuk végre. Az $R^1-B-A'-CHO$ általános képletű aldehidek, $R^1-B-A'-COOH$ általános képletű karbonsavak és $R^1-B-A''-CO-A'''$ általános képletű ketonok előállíthatók ismert módszerekkel.

A d) eljárás szerint a kénatom oxidálását olyan jól ismert oxidálószerekkel hajthatjuk végre, mint például a m-klór-perbenzoesav, hidrogén-peroxid vagy kálium-peroxi-monoszulfát. A szulfoxidokat előnyösen m-klór-perbenzoesavat használva szokásos módon állítjuk elő. A szulfonokat előnyösen hidrogén-peroxidot használva jégecetben szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

A (V) általános képletű szulfidok előállíthatók az a) eljárás szerint $R^1-S-A-V$ általános képletű reagenseket használva vagy a b) eljárás szerint B helyén kénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületeket használva, vagy pedig a c) eljárás szerint $R^1-S-A'-CHO$ általános képletű aldehideket, $R^1-S-A'-COOH$ általános képletű karbonsavakat vagy $R^1-S-A''-CO-A''$ általános képletű ketonokat használva. Az összes említett szulfid-reagens előállítható szokásos módszerekkel.

Az e) eljárás értelmében az aminok és az α,β -telítetlen vegyületek közötti addíciós reakciót egyszerűen végrehajthatjuk egy közömbös oldószerben, például metilén-kloridban szobahőmérsékleten. Az $R^{12}R^{13}C=CR^{14}B-R$ általános képletű telítetlen vegyületeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

Az f) eljárás szerinti redukatív alkilezést jégecetben, redukálószerként nátrium-bór-hidridet használva hajtjuk végre. A (VI) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók az a), b) és c) eljárásokkal analóg módszerekkel.

A g) eljárás szerinti ciklizálást etanolban sósav jelenlétében hajtjuk végre. A kiindulási (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (III) általános képletű amint klór-acetonitrillel alkilezünk, majd a cianocsoportot redukáljuk megfelelő primer aminocsoporttá. Ezután 2-bróm-acetaldehid-dimetil-acetállal végzett monoalkilezés, majd ezt követően izocianátok addíciónálása adja a (VII) általános képletű vegyületeket.

A h) eljárás szerinti arilezést a legcélszerűbben a jól ismert Ullmann-reakció alkalmazásával hajtjuk végre. Az Ar-hal általános képletű arilezőszerek kereskedelmi forgalomban kaphatók.

Az i) eljárás értelmében az észterek átalakítását a szakirodalomból jól ismert módszerekkel hajthatjuk végre.

A j) eljárás értelmében a kettőskötések redukálását egyszerűen végrehajthatjuk katalitikus hidrogénezéssel egy alkoholban platina-katalizátorral, vagy pedig nátrium-ci-

ano-bór-hidriddel trifluor-ecetsavban (lásd a 9. példát), vagy pedig diboránnal vagy egy diborán-prekurzorral, például trimetil-amin vagy dimetil-szulfid-komplex-szel tetrahidrofuranban vagy dioxánban 0 °C és a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleten való hidrogénezés útján, majd a köztiterméként képződött borán-származék savkatalizált hidrolízisével.

A k) eljárás szerinti halogén-szubsztituens eltávolítást és az l) eljárás szerinti kettőskötés-redukálást egyszerűen végrehajthatjuk katalitikus hidrogénezéssel egy alkoholban palládium-katalizátor jelenlétében vagy ammónium-formiáttal egy alkoholban megemelt hőmérsékleteken palládium-katalizátor jelenlétében végzett kezelés útján.

A találmányt közelebbről a következő, nem-korlátozó jellegű példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

1-(1,4-Benzodioxán-5-il)-4-(3-ciklohexil-szulfonil-1-propil)-piperazin-oxalát (1a)

100 g kálium-terc-butilát 600 ml toluollal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 100 g ciklohexil-tiólt, majd szobahőmérsékleten 0,5 órán át tartó keverést követően cseppenként 100 g 3-bróm-1-propanolt. Az így kapott reakcióelegyet 60 °C-on 3 órán át keverjük, majd 1 l 2 mólós nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 500 ml 2 mólós nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázisból az oldószert vákuumban eltávolítjuk, amikor 120 g mennyiségben színtelen olajként 3-(ciklohexil-tio)-1-propanolt kapunk, amely elég

tiszta ahhoz, hogy a következő reakciólépésben fel lehessen használni.

60 g 3-(ciklohexil-tio)-1-propanol 250 ml jégecettel készült oldatához 10 °C-on hozzáadunk 210 ml 35 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 órán át forralást végzünk. Lehűtése után a reakcióelegyet jégre öntjük, majd 1 l etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves fázist többször 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd az oldószert eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat 600 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldatban visszafolyatós hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ekkor színtelen olajként 37 g mennyiségben 3-(ciklohexil-szulfonil)-1-propanolt kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználunk.

-5 °C-on 37 g 3-(ciklohexil-szulfonil)-1-propanol és 30 ml trietil-amin 400 ml metilén-kloriddal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 15 ml metán-szulfonil-kloridot, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 49 g mennyiségben viszkózus olajként 3-(ciklohexil-szulfonil)-1-propil-metán-szulfonátot kapunk.

8,5 g 3-(ciklohexil-szulfonil)-1-propil-metán-szulfonát, 5,4 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin és kálium-karbonát 200 ml metil-izobutil-ketonnal készült keverékét

viesszafolyat6 hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd szűrést végzünk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként dietil-éter, metanol és trietil-amin 96 : 2 : 2 térfogatarányú elegyét használva. Végül a cím szerinti vegyületet oxalátsóként kristályosítjuk acetontól oxálsav adagolásával. Így 8,1 g mennyiségben a 162-164 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,05-1,45 (m, 6H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 13H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (d, 1H).

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek is:

1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[3-(fenil-szulfonil)-1-propil]-piperazin-hidroklorid, (1b), op.: 184-196 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,00-2,20 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 6H), 3,30-3,60 (m, 6H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,00 (b, 2H).

1-[3-(ciklohexil-szulfonil)-1-propil]-4-(2,3-dihidro-benzofurán-7-il)-piperazin-maleát, (1c), op.: 166-168 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,05-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 4H), 3,00-3,40 (m, 17H), 4,50 (t, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

1-(2,3-dihidro-benzofurán-7-il)-4-[3-(metil-szulfonil)-1-propil]-piperazin-maleát, (1d), op.: 150-151 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,00-2,20 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 16H), 4,55 (t, 3H), 6,10 (s, 2H), 6,65-6,85 (m, 2H),

6,90 (d, 1H).

1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[3-(izopropil-szulfonil)-1-propil]-piperazin-fumarát, (1e), op.: 166-167 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,25 (d, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,50-2,65 (m, 6H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,30 (h, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H).

1-[3-(1-adamantil)-szulfonil-1-propil]-4-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin, (1f), op.: 143-144 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,65-1,85 (m, 6H), 2,00-2,25 (m, 11H), 2,55 (t, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 4H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 2H), 6,50-6,60 (t, 1H).

2. példa

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-propil]-3-fenil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2a)

1,5 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin, 1,4 g 1-(3-klór-1-propil)-3-fenil-2-imidazolidinon, 3 g kálium-karbonát és 0,1 g kálium-jodid metil-izobutil-ketonnal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott viszkózus olajat oszlopkromatográfiás szeparálásnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként etil-acetát, metanol és trietil-amin 15 : 4 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet olajként különítjük el, ezután hidrogén-kloriddal hidrokloridsóvá alakítjuk és az utóbbit acetonból kristályosítjuk. Így 1,9 g mennyiségben a 229-232 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 1,95-2,15 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,40-3,65 (m, 4H), 3,70-4,00 (m, 4H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,30 (b, 1H).

Hasonló módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-ciklopentil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2b), op.: 266-268 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,45-1,95 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 8H), 3,60-3,85 (m, 4H), 4,15-4,35 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 12,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2c), op.: 288-290 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 3,00-3,75 (m, 10H), 3,85 (t, 2H), 4,10-4,35 (m, 4H), 4,50-4,75 (m, 4H), 6,45-6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 10,95 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-ciklohexil-2-imidazolidinon-fumarát, (2d), op.: 103-114 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 0,95-1,15 (m, 1H), 1,15-1,45 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,4-6,55 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,90 (b, 1H).

1-[4-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-butil]-3-ciklohexil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2e), op.: 212-222 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 0,95-1,15 (m, 1H), 1,15-1,40 (m, 4H),

1,40-1,65 (m, 5H), 1,65-1,85 (m, 4H), 3,00-3,25 (m, 8H),
3,25 (2, 4H), 3,40-3,60 (m, 5H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-
-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 8,00 (b, 1H), 11,40 (b, 1H).

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(2,3-dihidro-benzofurán-7-il)-1-pipe-
razinil]-etil]-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2f), op.: 200-
-202 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,80 (m, 8H), 3,00-3,80 (m, 18H),
4,00-4,15 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 6,65-6,85 (m, 2H), 6,90
(t, 1H), 11,05 (b, 1H).

1-[3-[4-(2,3-Dihidro-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-pro-
pil]-3-fenil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2g), op.: 225-
-228 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,95-3,40 (m, 12H),
3,40-3,70 (m, 6H), 3,80 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,65-6,80
(m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d,
2H), 11,20 (b, 1H).

4-[4-[2-(3-Fenil-imidazolidin-2-on-1-il)-etil]-1-piperazi-
nil]-2,1,3-benzotiadiazol-maleát, (2h), op.: 182-183 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 3,20-3,95 (m, 18H), 6,10 (s, 2H), 6,90-
-7,10 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,55-7,70 (m, 4H).

1-[2-[4-(2,3-Dihidro-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-etil]-
-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon-fumarát, (2i), op.: 188-
-190 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,55-2,70 (m, 6H), 2,95-3,15 (m, 4H),
3,10 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,50
(t, 2H), 5,10 (b, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t,
1H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H).

Etil 7-[4-[2-(3-fenil-2-imidazolidin-2-on-1-il)-etil]-1-pi-

perazinil]-2-indolil-karboxilát-fumarát, (2j), op.: 202-
-204 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,35 (t, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,75-2,90 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

1-[2-[4-(1-Naftil)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-fumarát, (2k), op.: 176-180 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,65-2,90 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45-7,65 (m, 5H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 1H).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-etil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2l), op.: 250-252 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,05 (t, 3H), 2,95-3,70 (m, 18H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 10,65 (b, 1H).

1-[2-[4-Benzofurán-7-il-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-hemifumarát, (2m), op.: 175-176 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,60 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,20-3,35 (mm, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

1-[2-[4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-dihidroklorid, (2n), op.: 220-230 °C

¹H-NMR (δ , DMSO): 1,40 (s, 6H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,45 (m, 6H), 3,50-3,75 (m, 8H), 3,85 (t, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-izopropil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2o), op.: 228-230 °C

¹H-NMR (δ , DMSO): 1,05 (d, 6H), 2,95-3,65 (m, 16H), 3,90 (h, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 10,95 (b, 1H).

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon-dihidroklorid, (2p), op.: 185-195 °C

¹H-NMR (δ , DMSO): 1,45 (s, 6H), 1,45-1,75 (m, 8H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,40 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,55-3,70 (m, 4H), 4,00-4,15 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-Adamantil-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2q), op.: 246-248 °C

¹H-NMR (δ , DMSO): 1,55-1,65 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 9H), 2,96-3,60 (m, 16H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 10,85 (b, 1H).

1-[2-(4-Benzofurán-4-il-1-piperazinil)-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-szeszkvifumarát, (2r), op.: 207-209 °C

¹H-NMR (δ , DMSO): 2,65 (t, 2H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 3H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,90 (s, 1H).

1-[2-(4-Benzofurán-4-il-1-piperazinil)-etil]-3-ciklopentil-2-

-imidazolidinon-dihidroklorid, (2s), op.: 237-239 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,80 (m, 8H), 3,15-3,45 (m, 10H), 3,55 (t, 2H), 3,55-3,75 (m, 4H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,45 (b, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 11,20 (b, 1H).

1-[2-(4-Benzo[b]tiofén-7-il-1-piperazinil)-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon, (2t), op.: 136-138 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,70 (t, 2H), 2,70-2,85 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H), 7,45-7,65 (m, 3H).

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(7-indolil)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon, (2u), op.: 188-189 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,40-1,90 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 6H), 4,25 (p, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,40 (b, 1H).

1-[2-[4-(7-Indolil)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-fumarát, (2v), op.: 215-216 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,35-6,40 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15-7,35 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).

1-[2-[4-(1,2-Benzizotiazol-7-il)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2x), op.: 237-244 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 3,10-3,80 (m, 14H), 3,85 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,25 (b, 1H).

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(4-indolil)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon, (2y), op.: 237-244 °C

dazolidinon-dihidroklorid, (2y), op.: 214-220 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,50-1,80 (m, 8H), 3,20-3,60 (m, 12H), 3,60-3,80 (m, 4H), 3,95-4,20 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-[2-[4-(4-Indolil)-1-piperazinil]-etil]-3-fenil-2-imidazolidinon-dihidroklorid, (2z), op.: 233-238 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 3,25-3,50 (m, 8H), 3,60 (t, 2H), 3,60-3,75 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 5,00 (b, 2H), 6,50 (2, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 11,20 (b, 1H).

1-[2-[4-Benzo[b]tiofén-7-il-1-piperazinil]-etil]-3-ciklopentil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2aa), op.: 264-267 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,20-3,45 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,60-3,75 (m, 4H), 4,10 (p, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,30 (b, 1H).

1-Ciklohexil-3-[4-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butyl]-2-imidazolidinon-dihidroklorid, (2bb), op.: 196-203 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,20-1,65 (m, 10H), 1,40 (s, 6H), 1,65-1,80 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,00-3,20 (m, 8H), 3,20-3,25 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,60 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

Etil [4-[4-[2-(3-ciklopentil-2-imidazolidinon-1-il)-etil]-1-piperazinil]-2-benzofuranil]-karboxilát-hidroklorid, (2cc), op.: 198-201 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,35 (t, 3H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,25-

- 32 -

-3,75 (m, 16H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,95 (s, 1H).

1-[4-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butil]-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon, (2dd),
op.: 158-160 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,50 (s, 6H), 1,55-1,65 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-(terc-butil)-2-imidazolidinon-hidroklorid, (2ee), op.: 229-231 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,30 (s, 9H), 3,00-3,60 (m, 16H), 4,20-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

1-[3-[4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-propil]-3-fenil-2-imidazolidinon-fumarát, (2ff),
op.: 183-185 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,75 (hep., 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H).

1-Adamantil-3-[4-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butil]-2-imidazolidinon, (2gg),

op.: 125-127 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,50 (s, 6H), 1,50-1,55 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 6H), 2,00-2,10 (m, 9H), 2,40 (t, 2H), 2,55-2,65 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 8H), 3,30 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 2H).

1-[4-[4-(5-Klór-2-fenil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butil]-3-ciklohexil-2-imidazolidinon-dihidroklorid, (2hh),

op.: 198-200 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00-1,85 (m, 14H), 3,10 (t, 2H), 3,15-3,70 (m, 14H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,65 (b, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,95 (d, 2H).

1-[4-[4-(5-Klór-2-fenil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-etil]-3-ciklopentil-2-imidazolidinon-fumarát, (2ii),

op.: 155-157 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,70 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 10H), 4,00-4,15 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,90 (d, 2H).

1-[4-[4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butil]-3-(1-naftil)-2-imidazolidinon-fumarát, (2jj),

op.: 220-221 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,85-8,00 (m, 3H).

1-Ciklohexil-3-[3-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-propil]-2-imidazolidinon-oxalát, (2kk),

op.: 191-192 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00-1,90 (m, 10H), 1,40 (s, 6H), 2,90-3,00 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,15-3,30 (m, 10H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,10 (b, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,80

(d, 1H).

1-[4-[4-(2,3-Dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1-pipera-
zinil]-1-butil]-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon-oxalát,

(2ll), op.: 126-127 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,45 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 4H), 2,40
(t, 2H), 2,55-2,65 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,05-3,20 (m, 4H),
3,30 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,30-6,50 (m, 2H),
7,00 (t, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

1-Ciklohexil-3-[3-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-5-fluor-ben-
zofurán-7-il)-1-piperazinil]-1-butil]-2-imidazolidinon-oxa-

lát, (2mm), op.: 125-135 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00-1,80 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,95
(s, 2H), 3,00-3,50 (m, 17H), 6,50 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H).

1-Ciklopentil-3-[6-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-
-7-il)-1-piperazinil]-1-hexil]-2-imidazolidinon-oxalát,

(2nn), op.: 132-134 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,15-1,75 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,95
(s, 2H), 2,95-3,10 (m, 4H), 3,15-3,45 (m, 12H), 4,00-4,15
(m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H).

1-[2-[4-(5-Klór-2,3-dihidro-3,3-dimetil)-7-benzofuranil]-1-
-piperazinil]-etil]-3-ciklopentil-2-imidazolidinon-oxalát,

(2oo), op.: 104-107 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,25 (s, 6H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,00
(t, 2H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,20-3,35 (m, 8H), 3,40 (t, 2H),
4,00-4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

1-[6-[4-(5-Klór-2,3-dihidro-3,3-dimetil)-7-benzofuranil]-1-
-piperazinil]-1-hexil]-3-ciklopentil-2-imidazolidinon-oxa-

lát, (2pp), op.: 125-127 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,25 (s, 6H), 1,20-1,75 (m, 16H), 2,95 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,10-3,40 (m, 12H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

1-[3-[4-(7-Klór-2,3-dihidro-2,2-dimetil)-4-benzofuranil]-1-piperazinil]-1-propil]-3-ciklohexil-2-imidazolidinon-oxalát, (2qq), op.: 123-133 °C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0,95-1,50 (m, 5H), 1,45 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,85-3,30 (m, 18H), 3,35-3,50 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

3. példa

1-(1,4-Benzodioxán-5-il)-4-[3-(ciklohexil-tio)-1-propil]-piperazin-8-oxid-oxalát, (3a)

7 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[3-(ciklohexil-tio)-1-propil]-piperazin 70 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát lehűtjük 0 °C-ra, majd kis adagokban hozzáadunk 6,4 g m-klór-perbenzoesavat úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C maradjon. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 100 ml 20 %-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá. A fázisokat szétválasztjuk, majd a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vákuumban bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, metanol és di-etil-amin 88 : 8 : 4 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet oxalátsóként kristályosítjuk ki oxálsav adagolását követően aceton és metanol elegyéből. Így 1,5 g mennyiségben a 113-115 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00-1,50 (m, 6H), 1,55-2,20 (m, 7H),
2,55-2,95 (m, 4H), 2,95-3,35 (m, 8H), 4,15-4,35 (m, 4H),
6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

4. példa

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-propil]-3-benzil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (4a)

2,5 g, a 2. példában ismertetett módon 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazinból és 1-(3-klór-1-propil)-2-imidazolidinonból előállított 1-[3-[4-(1,4-benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-propil]-2-imidazolidinon és 2,3 g benzaldehyd 30 ml jégecettel készült oldatához kis adagokban 0,6 g nátrium-bór-hidridet adunk, a hőmérsékletet 10 °C-on tartva. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 40 percen át keverjük, majd további 2,3 g benzaldehydet és 0,6 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Ezután szobahőmérsékleten 16 órán át keverést végzünk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott sűrű olajat szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, etanol és trietil-amin 10 : 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet viszkózus olajként különítjük el, majd hozzáadunk dietil-éterrel készült vízmentes sósavoldatot, végül a képződött hidrokloridsót aceton és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 2,8 g mennyiségben a 181-191 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,90-2,10 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 10H),
3,30 (t, 2H), 3,35-3,65 (m, 4H), 4,20 (s, 4H), 4,25 (s, 2H),
6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (b, 2H), 7,20-

-7,40 (m, 5H).

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-propil]-3-etil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (4b), op.: 240-243 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00 (t, 3H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,95-3,35 (m, 14H), 3,35-3,65 (m, 4H), 4,25 (s, 4H), 6,35 (b, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-propil]-3-ciklohexil-2-imidazolidinon-hidroklorid, (4c), op.: 189-200 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 0,95-1,50 (m, 5H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,90-2,10 (hep, 2H), 3,00-3,35 (m, 12H), 3,35-3,60 (m, 5H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

5. példa

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-etil]-1,3-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon-hidroklorid, (5a)

11 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin és 7 ml trietil-amin N-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 4,5 g klór-acetonitrilt, majd 100 °C-on 2 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet jégre öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Ekkor 17,4 g mennyiségben olajként 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-(ciano-metil)-piperazint kapunk, amely elegendően tiszta ahhoz, hogy a következő reakciólépésben felhasználható legyen.

Hűtés közben 8,2 g lítium-alumínium-klorid 170 ml

vízmentes dietil-éterrel készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 8,2 g alumínium-klorid 170 ml dietil-éterrel készült oldatát, majd szobahőmérsékleten 0,5 órán át keverést végzünk. Ezután 15 °C-on beadagoljuk 9,4 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-(ciano-metil)-piperazin 250 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az ekkor kapott keveréket 1,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük és cseppenként hozzáadunk 40 ml tömény vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Szűrés és az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után a kapott olajat metilén-kloridban feloldjuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolításakor 9,1 g mennyiségben viszkózus olajként 1-(2-amino-1-etil)-4-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazint kapunk.

9,1 g 1-(2-amino-1-etil)-4-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazin, 6,5 g bróm-acetaldehid-dimetil-acetál, 0,5 g kálium-jodid és 4,8 g kálium-karbonát 200 ml 1,4-dioxánnal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk, majd vizet adagolunk és ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, majd a kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és metanol 1 : 3 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor olajként 4,7 g mennyiségben 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[2-(2,2-dimetoxi-1-etil-amino)-1-etil]-piperazint kapunk.

2,3 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[2-(2,2-dimetoxi-1-etil-amino)-1-etil]-piperazin és 0,9 g 4-fluor-fenil-izocianát 100 ml metilén-kloriddal készült oldatát visszafo-

lyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és metanol 3 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor 2,5 g mennyiségben szilárd formában 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[2-(N-(2,2-dimetoxi-1-etil)-N-(4-fluor-fenil-amino-karbonil)-amino)-1-etil]-piperazint kapunk.

2,5 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-4-[2-(N-(2,2-dimetoxi-1-etil)-N-(4-fluor-fenil-amino-karbonil)-amino)-1-etil]-piperazin és 2,5 ml 3 mólos vizes sósavoldat 50 ml etanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük. Így a cím szerinti vegyületet hidrokloridsó formájában kiszűrjük, amikor 1,2 g mennyiségben kapjuk a 301-305 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet.

¹H-NMR (δ, DMSO): 3,00-3,60 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20-4,35 (m, 4H), 6,55 (t, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 77,00 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H).

Hasonló módon állíthatjuk elő a következő vegyületet:

1-[3-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-1,3-dihidro-3-fenil-2-imidazolon-hidroklorid, (5b), op.: 295-300 °C

¹H-NMR (δ, DMSO): 3,00-3,60 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,70 (d, 2H).

6. példa

1-(2-Ciklohexil-szulfonil-1-etil)-4-(2,3-dihidro-benzofurán-7-il)-piperazin-maleát (6a)

22 g 2-ciklohexil-szulfonil-etanol és 30 ml trietil-

-amin 200 ml metilén-kloriddal készült oldatához 10 °C-on cseppenként hozzáadjuk 15 ml metán-szulfonil-klorid 100 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk és vákuumban bepároljuk, amikor termékként 19 g mennyiségben olaj formájában ciklohexil-vinil-szulfont kapunk.

2,4 g ciklohexil-vinil-szulfon és 2,5 g 1-(2,3-dihidro-benzofurán-7-il)-piperazin 50 ml metilén-kloriddal készült oldatát szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, metanol és dietil-amin 97 : 2 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor kapott olajat ezután maleinsavval végzett kezelés útján maleátsóvá alakítjuk, majd az utóbbit acetontól kristályosítjuk. Így 3,4 g mennyiségben a 178-179 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,00-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 3,00-3,35 (m, 13H), 3,45 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H).

7. példa

1-Ciklopentil-3-[2-[4-[1-(4-fluor-fenil)-4-indolil]-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon-oxalát (7a)

1,3 g 2y, 2,0 g 4-fluor-jódbenzol, 0,2 g réz-por és 0,8 g kálium-karbonát 20 ml N-metil-pirrolidinonnal készült keverékét 170 °C-on 5 órán át keverjük, majd lehűtjük,

szűrjük, ezt követően pedig 100-100 ml diklór-metánnal kétszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumhoz 200 ml vizet adunk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és trietil-amin 95 : 5 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,8 g mennyiségben szilárd formában a megfelelő szabad bázist kapjuk. A cím szerinti oxalátsót úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis etanolos oldatához oxálsavat adunk. Ekkor 0,7 g mennyiségben a 210-212 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,10 (t, 2H), 3,20-3,45 (m, 16H), 4,05-4,15 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (dd, 1), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,55-7,65 (m, 3H).

8. példa

4-[4-[2-(3-Ciklopentil-2-imidazolidinon-1-il)-etil]-1-piperazinil]-2-benzofuranil-karboxamid-hidroklorid-monohidrát (8a)

1,0 g 2cc 50 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldat és 25 ml tetrahidrofurán elegyével készült oldatát 50 °C-on tartjuk 48 órán át, majd 50-50 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a szabad bázist kapva olaj formájában. A szabad bázis etanol és heptán elegyével készült oldatához dietil-éteres sósavoldatot adva a cím szerinti hidrokloridsó válik ki. Így 0,5 g mennyiségben a 166-170 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,20 -3,85 (m, 16H),

4,05-4,15 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (t, 1H),
7,65 (b, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (b, 1H), 11,15 (b, 1H).

9. példa

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(7-indolinil)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon (9a)

1,3 g 2u trifluor-ecetsavval készült oldatához 3 óra leforgása alatt szobahőmérsékleten kis adagokban hozzáadunk 0,6 g nátrium-ciano-bór-hidridet, majd 0,5 órán át tartó járulékos keverést követően a reakcióelegyet jégre öntjük. Az így kapott keveréket 100-100 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumból az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és trietil-amin 96 : 4 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,2 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 130-132 °C olvadáspontú kristályos anyagként.

¹H-NMR (δ, DMSO): 1,40-1,85 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,05 (t, 2H), 3,20-3,45 (m, 6H), 3,55 (t, 2H), 4,25 (hep., 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H).

10. példa

1-Ciklohexil-3-[4-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-7-il)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-1-butil]-2-imidazolidinon-oxalát (10a)

25 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán és 46 g tetrametil-etilén-diamin 250 ml heptánnal készült keverékéhez szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 250 ml, hexánnal készült 1,6 mólos butil-lítium-oldatot, majd 30-40 °C-on

1,5 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet -40°C -ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 32 g 1-benzil-4-piperidont. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk 3 óra leforgása alatt, majd vízzel kvencseljük. Ezután vákuumban bepárlást végzünk, majd a maradékhoz 500 ml diklór-metánt adunk, ezt követően pedig 500-500 ml vízzel háromszor mosást végzünk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolításakor kapott olajat szilikagélen flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként heptán, etil-acetát és trietil-amin 50 : 48 : 2 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor kapott olajhoz heptánt adva 11 g mennyiségben szilárd termékként 7-(1-benzil-4-hidroxil-4-piperidinil)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofuránt kapunk.

Az így kapott szilárd anyagot ezután feloldjuk 150 ml trifluor-ecetsavban, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forralást végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet jégre öntjük, majd tömény vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítást végzünk. A bázikus kémhatású reakcióelegyet 100-100 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az extraktumból az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, heptán és trietil-amin 50 : 48 : 2 térfogatarányú elegyét használva. Így 5,0 g mennyiségben olajként 7-(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropirid-4-il)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofuránt kapunk.

Ezt a terméket feloldjuk 15 ml triklór-etánban, majd a kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett

forralás közben cseppenként hozzáadjuk 20 ml etil klór-formiáthoz. Visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át végzett forralást követően az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, amikor 4,5 g mennyiségben olaj formájában nyers 7-[1-(etoxi-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il]-2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán marad vissza. Ezt a nyers terméket feloldjuk 50 ml etanolban, majd a kapott oldathoz 3 g szilárd kálium-hidroxidot adunk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át végzett forralást követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ekkor 2,9 g mennyiségben olaj formájában nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-(1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-benzofuránt kapunk. Az utóbbi nyers termék elegendő tisztaságú ahhoz, hogy a végső reakciólépésben felhasználható legyen. A kapott terméket tehát 4,5 g 1-ciklohexil-3-(4-klór-1-butyl)-2-imidazolidinonnal alkilezzük a 2. példában ismertetett módon, amikor a cím szerinti vegyületnek megfelelő szabad bázist kapjuk 2,7 g mennyiségben olaj formájában. E szabad bázis acetonos oldatához oxálsavat adva a cím szerinti oxalátsó kristályosodik ki. Olvadáspontja 132-135 °C.

¹H-NMR (δ, DMSO): 0,95-1,80 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 3,00-3,10 (m, 5H), 3,20-3,25 (m, 4H), 3,25-3,35 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,10 (t, 2H).

11. példa

1-Ciklohexil-3-[4-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurán-

-7-il)-1-piperidinil]-1-butyl]-2-imidazolidinon-oxalát (11a)

1,0 g 10a-oxalát és 0,2 g 5 tömeg%-os szénhordozós palládiumkatalizátor etanollal készült keverékét hidrogén-gáz-atmoszférában 36 órán át 4 atm nyomáson tartjuk, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Aceton és dietil-éter elegyének adagolásakor a cím szerinti vegyületet kapjuk 0,5 g mennyiségben 150-154 °C olvadáspontú kristályos csapadékként.

¹H-NMR (δ, DMSO): 0,95-2,05 (m, 18H), 1,40 (s, 6H), 2,80-3,10 (m, 8H), 3,15-3,25 (m, 4H), 3,35-3,50 (m, 3H), 6,75 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

12. példa**1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-etil]-3-(4-fluor-fenil)-2(3H)-benzimidazolon (12a)**

9 g, Davoll, J. által a J. Chem. Soc., 308 (1960) szakirodalmi helyen ismertetett 1-(2-hidroxi-etil)-benzimidazolon, 23 g 4-fluor-jódbenzol, 8,0 g kálium-karbonát, 1 g réz(I)-jodid és 0,5 g cink-oxid 100 ml N-metil-2(3H)-pirrolidonnal készült keverékét 155 °C-on tartjuk 4,5 órán át, majd lehűtjük és 500 ml vizet adunk hozzá. A kapott vizes elegyet 200-200 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk, majd a szerves fázist vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban az oldószert eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetátot használva. Ekkor 2 g mennyiségben 124-126 °C olvadáspontú szilárd anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-2(3H)-benzimidazolont kapunk.

Az olajat feloldjuk 60 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz 10 ml tionil-kloridot és 0,5 ml dimetil-formamidot adunk. Az így kapott keveréket visszafolyatós hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk, majd az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. Így olajként 1-(2-klór-etil)-3-(4-fluor-fenil)-2(3H)-benzimidazolont kapunk.

Az így kapott kloridot ezután a 2. példában ismertetett módszer szerint 2,4 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazinnal kezeljük, kristályos anyagként 1,7 g mennyiségben a 161-162 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,55-2,65 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,85-2,95 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,15-4,25 (m, 4H), 6,35-6,50 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,95-7,20 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H).

13. példa

1-[4-[4-(1,4-Benzodioxán-5-il)-1-piperazinil]-1-butil]-3-(4-fluor-fenil)-2(3H)-benzimidazon (13a)

5 g, Davoll, J. által a J. Chem. Soc., 308 (1960) szakirodalmi helyen ismertetett 1-(1-propén-2-il)-2(3H)-benzimidazolonnak a 12. példában ismertetett módon való arilezése útján kapott 1-(4-fluor-fenil)-3-(1-propén-2-il)-2(3H)-benzimidazon 100 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk szobahőmérsékleten 50 ml tömény sósavoldatot, majd 1,5 órán át tartós keverést követően 150 ml vizet adagolunk. A képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 4 g mennyiségben a 209-210 °C olvadáspontú 1-(4-fluor-fenil)-2(3H)-benzimidazolont kapjuk.

A termék 4 g-nyi mennyiségét feloldjuk 100 ml tetra-

hidrofuránban, majd a kapott oldathoz 5-10 perc leforgása alatt 3,0 g kálium-terc-butilátot adunk. 10 percen át tartó keverést követően 15 ml 1,4-dibróm-butánt adagolunk, ezt követően pedig 50 °C-on 5 órán át melegítést végzünk. Szűrés és az oldószer eltávolítása után a visszamaradt olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként heptánt, illetve heptán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor 5,0 g mennyiségben olaj formájában 1-(4-bróm-1-butil)-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinont kapunk.

Ebből az olajból 2,5 g-ot a 2. példában ismertetett módon 2,5 g 1-(1,4-benzodioxán-5-il)-piperazinnal reagáltatunk, amikor 1,9 g mennyiségben 145-147 °C olvadáspontú kristályos anyagként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,55-1,75 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,00-3,15 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,20-4,40 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00-7,30 (m, 6H), 7,45-7,55 (m, 2H).

14. példa

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(2-fenil-benzofurán-7-il)-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon-oxalát (14a)

1,1 g 2ii, 5 tömeg%-os szénhordozós palládiumkatalizátor, 2 ml jégecet és 100 ml etanol keverékét 4 atm nyomású hidrogéngáz-atmoszférában tartjuk 72 órán át, majd a katalizátort kiszűrjük és a szűrletből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az ekkor kapott olajat feloldjuk 15 ml etil-acetátban, majd az oldathoz oxálsavat adunk, amikor 0,5 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 182-183 °C

olvadásponttal.

¹H-NMR (δ, DMSO): 0,95-1,80 (m, 8H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 8H), 3,40-3,60 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,95 (d, 2H).

A következő vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő:

1-Ciklopentil-3-[2-[4-(2,3-dihidro-3,3-dimetil)-7-benzofuranil]-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinon-oxalát (14b),

op.: 94-98 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,05-3,35 (m, 12 H), 3,40 (t, 2H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H).

1-Ciklopentil-3-[6-[4-(2,3-dihidro-3,3-dimetil)-7-benzofuranil]-1-piperazinil]-1-hexil]-2-imidazolidinon-oxalát (14c),

op.: 128-131 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 1,20-1,75 (m, 16H), 2,95-3,10 (m, 4H), 3,15-3,40 (m, 12H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H).

1-Ciklohexil-3-[3-[4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil)-4-benzofuranil]-1-piperazinil]-1-propil]-2-imidazolidinon-oxalát (14d),

op.: 181-183 °C

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 0,95-1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,00-3,30 (m, 14H), 3,40-3,55 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,00 (t, 1H).

Az (I) általános képletű vegyületeket az 5-HT_{1A} receptorokhoz való affinitás, illetve a receptorokon kifejtett hatás hatékonysága vizsgálatára a szakmában jól ismert

és megbízhatónak tartott farmakológiai vizsgálatoknak vetjük alá. A vizsgálatokat a következőképpen végezzük.

Patkányok agyában a ^3H -8-OH-DPAT szerotonin $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorokhoz való kötődésére in vitro kifejtett inhibáló hatás

Ezzel a módszerrel patkányok agyából (a cerebellumot, azaz a kisagyat kivéve) eltávolított membránokon in vitro meghatározzuk a hatóanyagoknak a ^3H -8-OH-DPAT szerotonin $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorokhoz való kötődésére kifejtett inhibáló hatását. Ez tehát az $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorokkal szemben mutatott affinitás meghatározására vonatkozó vizsgálat, amely a Hyttel és munkatársai által a Drug. Dev. Res., 15, 389-404 szakirodalmi helyen ismertetett módon hajtható végre.

Patkányoknál 8-OH-DPAT által kiváltott diszkriminatív ingerekkel kapcsolatos tulajdonságok antagonizmusa

Ezt a vizsgálatot egy kísérleti vegyület által in vivo az $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptorok vonatkozásában kifejtett antagónisztikus hatás megállapítására végezzük. Ehhez kapcsolódó módszert ismertetnek Tricklebank, M.D. és munkatársai a Eur. J. Pharmacol., 133, 47-56 (1987) szakirodalmi helyen, illetve Amt, J. a Pharmacology and Toxicology, 64, 165 (1989) szakirodalmi helyen.

Kísérleti módszer

Hím Wistar-patkányokat két válaszadó karral (response lever) felszerelt kísérleti kamrában arra tanítunk be, hogy meg tudják különböztetni a 8-OH-DPAT-t (0,4 mg/kg, i.p., 15 perces előkezelés) és a fiziológiás konyhasóoldat-

tot. A két válaszadó kar között tálka van elhelyezve, amelybe jut 0,1 ml víz mint jutalom. A patkányoktól legalább 24 órán át a vizet megvonjuk, és úgynevezett rögzített arányos (FR) séma szerint (végső FR = 32) dolgoztatjuk.

A 8-OH-DPAT adagolását követően a pozitív választ csak a megjelölt (hatóanyag) válaszadó karnál erősítjük meg, míg a másik karnál adott válasznak nincs következménye. A hatóanyaggal és a sóoldattal végzett társítások véletlenszerűen változnak a napok között. A megkülönböztetési pontosság szintjét százalékos hatóanyag-válaszként adjuk meg és kiszámításához a következő egyenletet használjuk: korrekt válaszok száma szorozva százszal és osztva a helyes és az első jutalmat megelőző helytelen válaszok összegével. Az első jutalomig eltelt időt is rögzítjük mint a reakcióidő mértékét. Ha a stabil pontosság állapota beáll (átlagos helyes választás = 90 %; az egyes patkányok legalább 75 %-ban helyesen választanak), akkor a gyakorló napok közé kísérleti napokat iktatunk be. A kísérleti vegyületet szubkután vagy perorálisan adjuk be megfelelő idővel a 8-OH-DPAT adagolását megelőzően, a kísérlet a 8-OH-DPAT beadagolása után 15 perccel kezdődik. A kísérletsorozatot befejezzük, ha összesen 32 választ észlelünk a válaszadó karok bármelyikén vagy ha 20 perc eltelt. Nem adunk ezután jutalmat, de a patkányok a kísérlet befejezése után 20-30 percen át szabadon jutnak vízhez. A hatást mint a hatóanyag beadására adott válasz százalékos gátlását adjuk meg. Csak egyetlen válaszadó karon legalább 10 választ adó patkányok-

kal kapott eredményeket vesszünk be az adatelemzésbe. Továbbá csak olyan kísérleteket vesszünk figyelembe, amelyeknél legalább a patkányok fele válaszolt.

A kísérleti vegyület mindegyik dózisénaál a hatóanyag beadására adott válasz százalékos gátlását használjuk ED₅₀ értékek kiszámítására úgynevezett log-probit elemzéssel.

Patkányoknál 8-OH-DPAT által kiváltott diszkriminatív ingerekkel kapcsolatos tulajdonságok generalizációja

Ezt a módszert használjuk egy kísérleti vegyület által in vivo kifejtett 5-HT_{1A} receptor agonista hatás megállaapítására. Ilyen típusú módszert ismertet Tricklebank, M.D. a korábbiakban említett publikációjában, illetve Arnt, J. a Pharmacology and Toxicology, 64, 165 (1989) szakirodalmi helyen.

Kísérleti módszer

A módszer ugyanaz, mit a fentiekben ismertetett, az antagonizmus vizsgálatára végrehajtott kísérletnél, azonban a kísérleti vegyülettel helyettesítjük a 8-OH-DPAT-t és a kísérlet megkezdése előtt rendszerint 30 vagy 45 perccel szubkután injektáljuk.

A kísérleti vegyület mindegyik dózisára kapott százalékos hatóanyag-választ használjuk az ED₅₀ értékek kiszámítására log-probit elemzéssel.

Patkányoknál 5-MeO-DMT által kiváltott 5-HT szindróma gátlása

Az úgynevezett 5-HT szindróma olyan jellegzetes viselkedési mintázat, amelyet 5-HT agonisták váltanak ki az 5-HT, feltételezhetően az 5-HT_{1A} receptorokra hatva [Smith,

L.M. és Peroutka, S.J.: Pharmacol. Biochem. and Behaviour, 24, 1513 (1986); Tricklebank, M. és munkatársai: Eur. J. Pharmacol., 117, 15 (1985)]. Ez a vizsgálat a kísérleti vegyületnek az 5-HT_{1A} receptorokra in vivo kifejtett antagónista hatás meghatározás, melynek során az 5-MeO-DMT alkalmazásával kiváltott 5-HT szindróma gátlásának képességét mérjük.

Kísérleti módszer

170-240 g tömegű hím Wistar-patkányokat (Mol:Wist) használunk. Az 5-MeO-DMT 5 mg/kg dózisban szubkután adagolását megelőzően a kísérleti vegyületet szubkután injektáljuk. Mindegyik dózishoz négy patkányt használunk. Mindegyik kísérleti napon fiziológiás sóoldattal előkezelt kontrollcsoportot alkalmazunk. 10, 15 és 20 perccel később a patkányokat megfigyeljük a szerotonin (5-HT) szindróma meglétének megállapítása céljából. A következő szimptómákat jegyezzük fel: 1) mellső lábakkal taposás ("zongorajáték"), 2) fejingetés és 3) hátsó lábak kinyújtása. Értékeljük továbbá a síkban való mozgékonytságot. A szindróma mindegyik részét osztályozzuk a következőképpen: kifejezett hatás (2-es érték), gyenge hatás (1-es érték) és nincs hatás (0 érték). A három megfigyelési időszak értékeit összeadjuk. Így négy patkány esetében a maximálisan elérhető érték 24. A kísérleti vegyület hatását a kontrollcsoportéhoz képest számított százalékos gátlásként adjuk meg.

A zongorajáték-szindróma százalékos gátlását használjuk válaszként és az ED₅₀ értékeket log-probit analízissel számítjuk ki.

A kísérleti eredményeket a következő 1-3. táblázatokban adjuk meg.

1. táblázat

3H 8-OH-DPAT kötési eredmények (IC₅₀ értékek nanomólban)

A vegyület jele	IC ₅₀	A vegyület jele	IC ₅₀
1a	2,6	2ee	43
1b	7,8	2ff	6,6
1c	2,6	2gg	2,8
1d	190	2hh	130
1e	23	2ii	300
1f	1,1	2jj	1,1
2a	16	2kk	5,7
2b	18	2ll	10
2c	13	2mm	1,7
2d	17	2nn	5,4
2e	0,45	2oo	44
2f	54	2pp	20
2g	37	2qq	300
2h	28	3a	1,8
2i	30	4a	18
2j	53	4b	40
2k	15	4c	19
2l	72	5a	11
2m	12	5b	12
2n	3,2	6a	220
2o	51	7a	51000
2p	3,7	8a	3,9
2q	13	9a	230
2r	23	10a	1,2
2s	32	11a	3,5
2t	15	12a	36
2u	110	13a	22
2v	71	14a	9,7
2x	75	14b	38
2y	28	14c	7,5
2z	34	14d	22
2aa	11	Buspirone	41
2bb	0,92	Gepirone	310
2cc	83	Ipsapirone	17
2dd	0,5	Flesinoxane	4

Látható az 1. táblázat adataiból, hogy a legtöbb találmány szerinti vegyület kötődik az 5-HT_{1A} receptorhoz olyan affinitással, amely az összehasonlító vegyületként használt buspirone, gepirone, ipsapirone és flesinoxane affinitásához hasonló.

2. táblázat

8-OH-DPAT "cue" adatok (ED₅₀ értékek $\mu\text{mol/kg}$ egységekben szubkután beadás esetén)

A vegyület jele	Antagonizmus	Agonizmus
1a	>0,62	0,034
1b	NT	0,099
1c	NT	0,069
1e	>10	lásd a) megjegyzést
1f	NT	0,052
2a	>11	3,1
2b	2,7	>11
2c	>2,6	0,76
2d	6,3	lásd b) megjegyzést
2e	6,1	lásd c) megjegyzést
2f	NT	40
2g	>11	1,6
2m	NT	2,3
2n	NT	0,13
2o	23	27
2p	NT	1,1
2y	1,9	NT
2bb	NT	0,036
3a	NT	0,020
5a	NT	1,8
Buspirone	NT	0,62
Gepirone	NT	0,81
Ipsapirone	NT	1,6
Flesinoxane	NT	0,38

- a) megjegyzés: részleges agonista, 30 - 75 %-os válasz
0,04 - 10 $\mu\text{mol/kg}$ dózisban
- b) megjegyzés: részleges agonista, 30 - 50 %-os válasz
0,08 - 19 $\mu\text{mol/kg}$ dózisban
- c) megjegyzés: részleges agonista, 20 - 60 %-os válasz
0,6 - 2,4 $\mu\text{mol/kg}$ dózisban

Látható a 2. táblázat adataiból, hogy a találmány szerinti vegyületek közé egyaránt tartoznak agonisták és antagonisták a8-OH-DPAT "cue" modell szerint meghatározva.

3. táblázat

5-MeO-DMT által kiváltott 5-HT szindróma gátlása

(ED₅₀ értékek $\mu\text{mol/kg}$ egységekben szubkután

beadás esetén)

A vegyület jele	ED ₅₀
1a	2,3
1b	9,5
1c	12
1e	5,1
1f	0,47
2a	6,6
2b	8,9
2c	15
2d	10
2e	4,7
2f	28
2g	10
2o	9,0
2p	4,2
2y	2,7
2bb	0,78
3a	5,2
5a	12
Buspirone	4,3
Gepirone	32
Ipsapirone	26
Flesinoxane	>44

A 3. táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek antagonisták az 5-MeO-DMT gátlási vizsgálatban.

Vizsgáljuk továbbá a találmány szerinti vegyületek affinitását az α_1 -adrenoceptorok és a dopamin D_2 receptorok vonatkozásában, meghatározva a 3 -prazosinnak az α_1 -adrenoceptorokhoz való kötődésére kifejtett gátlási képességüket [a módszert illetően lásd Hyttel, J. és munkatársai: J. Neurochem., 44, 1615 (1985); Skarsfeldt, T. és munkatársai: Eur. J. Pharmacol., 125, 323 (1986)], illetve a 3 -spiroperidolnak a D_2 receptorokhoz való kötődésére kifejtett gátlási képességüket [a módszert illetően lásd Hyttel, J. és munkatársai: J. Neurochem., 44, 1615 (1985)].

Egyes találmány szerinti vegyületek nagy szelektivitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában, míg más találmány szerinti vegyületek vegyes kötődési profilt mutatnak. Bizonyos találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak mind az 5-HT_{1A} receptorok, mind a D_2 receptorok vonatkozásában. Az összes említett típusú vegyület hasznosítható különböző megbetegedések kezelésére.

Látható tehát a fenti 1., 2. és 3. táblázatokból, hogy a találmány szerinti vegyületeknek nagy az affinitásuk az 5-HT_{1A} receptorok vonatkozásában, ugyanakkor egyes találmány szerinti vegyületek részleges agonisták gyenge és közepes közötti hatással. Közelebbről, néhány találmány szerinti vegyület antagonista hatást mutat az 5-MeO-DMT vizsgálatban és igen csekély hatékonyságot a 8-OH-DPAT "cue" vizsgálatban. Továbbá néhány találmány szerinti ve-

gyület nagy affinitású mind az 5-HT_{1A}, mind a D₂ receptorok vonatkozásában, ugyanakkor nagy hatékonyságú hatást mutat a 8-OH-DPAT "cue" vizsgálatban.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

Így például tablettákat állíthatunk elő úgy, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásos segédanyagokkal és/vagy hígítóanyagokkal, majd a kapott keveréket hagyományos tablettázóberendezésben sajtolásnak vetjük alá. A segédanyagokra vagy hígítóanyagokra példaképpen megemlíthetjük a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnézium-sztearátot, zselatint, laktózt vagy gyantákat. Az ilyen célokra szokásosan alkalmazott bármely más segédanyag vagy adalékanyag, így például színezékek, ízesítőszer, konzerválószer stb. hasznosíthatók, abban az esetben, hogy ha a hatóanyagokkal összeférhetők.

Az injektálásra alkalmas oldatokat előállíthatjuk úgy, hogy a hatóanyagot és esetleges egyéb adalékokat feloldjuk injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, a kapott oldat térfogatát a kívánt értékre beállítjuk, ezután az oldatot sterilizáljuk és alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Az ilyen célokra szokásosan alkalmazott bármely adalékanyag, például a tonicitást elősegítő ágensek, konzerválószer, antioxidánsok, stb. hasznosíthatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekre néhány jellegzetes összetételt adunk meg a következőkben pél-

daszerűen.

1) Tabletták, amelyek szabad bázisra számítva 5,0 mg mennyiségben (1a) vegyületet tartalmaznak:

(1a) vegyület	5,0 mg
laktóz	60 mg
kukoricakeményítő	30 mg
hidroxi-propil-cellulóz	2,4 mg
mikrokristályos cellulóz	19,2 mg
A típusú Croscarmellose-nátrium	2,4 mg
magnézium-sztearát	0,84 mg

2) Tabletták, amelyek szabad bázisra számítva 0,5 mg mennyiségben (1f) vegyületet tartalmaznak:

(1f) vegyület	0,5 mg
laktóz	46,9 mg
kukoricakeményítő	23,5 mg
Povidone	1,8 mg
mikrokristályos cellulóz	14,4 mg
A típusú Croscarmellose-nátrium	1,8 mg
magnézium-sztearát	0,63 mg

3) Szirup, amely ml-ként a következő komponenseket tartalmazza:

(2bb) vegyület	2,5 mg
szorbit	500 mg
hidroxi-propil-cellulóz	15 mg
glicerin	50 mg
p-hidroxi-benzoészter	1 mg
p-hidroxi-benzoészter	0,1 mg

- 59 -

etanol	0,005 ml
ízesítőszer	0,05 mg
szacharin-nátriumsó	0,5 mg
víz	1 ml-hez szükséges mennyiség

4) Injektálásra alkalmas oldat, amely ml-ként a következő komponenseket tartalmazza:

(2e) vegyület	0,5 mg
szorbit	5,1 mg
ecetsav	0,08 mg
injektálásra alkalmas víz	1 ml-hez szükséges mennyiség

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű kondenzált benzo-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik - a képletben

- A** jelentése 2-6-tagú úgynevezett "spacer"-csoport, mégpedig egyenes vagy elágazó láncú alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport, vagy pedig 3-7-tagú cikloalkilén-csoport, mimellett a spacer-csoport adott esetben aril- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített lehet;
- B** jelentése poláris kétértékű csoport, és pedig -SO-, -SO₂- vagy (II) általános képletű csoportból megválasztott csoport, és az utóbbi képletben W jelentése oxigén- vagy kénatom és Z jelentése -(CH₂)_n- általános képletű csoport (n értéke 2 vagy 3), -CH=CH- képletű csoport, -COCH₂- képletű csoport, -CSCH₂- képletű csoport vagy halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1,2-fenilén-csoport;
- U** jelentése nitrogénatom vagy metilcsoport;
- a szaggatott vonal** egy adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal, és ha ez a kémiai kötés jelen van, akkor U szénatomot jelent;
- X** jelentése (IX)-(LXII) képletű, kétértékű, 3-4-tagú csoportok valamelyike, és ezekben a képletekben a pontozott vonal adott esetben jelenlévő kettőskötésre utal, miáltal a benzolgyűrűvel karbociklusos vagy heterociklusos kondenzált gyűrűt képez;

- R¹** jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, aril-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-alkil-, cikloalkil-alkenil-, cikloalkil-alkinil-, cikloalkenil-alkinil-, aril-alkil- vagy difenil-alkilcsoport, mimellett bármelyik alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy kettő hidroxilcsoporttal, azzal a megkötéssel, hogy ha Z jelentése 1,2-feniléncsoport és U jelentése nitrogénatom, akkor **R¹** jelentése aril- vagy szubsztituált arilcsoport;
- R²** és **R³** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, vagy együtt etilén- vagy propilén-hidat alkotnak;
- R⁴**, **R⁵** és **R⁶** egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, hidroxil-, rövid szénláncú alkil-tio-, rövid szénláncú alkil-amino-, rövid szénláncú dialkil-amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil- vagy trifluor-metil-tiocsoportot jelent;
- R⁷** és **R⁸** egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy trifluor-metil-, rövid szénláncú alkil-, egy vagy több hidroxilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkil-, aril-, ciano-, -COOR⁹ vagy -CONR¹⁰R¹¹ csoportot jelent, mimellett **R⁹**, **R¹⁰** és **R¹¹** jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; továbbá bármely jelenlévő arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több szubsztituenssel, éspedig halogénatomok, rövid szénláncú alkilcsoportok, rövid

szénláncú alkoxicsoportok, hidroxilcsoportok, rövid szénláncú alkil-tiocsoportok, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoportok, rövid szénláncú alkil-aminocsoportok, rövid szénláncú dialkil-aminocsoportok, cianocsoportok, trifluor-metilcsoportok és trifluor-metil-tiocsoportok közül megválasztott helyettesítővel.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy A jelentése 2-6-tagú alkilén csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy B jelentése $-SO-$, $-SO_2-$ vagy az 1. igénypontban definiált (II) általános képletű csoport, és az utóbbi képletben W jelentése oxigénatom és Z jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport (n értéke 2 vagy 3), $-CH=CH-$ képletű csoport vagy halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1,2-fenilén csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy X jelentése (XXXIV), (XXXIII), (XXVIII), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XXXV) vagy (XXXVI) általános képletű kétvegyértékű 3-4-tagú csoport, illetve (LXIII) vagy (LXIV) képletű csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy R^1 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-, cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkil csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy R^1 jelentése rövid szénláncú al-

kilcsoport, fenilcsoport, az 1. igénypontban felsorolt szubsztituensek közül eggyel szubsztituált fenilcsoport, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkilcsoport, adamantilcsoport, az 1. igénypontban definiált szubsztituensek közül adott esetben eggyel szubsztituált fenil-(rövid szénláncú)-alkilcsoport vagy naftilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelent.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy R^4 , R^5 és R^6 hidrogén- és halogénatomok közül egymástól függetlenül van megválasztva.

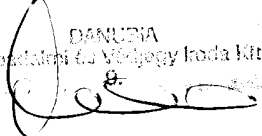
9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövid szénláncú alkilcsoportot, arilcsoportot, karbamoilcsoportot vagy $-COOR^9$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövid szénláncú alkilcsoportot, az 1. igénypontban definiált szubsztituensek közül eggyel adott esetben helyettesített fenilcsoportot, karbamoilcsoportot vagy $-COOR^9$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

11. Gyógyászati készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy legalább egy, az 1-10. igénypontok bármelyike

lyikében definiált új kondenzált benzo-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmaz terápiásan hatásos mennyiségben egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyaggal kombinációban.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Vegyipari Kft.


Molnár Imre

szabadalmi ügyvivő

Buzsácsi

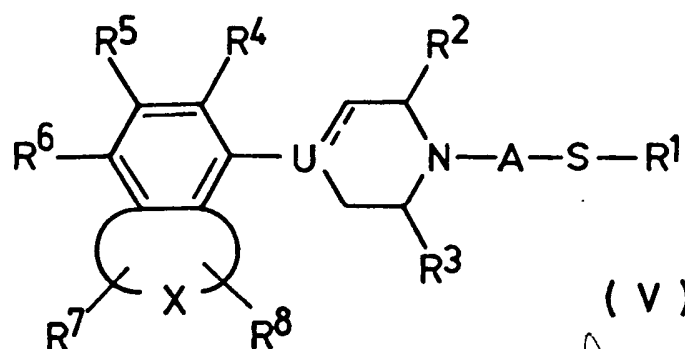
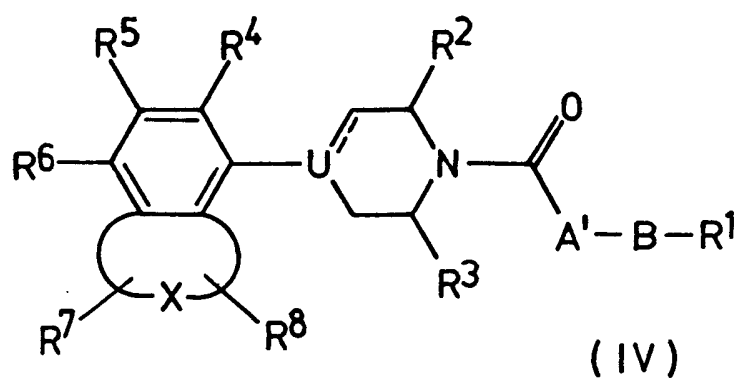
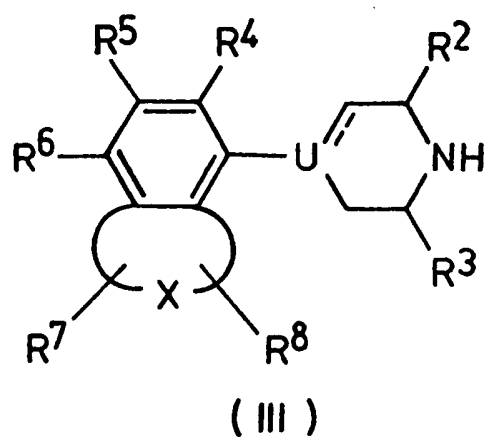
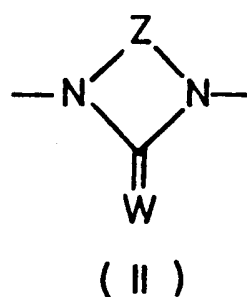
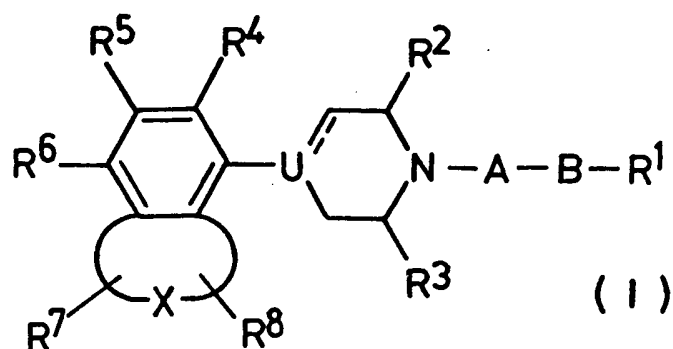
+ rajzoldalel

Aktaszámunk: 81650-3086 MR

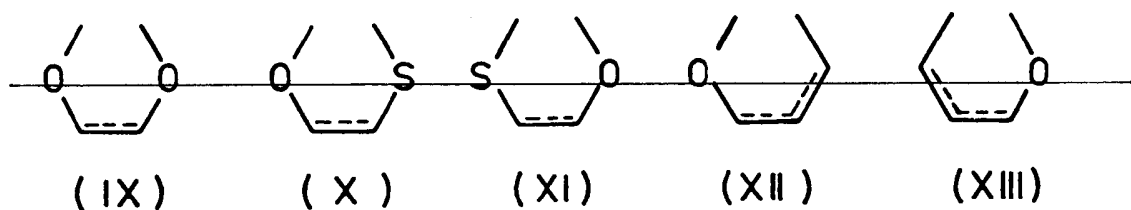
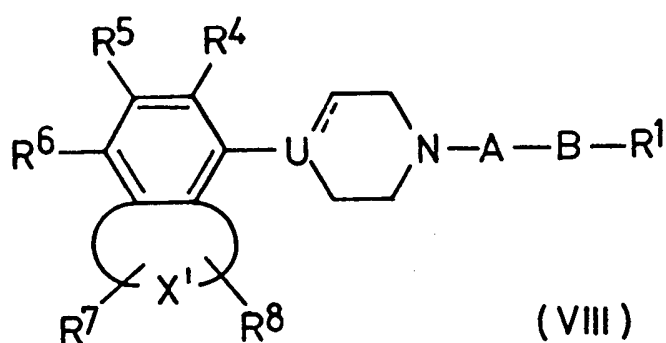
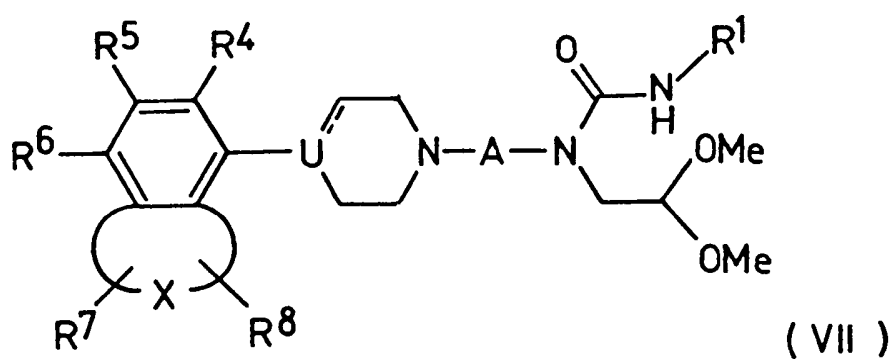
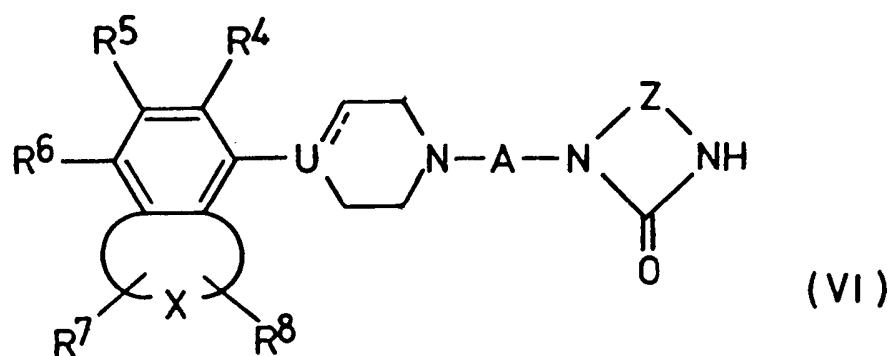
Ügyintézőnk: Molnár Imre

1668/95

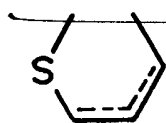
5/1



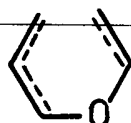
Indur Vata



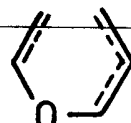
Handwritten signature and text:
 Szabadalmazkodó
 Dr. Varga



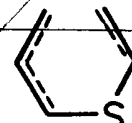
(XIV)



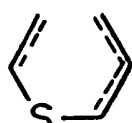
(XV)



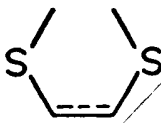
(XVI)



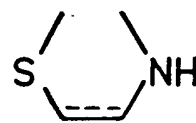
(XVII)



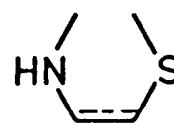
(XVIII)



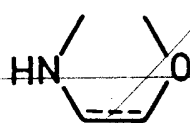
(XIX)



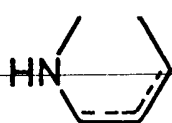
(XX)



(XXI)



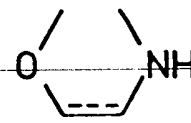
(XXII)



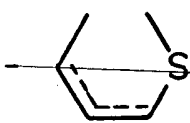
(XXIII)



(XXIV)



(XXV)



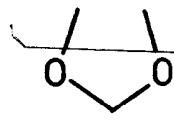
(XXVI)



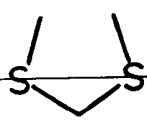
(XXVII)



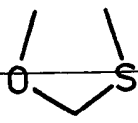
(XXVIII)



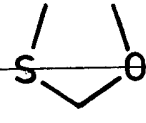
(XXIX)



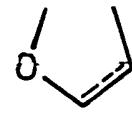
(XXX)



(XXXI)



(XXXII)

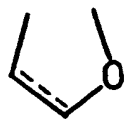


(XXXIII)

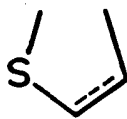
Indira Vals

1668/95

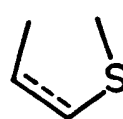
5/4



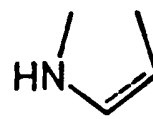
(XXXIV)



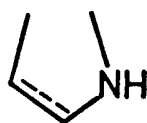
(XXXV)



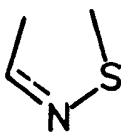
(XXXVI)



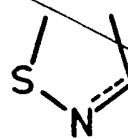
(XXXVII)



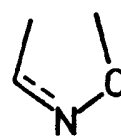
(XXXVIII)



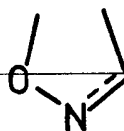
(XXXIX)



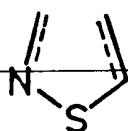
(XL)



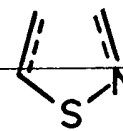
(XLI)



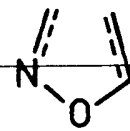
(XLII)



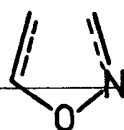
(XLIII)



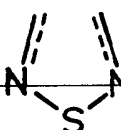
(XLIV)



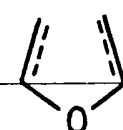
(XLV)



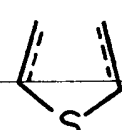
(XLVI)



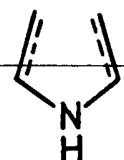
(XLVII)



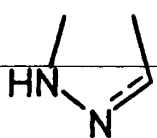
(XLVIII)



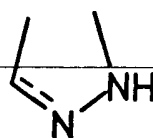
(XLIX)



(L)



(LI)

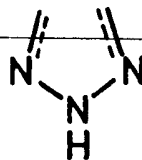


(LII)

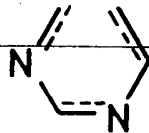


(LIII)

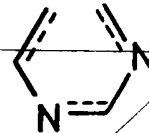
Szabadalmi
Jedlik Válas



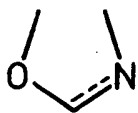
(LIV)



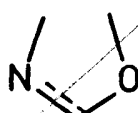
(LV)



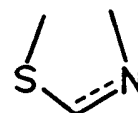
(LVI)



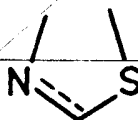
(LVII)



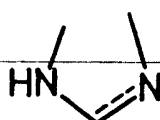
(LVIII)



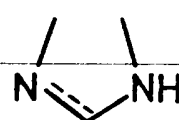
(LIX)



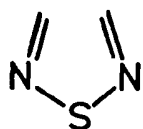
(LX)



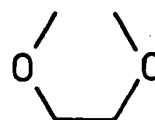
(LXI)



(LXII)



(LXIII)



(LXIV)

DAVIDIA
Szabadalmi és Gyártási Iroda Kft.
[Handwritten signature]