



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 063 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02124

(22) A bejelentés napja: 1994. 07. 18.

(30) Elsőbbségi adatok:

08/092,848 1993. 07. 19. US

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1995. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 11. 29.

(72) Feltalálók:

Kongsamut, Sathapana, Madison, New Jersey
(US)
Smith, Craig Paul, Hillsborough, New Jersey (US)
Woods, Ann Theresa, High Bridge, New Jersey
(US)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst Marion Roussel, Incorporated,
Somerville, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás N-(piridinil)-1H-indol-1-amint tartalmazó, kínzó kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületet – a képletben

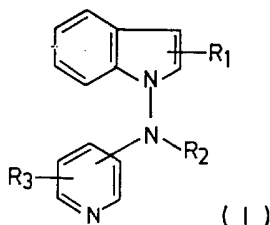
R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom –

vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekké alakítják.



A találmányunk tárgyát képező eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

Az EP 534 343 A1 1H- és 2H-indazol- és -indol-származékokat, valamint benzo[b]tiofén- és 1,2-benzizotiazol-származékokat ismerteti, ahol a vegyületek aromás része amino-piridinil-csoporttal helyettesített.

Az EP 287 982 a találmány szerinti vegyületek előállítási eljárását ismerteti, és leírja a vegyületek fájdalomcsillapító, antidepresszáns és memóriát fokozó hatását.

Az EP 509 402 3-piridinil-amino-indol- és -benzo[b]tiofén-származékokat ismerteti. A vegyületek biológiai hatásosságát nem említik.

A találmány szerint az ismert módon előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekké alakítjuk.

A leírásunkban és az igénypontokban megadott kémiai képletek vagy elnevezések magukban foglalják a vegyületek összes sztereoizomerjét, optikai és geometriai izomerjeit, ha ezek lehetségesek, valamint a vegyületek gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóit és szolvátjait, így például hidrátjait is.

A leírásunkban és az igénypontokban alkalmazott kifejezések a következő jelentésűek.

Az 1–7 szénatomos alkilcsoportok például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil- és egyenes vagy elágazó szénláncú pentil- és hexilcsoportok.

Ha másként nem jelöljük, a halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek a találmányunk szerint előállíthatók a megadott reakcióvázlatok szerint, ahol a képletekben R₁, R₂ és R₃ jelentése egyéb megjelölés hiányában a megadott.

A lépés

Egy (II) általános képletű N-amino-indol – a képletben R₁ és R₂ jelentése a megadott – egy (III) általános képletű klór- vagy fluor-piridinnel – a képletben R₃ jelentése a megadott, és X jelentése klór- vagy fluoratom – reagáltatunk, és így az (Ia) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

A reakciót általában éter oldószerben, így bisz(2-metoxi-etil)-éterben, dietil-éterben, dimetoxi-éterben, dioxánban vagy tetrahydrofuranban, vagy poláros aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, N-metil-2-pirrolidonban, hexametil-foszforamidban vagy dimetil-szulfoxidban vagy protikus oldószerben, így etanolban vagy izopropanolban folytatjuk le mintegy 20 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten.

A reakciót az a) reakcióvázlat szemlélteti.

B lépés

Az A lépéssel alternatív módon egy, előzőek szerint előállított (Ib) általános képletű vegyületet erős bázis-

sal, így nátrium-hidriddel reagáltatunk megfelelő oldószerben, így poláros aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy éter oldószerben, vagy aromás szénhidrogén oldószerben, mintegy –10 °C és 50 °C közötti, előnyösen 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, és az így kapott megfelelő aniont R₂-Hal általános képletű, rövid szénláncú alkil-kloriddal vagy bromiddal – a képletben Hal jelentése klór- vagy brómatom, és R₂ jelentése a megadott – vagy (R₂O)₂SO₂ általános képletű di(rövid szénláncú alkil)-szulfáttal reagáltatjuk mintegy –10 °C és 80 °C közötti, előnyösen 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, és így az (Ia) általános képletű vegyületeket – a képletben R₂ jelentése a megadott – állítjuk elő.

A reakciót a b) reakcióvázlat szemlélteti.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak kényszerképzetes neurózis kezelésére. Ezt a következőkben részletesen ismertetett vizsgálattal igazoljuk, amely patkányokban rendszeresség által indukált polidipszia vizsgálatán alapul.

Ez a vizsgálat a szerotonin ismételt felvételét gátló hatású vegyületek hatásosságának vizsgálatára szolgál, amely szerint ezeknek a vegyületek kényszerképzetes neurózis (OCD) kezelésére való hatásosságát vizsgáljuk. Olyan patkányoknál, amelyekről megvontuk az élelmet, majd meghatározott időn keresztül rendszeres táplálkozást és szabad víz-hozzáférhetőséget biztosítottunk, túl nagy mennyiségű folyadékfogyasztás jelentkezik, ez polidipszia néven ismert. Ez a rendszeres táplálkozás útján indukált polidipszia (SIP) nem magyarázható a vízmegvonás következtében fellépő fiziológiai hiánnyal. Ezen túlmenően, a nagy mennyiségű folyadékfogyasztás szükségtelen, mivel nem jelent a patkányok számára előnyt vagy nem jár haszonnal (Falk, 1971, Robbins & Koab, 1980). Azok a szerotonin ismételt felvételét gátló anyagok, amelyek csökkentik a kényszerképzeti viselkedést OCD esetén, szintén csökkentik a rendszeresség által indukált polidipsziás viselkedést (Goadman, 1990; Insel és munkatársai, 1990; Rapoport, 1991; Woods és munkatársai, 1993).

Az eljárás

180–220 g testtömegű hím Wistar-patkányokat (Charles River) csoportokba osztva elhelyeztünk, és az „NIH Guide to Care and Use of Laboratory Animals” (National Institute of Health Care Publications, No. 85–23, 1985, javított kiadás) irodalmi helyen leírtak szerint tartottuk őket 12 óra világos/12 óra sötét ciklus alatt, miközben szabadon kaptak táplálékot és vizet. Néhány nap akklimatizálódás után a patkányokat külön ketrecekbe helyeztük, és korlátozottan kaptak táplálékot, ez a táplálékmenyiség szabad táplálkozási súlyuk 80%-ának fenntartásához volt elég; és ezt a korlátozott mennyiségű táplálékadagolást a kísérlet megkezdését megelőzően legalább 3 napig folytattuk. Ezt a táplálkozási módot úgy alkalmaztuk, hogy a patkányok négy tápanyag pelletet kaptak naponta, minden pellet 4 g tömegű volt. A patkányokat azonosítási számmal jelöltük, vagy örv segítségével, vagy pedig a fülük végén, mivel állandóan nagyszámú állatból álló csoportokat kezeltünk. Polidipszia indukálásának céljából a patkányokat hangszigetelt kamrákba

helyeztük, és ezekben egy pelletszétosztó berendezés automatikusan 2×45 mg tömegű (Noyes) pelleteteket adott meghatározott időpontokban, minden 60. másodpercben egyszer (a továbbiakban „FT-60 másodperc rend” rövidítést használjuk), és az egész vizsgálatot 150 percig folytattuk. A vizsgálati kamrákban víz mindig hozzáférhető volt. Azokon a napokon, amikor az állatok a kamrákban táplálékot kaptak, nem kaptak a 4 g-os pelletet. 4 hét (hétfőtől péntekig) elteltével az ET-60 másodperc táplálkozási rend alkalmazása után a patkányoknak mintegy 80%-a fogyasztotta az előre meghatározott mennyiségű vizet (60 ml-nél nagyobb mennyiségű víz vizsgálati szakaszonként), és ezeket az állatokat tekintettük polidipsziásnak. A patkányokat ezután véletlenszerűen csoportokba osztottuk, úgy, hogy ezekben hasonló számú állatok voltak. Ugyancsak véletlenszerűen választottunk ki a csoportokból állatokat a nap különböző időpontjaiban és különböző kamrákban végzett vizsgálatok számára. Patkányoknak ($N=8$) intraperitoneálisan (i. p.) hordozót vagy a megfelelő vegyületet adtuk naponta. Az adagolás megkezdése után a patkányokat hetente egyszer vizsgáltuk a vizsgálati kamrákban a SIP megállapítására. A vizsgálati napokon 60 perces előkezelést alkalmaztunk. A vizsgálatokat 29 napig folytattuk. A polidipszia csökkenése a kínzó kényszerképzetes neurózis tüneteinek potenciális csökkenthetőségére utalt.

A kísérleteket Mann Whitney U-vizsgálat szerint analizáltuk.

A hatóanyagok

A vegyületeket feloldottuk vagy szuszpendáltuk desztillált vízben egy csepp Tween 80 alkalmazásával, és i. p. injektáltuk 1 ml/kg adagolási mennyiségben. Meghatároztuk a sótartalmat, és az adagolási mennyiséget 100% bázisként adtuk meg.

Irodalmi hivatkozások

1. Falk, J. (1971): The Nature and Determinants of Adjunctive Behaviour, Physiology and Behaviour 6, 577–588.
2. Goodman W. K., Price, L. H., Delgado D. K., Palumbo, J., Krystal, J. H., Nagy, L. M., Rassmussen, S. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., (1990): Specificity of Serotonin Re-Uptake Inhibitors in the Treatment of OCD, Arch. Gen. Psych. 47: 577–585.
3. Insel, T. R., Zohar, J., Benkelfat, C., Murphy, C., (1990): Serotonin in Obsessions, Compulsions, and the Control of Aggressive Impulses, Annals NY Acad., Sci. 600: 574–586.
4. Pitman, K. K. (1989): Animal Models of Compulsive Behaviour, Biol. Psych. 26: 189–198.
5. Rapoport, J. L., (1991): Recent Advances in Obsessive-Compulsive Disorder, Neuropsychopharmacology. 5, 1–10.
6. Woods, A., Smith, C., Szewczak, M., Dunn, R. W., Cornfeldt, M., (1993): Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors Decrease Schedule-Induced Polydipsia in Rats: A Potential Model for Obsessive Compulsive Disorder, Psychopharmacology, 112: 195–198.

Az előzőekben leírtak szerinti vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban adjuk meg néhány találmány

szerinti vegyület és két referenciavegyület vonatkozásában.

1. táblázat
Polidipszia patkányokban

A vegyület	Az adagolási mennyiség (mg/kg i. p/nap)
N-(3-fluor-4-piridinil)-N-propil-3-metil-1H-indol-1-il-amin	aktív 15-nél
N-(4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-amin HCl (referenciavegyületek)	aktív 10-nél
Klomipramin	aktív 5-nél
Fluoxetin	aktív 5-nél

Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy a két találmány szerinti vegyület a referenciavegyületekhez hasonlóan lényegesen csökkenti a kiváltott polidipsziát. Ennek alapján a találmány szerinti vegyületek – mivel valószínűleg hasonló mechanizmus útján hatnak, mint a referenciavegyületek – alkalmasak a kényszerképzetes neurózis kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét a betegnek különböző módon, például orálisan, kapszulák vagy tabletták formájában, parenterálisan, steril oldatok vagy szuszpenziók formájában, és bizonyos esetekben intravénásan, steril oldatok formájában adagolhatjuk. A szabadbázis-végtermékek önmagukban is hatásosak, de gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik formájában formálhatók és adagolhatók a jobb stabilitás, a jobb kristályosodás, jobb oldhatóság figyelembevételével.

A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók előállítására alkalmas savak a találmányunk szerint szerves savak, így hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav, perklórsav, valamint szerves savak, így borkősav, citromsav, ecetsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav és oxálsav.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk orálisan, például inert hígítószerrel vagy étkezésre alkalmas hordozóanyaggal együtt, vagy zselatinkapszulákba zárhatjuk a hatóanyagot, vagy tablettákká sajtoltatjuk. Orális adagolás céljából a találmány szerinti hatóanyagokat segédanyagokkal tablettákká, cseppekké, kapszulákká, elixírekké, szuszpenziókká, szirupokká, ostyákká, rágógumikká alakíthatjuk. A készítmények legalább 0,5% hatóanyagot tartalmaznak, és mennyiségük az adagolási formától függetlenül általában 4 tömeg% és mintegy 70 tömeg% közötti. A készítmények hatóanyag-tartalma olyan, hogy megfelelő adagolást érjünk el. A találmányunk szerinti előnyös készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az orális adagolási egység 1,0 és 300 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

A tabletták, pirulák, kapszulák, cseppek és egyéb készítmények tartalmazhatnak további adalékanyagokat: kötőanyagot, így mikrokristályos cellulózt, tragantgumit vagy zselatint, egyéb kötőanyagot, így keményítőt

vagy laktózt, szétesést elősegítő anyagot, így alginsavat, Primogélt, búzakeményítőt, sikosítóanyagot, így magnézium-sztearátot vagy Sterotext; fényesítőanyagot, így kolloid szilícium-dioxidot, édesítőszer, így szukrózt vagy szacharint, és ízjavító anyagot, így fodormentát, metil-szalicilátot vagy narancsaromát. Ha az adagolási egység kapszula, ez tartalmazhat az előzőekben felsoroltak mellett folyékony hordozóanyagot, így zsírsavolajat. További adagolási formák tartalmazhatnak különböző olyan adalékanyagokat, amelyek az adagolási egység fizikai formáját változtatják meg, így bevonatokat. A tabletták és pirulák be lehetnek vonva cukorral, selakkal, vagy más enterális bevonattal. A szirupok a hatóanyag mellett tartalmazhatnak édesítőszerként cukrot és konzerválószerkeket, festékeket, szín-, ízjavító anyagokat. A különböző készítményekben alkalmazott anyagok gyógyászati szempontból tiszták, és az alkalmazott mennyiségben nem toxikusak.

Parenterális adagolás céljából a találmány szerinti hatóanyagokat oldatokká vagy szuszpenziókká alakítjuk. Ezek a készítmények legalább 0,1% hatóanyagot tartalmaznak, de a hatóanyag mennyisége lehet 0,5 és mintegy 30 tömeg% közötti. Az ilyen készítményekben olyan mennyiségű hatóanyagot alkalmazunk, hogy megfelelő adagolást érjünk el. Előnyös találmány szerinti készítmények azok a parenterális adagolásra alkalmas készítmények, amelyeknek adagolási egysége 0,5 és 100 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

Az oldatok és a szuszpenziók tartalmazhatnak steril hígítószer, így injekciós célra szolgáló vizet, sóoldatot, rögzített olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószert, antibakteriális szereket, így benzil-alkoholt vagy metil-parabéneket, antioxidánsokat, így aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfítot, kelátképző szereket, így etiléndiamin-tetraecetsavat, pufferanyagokat, így acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat, a tónus beállítására szolgáló szereket, így nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítmény eldobható injekciós tűkben kerülhet elhelyezésre, vagy üvegből vagy műanyagból készült többszörös adagolási mennyiséget tartalmazó fiolákba helyezhető.

A kínzó kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas találmány szerinti hatóanyagok példaként felsoroljuk a következőket:

N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-etil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
3-etil-N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
5-klór-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
5-klór-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
5-bróm-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
5-bróm-N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
5-bróm-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
3-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
3-metil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-fluor-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-fluor-4-piridinil)-N-propil-3-metil-1H-indol-1-il-amin;

N-(3-fluor-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
2-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-metil-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-metil-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
5 N-(3-fluor-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-klór-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-fluor-4-piridinil)-2-metil-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-klór-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-il-amin;
3-etil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
10 N-butyl-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(2-metil-propil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-pentil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(2-metil-propil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(2-metil-etil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
15 2-metil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-klór-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-fluor-4-piridinil)-2-metil-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
N-(3-klór-4-piridinil)-3-metil-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
20 3-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin;
3-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin;
2-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin; és
25 2-metil-N-(3-metil-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin.

A következő példákkal a találmányunk szerint a kínzó kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál felhasználható vegyületek szintézisét mutatjuk be.

1. példa

N-(4-Piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

1H-Indol-1-il-aminnak (30 g), 4-klór-piridin-hidrokloridnak (34 g) és piridinnek (18 g) 250 ml izopropanolban készített oldatát 85 °C hőmérsékleten keverjük 1,5 órán át, majd lehűtjük, összekeverjük jeges vízzel, meglúgosítjuk nátrium-karbonáttal, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és sötét olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát), majd oszlopkromatográfiásan (alumínium-oxid, éter) tisztítjuk, így 24 g olajat kapunk. 3,6 g mintát nagy teljesítményű folyadékkromatográfiásan (a továbbiakban HPLC) (szilikagél, etil-acetát) tisztítunk, így 3,5 g olajat kapunk. A kapott olajat maleátsójjá alakítjuk, és kétszer átkristályosítjuk metanol/éter elegyből, így 3,8 g tűkristályt kapunk. Olvadáspont: 50 145–146 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{13}H_{11}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=62,75, H%=4,65, N%=12,92; kapott: C%=62,62, H%=4,81, N%=12,73.

2. példa

N-Metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminomaleát

N-(4-Piridinil-1H)-indol-1-il-aminnak (7,4 g) 30 ml dimetil-formamidban készített oldatát hozzáadjuk 60 NaH-nek (1,6 g, 60%-os ásványolajban készített NaH-

diszperziót hexánnal mostunk, a folyadékot dekantáljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot 10 ml dimetil-formamidban diszpergáltuk) jéggel hűtött szuszpenzió-jához. Az anionképződés után az elegyhez dimetil-szulfátnak (5 g) 10 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd összekeverjük jeges vízzel, és éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és 8 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát), oszlopkromatográfiásan (alumínium-oxid, éter) és HPLC-vel (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 2, 9 g olajat kapunk. A kapott olajat maleátsójjá alakítjuk és kétszer átkristályosítjuk metanol/éter elegyéből, így 2,1 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 103–104 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=63,70, H%=5,05, N%=12,39; kapott: C%=63,36, H%=4,93, N%=12,39.

3. példa

N-Etil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

Nátrium-hidridnek (1,7 g, 60%-os ásványolajban készített NaH-diszperziót hexánnal mostunk, a folyadékot dekantáltuk, és a visszamaradó szilárd anyagot 5 ml dimetil-formamidban szuszpendáltuk) jéggel lehűtött szuszpenziójához lassan hozzáadjuk N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnek (7,6 g) 25 ml dimetil-formamidban készített oldatát. Az anionképződés után az elegyhez lassan hozzáadjuk a dietil-szulfátnak (6,4 g) 10 ml dimetil-formamidban készített oldatát. 1 óra elteltével a reakcióelegyet összekeverjük jeges vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és 11 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 6, 2 g olajat kapunk. A kapott olajat oszlopkromatográfiásan (alumínium-oxid, éter) tisztítjuk, így 6 g olajat kapunk. 3 g mintát maleátsójjá alakítunk, és etanol/éter, majd metanol/éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 2,7 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 119–120 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{15}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=64,58, H%=5,41, N%=11,89; kapott: C%=64,72, H%=5,49, N%=12,11.

4. példa

A rész: N-Propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

N-(4-Piridinil)-1H-indol-1-il-aminnek (6 g) 25 ml dimetil-formamidban készített oldatát lassan hozzáadjuk NaH-nek (1,3 g 60%-os, ásványolajban készített NaH-diszperziót hexánnal mostunk, a folyadékot dekantáltuk, és a visszamaradó szilárd anyagot 5 ml dimetil-formamidban diszpergáltuk) jéggel hűtött szuszpenziójához. Az anionképződés után az elegyhez 1-bróm-propánnak (4 g) 5 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd összekeverjük jeges vízzel,

és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és 8 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat HPLC-vel (szilikagél, etil-acetát), majd oszlopkromatográfiásan (alumínium-oxid, éter) tisztítjuk, így 6,4 g olajat kapunk. A kapott olajat maleátsójjá alakítjuk, és metanol/éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 6,8 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 115–116 °C.

10 Elemanalízis a $C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=65,38, H%=5,76, N%=11,44; kapott: C%=65,26, H%=5,71, N%=11,34.

B rész

15 *N-Propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid*

A kapott szabad bázist hidroklorid-sójjá alakítjuk, amelyet metanolból átkristályosítunk. Olvadáspont: 212–214 °C.

20 Elemanalízis a $C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján: számított: C%=66,78, H%=6,30, N%=14,60; kapott: C%=66,77, H%=6,39, N%=14,59.

5. példa

25 *3-Etil-N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid*

3-Vinil-N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnek (5 g) 0,5 g platina-oxidot tartalmazó 250 ml etanolban készített oldatát 50 psi nyomáson 1 órán át hidrogénezzük. A kapott reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet 5 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 3,5 g olajat kapunk. A kapott olajat hidroklorid-sójjá alakítjuk etanol/éter elegyében, és metanol/éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 3,0 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 262 °C (bomlás).

35 Elemanalízis a $C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján: számított: C%=66,77, H%=6,30, N%=14,60; kapott: C%=66,87, H%=6,33, N%=14,57.

40

6. példa

5-Klór-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

5-Klór-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnek (3,3 g) 15 ml dimetil-formamidban készített oldatát lassan hozzáadjuk nátrium-hidridnek (0,65 g, 60%-os, hexánnal mosott olajos diszperzió) 5 ml dimetil-formamidban készített, jéggel hűtött szuszpenziójához. Az anionképződés után az elegyhez 1-bróm-propánnak (2 g) 5 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet összekeverjük jeges vízzel, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és 5 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 3,1 g olajat kapunk. A kapott olajat maleátsójjá alakítjuk etanol/éter elegyében, majd metanol/éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 3,4 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 130 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=59,77, H%=5,02, N%=10,46;

kapott: C%=59,97, H%=5,13, N%=10,35.

7. példa

5-Bróm-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

5-Bróm-1H-indol-1-il-aminnak (13 g), 4-klór-piridin-hidrokloridnak (14 g) és piridinnek (7,2 g) 100 ml izopropanolban készített oldatát 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük, összekeverjük jeges vízzel, és a kapott reakcióelegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, diklór-metánnal extraháljuk és szűrjük. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és sötét olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 11 g olajat kapunk. A kapott olajat etanol/éter elegyében maleátsójjá alakítjuk, így 13 g szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 155–157 °C (bomlás). 3 g mintát metanol/éter elegyből átkristályosítunk, így 2, 8 g kristályos terméket kapunk. Olvadáspont: 161–162 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{13}H_{10}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=50,51, H%=3,49, N%=10,40;

kapott: C%=50,46, H%=3,56, N%=10,40.

8. példa

5-Bróm-N-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

5-Bróm-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnak (2,7 g) 20 ml dimetil-formamidban készített oldatát lassan hozzáadjuk nátrium-hidridnek (0,45 g, 60%-os, hexánnal mosott diszperzió) 5 ml dimetil-formamidban készített, jéggel hűtött szuszpenziójához. Az anionképződés után az elegyhez dimetil-szulfátnak (1,4 g) 5 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet összekeverjük jeges vízzel, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és 2 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 1,4 g olajat kapunk. A kapott olajat etanol/éter elegyében maleátsójjá alakítjuk, így 1,2 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 110–111 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=51,69, H%=3,86, N%=10,05;

kapott: C%=51,55, H%=3,89, N%=10,14.

9. példa

5-Bróm-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

5-Bróm-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnak (4,9 g) 25 ml dimetil-formamidban készített oldatát lassan hozzáadjuk nátrium-hidridnek (0,8 g, 60%-os hexánnal mosott, olajos diszperzió) 5 ml dimetil-formamidban készített, jéggel hűtött szuszpenziójához. Az

anionképződés után az elegyhez 1-bróm-propánnak (2,5 g) 5 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet összekeverjük jeges vízzel, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 5 g olajjá pároljuk be. A kapott olajat flash-kromatográfiásan (szilikagél, etil-acetát) tisztítjuk, így 4,5 g olajat kapunk. A kapott olajat etanol/éter elegyében maleátsójjá alakítjuk, így 5,4 g szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 150–152 °C (bomlás). A kapott szilárd anyagot metanol/éter elegyből átkristályosítjuk, így 4,8 g kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 157–158 °C (bomlás).

5

10

15

számított: C%=53,82, H%=4,52, N%=9,42;

kapott: C%=53,63, H%=4,62, N%=9,40.

20

10. példa

3-Metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-oxalát

200 ml izopropanolhoz hozzáadjuk 4-klór-piridin-hidrokloridot (7,5 g), és 3-metil-1H-indol-1-il-amint (7,6 g). A reakcióelegyet 90 °C hőmérsékleten keverjük 6 órán át, majd 400 ml jeges vízbe öntjük, és 5 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegy pH-értékét Na_2CO_3 -oldattal 10-re állítjuk be, majd a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk (telített NaCl, vízmentes magnézium-szulfát). Szűrés után az oldószert lepároljuk, így 8,4 g sűrű, barna olajat kapunk, amelyet szilikagél oszlopon etil-acetáttal eluálunk HPLC-módszerrel. A kívánt frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 7,4 g barna olajat kapunk. 2,3 g anyagot ebből feloldunk 50 ml etanolban, és pH-értékét etanos oxálsavoldattal 1-re állítjuk be, majd a kapott oldatot éterrel hígítjuk. A kiváló csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk, így 4,0 g terméket kapunk. Olvadáspont: 130–135 °C (bomlás). A kapott anyagot etanol/éter (1:1) elegyből átkristályosítjuk, így 3,8 g terméket kapunk. Olvadáspont: 137 °C (bomlás). Elemanalízis a $C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_2H_2O_4$ összegképlet alapján:

30

számított: C%=61,33, H%=4,83, N%=13,41;

kapott: C%=61,41, H%=4,96, N%=13,28.

45

11. példa

3-Metil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

0,8 g 60%-os olajos NaH-diszperzióhoz hexánnal történő mosásával, majd a visszamaradó anyagnak 15 ml száraz dimetil-formamidban történő szuszpendálásával előállított hideg NaH-suszpenzióhoz 10 perc alatt hozzáadjuk 3-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnak (4,0 g) 25 ml száraz dimetil-formamidban készített oldatát. 10 perc elteltével az elegyhez propil-bromidnak (2,7 g) 15 ml dimetil-formamidban készített oldatát adjuk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig, 200 ml jeges vízbe öntjük, 5 percig keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk (telített NaCl, vízmen-

tes magnézium-szulfát). Szűrés után az oldószert lepároljuk, így 5 g barna olajat kapunk, amelyet szilikagél oszlopon eluálunk etil-acetáttal HPLC-módszerrel. A kívánt frakciókat egyesítjük és 2, 6 g barna olajj pároljuk be. A kapott olajat feloldjuk éterben, az oldat pH-értékét éteres maleinsavoldattal 1-re állítjuk be, és a kiváló fehér csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk, így 4,0 g terméket kapunk. Olvadáspont: 148 °C (bomlás). A kapott anyagot metanol/éter (1:10) elegyből átkristályosítjuk, így 3,5 g fehér kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 148–149 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=66,13, H%=6,08, N%=11,02;

kapott: C%=66,15, H%=6,02, N%=11,00.

12. példa

N-(3-Fluor-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-il-amin

200 ml izopropanolhoz hozzáadunk 4-klór-3-fluor-piridin-hidrokloridot (10 g) és 3-metil-1H-indol-amint (5,9 g). A kapott reakcióelegyet 90 °C hőmérsékleten keverjük 4 órán át, lehűtjük, és 500 ml jeges vízbe öntjük. Az így kapott reakcióelegy pH-értékét Na_2CO_3 -oldattal 10-re állítjuk be, és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk (telített NaCl, vízmentes magnézium-szulfát). Szűrés után az oldószert lepároljuk, így 10 g sötét olaj marad vissza, amelyet szilikagél oszlopon először diklór-metánnal, majd éter/petrol-éter (1:1) elegyével eluálunk flash-kromatográfiás eljárásban. A kívánt frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 6,2 g sárga, szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 45 °C. A kapott anyagból egy mintát átkristályosítunk izopropil-éter/hexán (1:1) elegyből, így sárga, szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 141–142 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}FN_3$ összegképlet alapján:

számított: C%=69,69, H%=5,02, N%=17,42;

kapott: C%=69,52, H%=5,01, N%=17,57.

13. példa

N-(3-Fluor-4-piridinil)-N-propil-3-metil-1H-indol-1-il-amin-1-hidroklorid

0,5 g 60%-os olajos NaH-szuszpenzióhoz hozzáadunk hexánnal történő mosásával, majd a visszamaradó anyagnak 10 ml dimetil-formamidban történő szuszpendálásával előállított NaH-szuszpenzióhoz hozzáadjuk N-(3-fluor-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-aminnak (3,0 g) 20 ml dimetil-formamidban készített oldatát jégfürdő-hőmérsékleten 10 perc alatt. A reakcióelegyet további 5 percig keverjük, majd 5 perc alatt hozzáadjuk propil-bromidnak (1,2 ml) 10 ml dimetil-formamidban készített oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig, 10 ml jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk (telített NaCl, vízmentes magnézium-szulfát). Szűrés után az oldószert lepároljuk, így 4 g barna olajat kapunk, amelyet szilikagél oszlopon 20% etil-acetátot tartalmazó DCM-mel eluálunk HPLC-eljárásban. A kívánt frakciókat egyesítjük, és sűrű, sárga olajj pároljuk be. Így 3,4 g terméket ka-

punk, amelyet feloldunk éterben, az oldat pH-értékét éteres sósavoldattal 1-re állítjuk be, és a kiváló fehér csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk, így 3,4 g anyagot kapunk. Ezt etanol/éter (1:20) elegyből átkristályosítjuk, így 2,7 g fehér kristályos anyagot kapunk. Olvadáspont: 193 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}FN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján:

számított: C%=63,84, H%=5,99, N%=13,14;

kapott: C%=64,11, H%=6,01, N%=13,20.

14. példa

N-(3-Fluor-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid

0,6 g 60%-os olajos NaH-szuszpenzióhoz hozzáadunk hexánnal történő mosásával, és a visszamaradó anyagnak 10 ml hideg dimetil-formamidban történő feloldásával készített NaH-szuszpenzióhoz hozzáadjuk N-(3-fluor-4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminnak 25 ml dimetil-formamidban készített oldatát. A kapott reakcióelegyet 5 °C hőmérsékleten keverjük 10 percig, majd hozzáadjuk bróm-propánnak (1,4 ml) 10 ml dimetil-formamidban készített oldatát. A kapott reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, 200 ml jeges vízbe öntjük, 5 percig keverjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk (telített NaCl, vízmentes magnézium-szulfát).

Szűrés után az oldószert lepároljuk, így 3,2 g barna olajat kapunk, amelyet szilikagél oszlopon 10% etil-acetátot tartalmazó DCM-mel eluálunk HPLC-eljárásban. A kívánt frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 2,4 g barna olajat kapunk, amelyet feloldunk 40 ml abszolút etanolban. Az oldat pH-értékét éteres sósavoldattal 1-re állítjuk be, majd 400 ml éterrel hígítjuk. A kiváló szürkésfehér csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk, így 2,1 g terméket kapunk. Olvadáspont: 198–200 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{16}H_{16}FN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján:

számított: C%=62,85, H%=5,60, N%=13,74;

kapott: C%=62,80, H%=5,60, N%=13,66.

15. példa

2-Metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin

A cím szerinti vegyületet 2-metil-1H-indol-1-il-aminból és 4-klór-piridin-hidrokloridból állítjuk elő 120 °C hőmérsékleten 30 perc alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 75–78 °C. Elemanalízis a $C_{14}H_{13}N_3$ összegképlet alapján:

számított: C%=75,31, H%=5,87, N%=18,82;

kapott: C%=75,02, H%=5,88, N%=18,66.

16. példa

N-(3-Metil-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin

A cím szerinti vegyületet 1H-indol-1-il-aminból és 4-klór-3-metil-piridin-hidrokloridból állítjuk elő izopropanolban 90 °C hőmérsékleten 6 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 78–80 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{13}N_3$ összegképlet alapján:

számított: C%=75,31, H%=5,87, N%=18,82;

kapott: C%=74,98, H%=5,83, N%=18,86.

17. példa

N-(3-metil-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin-oxalát

A cím szerinti vegyületet N-propil-1H-indol-1-il-aminból és 4-klór-3-metil-piridin-hidrokloridból állítjuk elő 1-metil-2-pirrolidinonban 120 °C hőmérsékleten 20 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 155 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_2H_2O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=64,21, H%=5,96, N%=11,82; kapott: C%=64,15, H%=5,85, N%=11,69.

18. példa

N-(3-fluor-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 1H-indol-1-il-aminból és 4-klór-3-fluor-piridin-hidrokloridból állítjuk elő izopropanolban 90 °C hőmérsékleten 4 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: >250 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{10}FN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján: számított: C%=59,21, H%=4,21, N%=15,93; kapott: C%=59,35, H%=4,36, N%=15,81.

19. példa

N-(3-Klór-4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 1H-indol-1-il-aminból és 3,4-diklór-piridin-hidrokloridból állítjuk elő izopropanolban 100 °C hőmérsékleten 4 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: >230 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{10}ClN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján: számított: C%=55,73, H%=3,96, N%=15,00; kapott: C%=55,97, H%=4,23, N%=14,64.

20. példa

N-(3-Fluor-4-piridinil)-2-metil-1H-indol-1-il-amin

A cím szerinti vegyületet 2-metil-1H-indol-1-il-aminból és 4-klór-3-fluor-piridin-hidrokloridból állítjuk elő 1-metil-2-pirrolidinonban, 1 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 157–158 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}FN_3$ összegképlet alapján: számított: C%=69,69, H%=5,02, N%=17,42; kapott: C%=69,53, H%=4,95, N%=17,28.

21. példa

N-(3-Klór-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet 3-metil-1H-indol-1-il-aminból és 3,4-diklór-piridin-hidrokloridból állítjuk elő izopropanolban 80 °C hőmérsékleten 5 óra alatt, lényegében az 1. példában leírtak szerint. A kapott terméket etanoltól átkristályosítjuk, olvadáspont: 278–280 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}ClN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján: számított: C%=57,16, H%=4,45, N%=14,29; kapott: C%=57,20, H%=4,44, N%=14,28.

22. példa

3-Etil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

A cím szerinti vegyületet 3-etenil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin hidrogénezésével állítjuk elő, lényegében az 5. példában leírtak szerint. Olvadáspont 133–134 °C.

5 Elemanalízis a $C_{18}H_{21}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=66,82, H%=6,37, N%=10,63; kapott: C%=66,73, H%=6,40, N%=10,62.

23. példa

10 *N-Butil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát*

A cím szerinti vegyületet N-(4-piridinil)-1H-indol-1-aminból és 1-bróm-butánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. A kapott terméket etanol/éter (1:10) elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont: 108–110 °C.

15 Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=66,13, H%=6,08, N%=11,02; kapott: C%=66,10, H%=6,05, N%=11,04.

24. példa

20 *N-(2-Metil-propil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát*

A cím szerinti vegyületet N-(4-piridinil)-1H-indol-1-aminból és 1-bróm-2-metil-propánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 101–103 °C.

25 Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=66,13, H%=6,08, N%=11,02; kapott: C%=66,03, H%=6,09, N%=11,01.

25. példa

30 *N-Pentil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát*

A cím szerinti vegyületet N-(4-piridinil)-1H-indol-1-aminból és 1-bróm-pentánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. A kapott terméket etanol/éter (1:9) elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont: 91–93 °C.

35 Elemanalízis a $C_{18}H_{21}N_3 \cdot C_4H_4N_4$ összegképlet alapján: számított: C%=66,82, H%=6,37, N%=10,63; kapott: C%=66,70, H%=6,29, N%=10,55.

26. példa

45 *N-(1-Metil-propil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát*

A cím szerinti vegyületet N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminból és 2-bróm-butánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. A kapott terméket etanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont: 117–118 °C.

50 Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C%=66,13, H%=6,08, N%=11,02; kapott: C%=65,78, H%=5,97, N%=10,98.

27. példa

55 *N-(1-Metil-etil)-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát*

A cím szerinti vegyületet N-(4-piridinil)-1H-indol-1-aminból és 2-bróm-propánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. A ka-

pott terméket etanol/éter elegyből átkristályosítjuk.
Olvadáspont: 121–123 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=65,38, H%=5,76, N%=11,44;

kapott: C%=65,28, H%=5,81, N%=11,36.

28. példa

2-Metil-N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-amin-maleát

A cím szerinti vegyületet 2-metil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminból és 1-bróm-propánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 155–156 °C (bomlás)

Elemanalízis a $C_{17}H_{19}N_3C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C%=66,13, H%=6,08, N%=11,02;

kapott: C%=65,78, H%=6,08, N%=10,82.

29. példa

N-(3-Klór-4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet N-(3-klór-4-piridinil)-1H-indol-1-il-aminból és propil-bromidból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 202 °C (bomlás).

Elemanalízis a $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot HCl$ összegképlet alapján:

számított: C%=59,63, H%=5,32, N%=13,04;

kapott: C%=60,01, H%=5,31, N%=12,94.

30. példa

N-(3-Fluor-4-piridinil)-2-metil-N-propil-1H-indol-1-il-amin

A cím szerinti vegyületet N-(3-fluor-4-piridinil)-2-metil-1H-indol-1-il-aminból és 1-bróm-propánból állítjuk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 5 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}FN_3$ összegképlet alapján:

számított: C%=72,06, H%=6,40, N%=14,83;

kapott: C%=71,76, H%=6,51, N%=14,48.

31. példa

N-(3-Klór-4-piridinil)-3-metil-N-propil-1H-indol-1-il-amin

A cím szerinti vegyületet N-(3-klór-4-piridinil)-3-metil-1H-indol-1-il-aminból és 1-bróm-propánból állít-

juk elő NaH segítségével, lényegében a 4. példában leírtak szerint. Olvadáspont: 68–70 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}ClN_3$ összegképlet alapján:

számított: C%=68,10, H%=6,05, N%=14,02;

5 kapott: C%=67,99, H%=6,01, N%=14,01.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

10 1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R_2 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

15 R_3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom – vagy gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal kényszerképzetes neurózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekké alakítjuk.

20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként R_1 helyén 1–7 szénatomos alkilcsoportot, amely a 3-helyzethez kapcsolódik, tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

25 3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként R_2 helyén 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

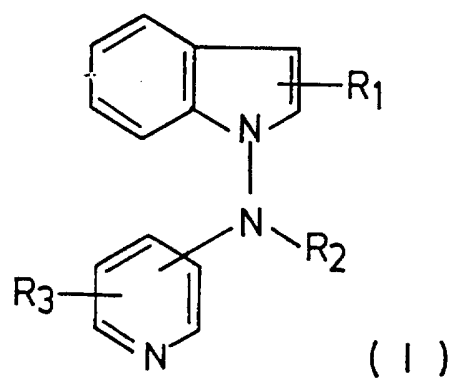
30 4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként R_3 helyén fluor- vagy klóratomot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

35 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol a piridinilcsoport a 4-helyzethez kapcsolódik.

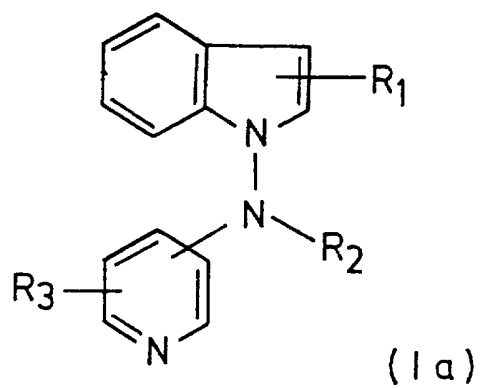
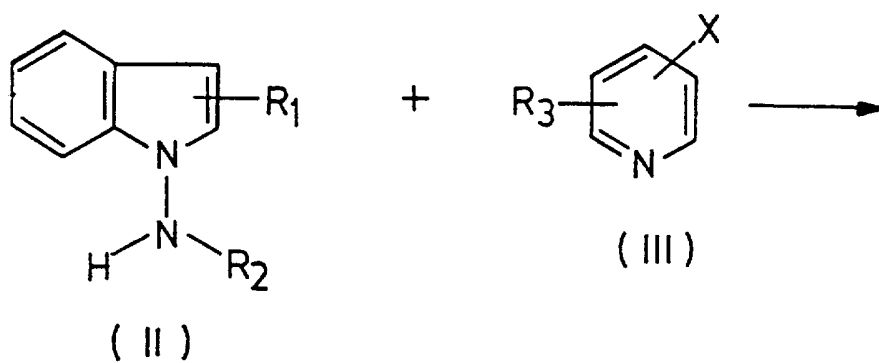
40 6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_3 a 3-helyzethez kapcsolódik.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként N-(3-fluor-4-piridinil)-N-propil-3-metil-1H-indol-1-amint alkalmazunk.

45 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként N-(4-piridinil)-N-propil-1H-indol-1-il-amint alkalmazunk.



a) reakcióvázlat



b) reakcióvázlat

