

ÚJ LINEÁRIS ÉS CIKLUSOS KARBAMIDSZÁRMAZÉKOK,
ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, a képletben

V jelentése egyszerű kötés vagy alkilénecsoprt,

M jelentése egyszerű kötés vagy alkilénecsoprt,

A és E jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport, azonban A és E közül legalább az egyik nitrogénatomot képvisel,

W jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport,

X jelentése karbonil-, szulfonil- vagy szulfoxidcsoport,

G₁, G₂ és G₃ jelentése egyszerű kötés vagy adott esetben helyettesített, adott esetben kettőskötést tartalmazó alkilénecsoprt,

T jelentése egy a kapcsolódó gyűrűhöz fuzionált fenil- vagy piridilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy arilalkilcsoport,

R_{2a} és R_{2b} jelentése azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, adott esetben helyettesített alkil-, hidroxil-, alkoxi-, merkaptó-, alkiltio-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, ariloxi-, aralkoxi-, adott esetben helyettesített alkilszulfonát- vagy alkilszulfonilcsoport, vagy R_{2a} és R_{2b} szomszédos helyzetben együttesen egy adott esetben helyettesített alkiléndioxi- vagy alkilénecsoprtot képvisel,

R₃ jelentése adott esetben helyettesített aril- vagy egy A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport,

Y jelentése adott esetben helyettesített ariloxi-, heteroariloxi- vagy egy B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport.

~~(A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.)~~

A találmány szerinti vegyületek olyan betegségek, illetve patológiás állapotok kezelésére használhatók, amelyek esetén ismeretes, hogy endotéliális diszfunkció játszik patogén és/vagy súlyosbító szerepet. ~~Így a találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények is.~~

„ellenző” képlet: (I), (i), (ii), (iii)

41
C.

ÚJ LINEÁRIS ÉS CIKLUSOS KARBAMIDSZÁRMAZÉKOK,
ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

A találmány új lineáris vagy ciklusos karbamidszármazékokra, előállításukra szolgáló eljárásra, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek olyan betegségek, illetve patológiás állapotok kezelésére használhatók, amelyek esetén ismeretes, hogy endotéliális diszfunkció játszik patogén és/vagy súlyosbító szerepet. Ilyen patológiás állapotok például az ateroszklerózis, vaszkuláris rizikófaktorok megléte (diszlipidémia, diabetesz, szisztémás artériás magasvérnyomás), a szívizom és a perifériás iszkémia különböző klinikai formái, szívelégtelenség és a tüdő artériás magasvérnyomás különböző formái. A vegyületek használhatók továbbá szívatültetésen vagy ér-repermeabilizációs műtéten - például bypass-műtéten, trombolízisen vagy fesztítőeszközzel vagy anélkül végzett artériás értágító műtéten - átesett betegek kezelésére.

A nitrogén-monoxid (NO) érbeli hozzáférhetőségének csökkenése játszik fő szerepet az endotéliális diszfunkció esetén a fent említett betegségekben és patológiás állapotokban, és magyarázatot ad patológiás szerepére is [Cardiovasc. Res., 43, 572 (1999); Coronary Art. Dis., 10, 277 (1999); Coronary Art. Dis., 10, 301 (1999); Coronary Art. Dis., 10, 287 (1999); Coronary Art. Dis., 10, 295 (1999)].

Az említett patológiás állapotokban az endotéliális diszfunkció valójában két fő mechanizmusnak lehet a következménye:
(1) NO nem megfelelő termelődése az endotéliális NO-szintetáz



endogén inhibitorok, például ADMA (aszimmetrikus dimetilarginin) által történő gátlása következtében; az ADMA plazmabeli koncentrációja a szív-érrendszeri rizikófaktorokat mutató betegek esetén emelkedik [*Cardiovasc. Res.*, **43**, 542 (1999); *Hypertension*, **29**, 242 (1997); *Circulation*, **95**, 2068 (1997)], (2) NO inaktiválódása szuperoxid-anion (O_2^-) által, amelynek termelődése fokozódik patológiás állapotok esetén [*Cardiovasc. Res.*, **43**, 562 (1999); *Eur. J. Biochem.*, **245**, 541 (1997); *J. Clin. Invest.*, **91**, 2546 (1993)].

Normál körülmények között az NO fő hatásai többek között: (1) az artériás érmozgás szabályozása ér dilatációs hatása következtében [*N. Engl. J. Med.*, **329**, 2002 (1993); *Nature*, **288**, 373 (1980)], (2) a vérlemezkék tapadásának és aggregálódásának korlátozása [*Trends Pharmacol. Sci.*, **12**, 87 (1991)], (3) a leukocitál és a monociták endotéliális sejtekhez való adhéziójának szabályozása [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 4651 (1991)], (4) az ér-simaizomsejtek szaporodásának gátlása [*Cardiovasc. Res.*, **43**, 580 (1999); *Circulation*, **87**, V51 (1993)], ami magyarázatot ad arra, hogy az artériák falában az NO-hiány miatt segíti elő az olyan patológiás jelenségek létrejöttét, mint pl. érösszehúzódás, trombózis, zsírfelszaporodás és az ér-simaizomsejtek szaporodása.

In vitro kísérletekben sikerült kimutatni, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek korlátozni az endotéliális diszfunkciót és az NO csökkent hozzáférhetőségét olyan modellekben, amelyeket a két említett fiziológiai mechanizmust magukba foglaló tesztekben (az endotéliális NO-szintetáz gátlása és O_2^- termelődése következtében fellépő oxidatív stressz) hoztunk létre.

Amellett, hogy a találmány szerinti vegyületek újak, specifikus farmakológiai aktivitásuk következtében, ami az endotéliális diszfunkció kifejlődése korlátozásának képességét jelenti, alkalmazhatók az ateroszklerotikus léziók kifejlődésének, kiterjedésének megakadályozására, különösen olyan betegek esetén, akik vaszkuláris rizikófaktorokat mutatnak (diszlipidémia, diabetesz, artériás magasvérnyomás), valamint a szív-izom vagy perifériás iszkémia, szívelégtelenség és a tüdő artériás magasvérnyomás különböző klinikai formáinak kezelésére. A vegyületek alkalmazhatók továbbá érrendszeri komplikációk (görcs, trombózis, resztenózis, fokozott ateroszklerózis) megakadályozására olyan betegek esetén, akik bypass-műtéten, feszítőeszközzel vagy anélkül végzett értágításon vagy más érrepermeabilizáló műtéten, valamint szívatültetésen mentek keresztül.

Hasonló szerkezetű vegyületek ismertek a szakirodalomból, így például a WO 94/13659 számú iratból, ahol különösen ciklusos karbamid szerkezetű vegyületeket ismertetnek, amelyek a központi idegrendszer betegségeinek, különösen depresszió és pszichózis kezelésére alkalmasak. Hasonlóképpen az FR-2338940 számú irat olyan vegyületeket ismertet, amelyek különösen 1-{1-[2-hidroxil-3-(ariloxi)propil]-4-piperidil}-3-aril-imidazolidin-2-on szerkezetet tartalmaznak, és amelyek érrendszeri magasvérnyomás kezelésére alkalmazhatók. Végül az EP-0526342 számú irat olyan új (izokinolin-5-il)szulfonamidokat ismertet, amelyek szívizom iszkémia kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek világosan megkülönböztethetők a technika állása szerinti ismert vegyületektől mind kémiai szerkezetük, mind specifikus, endotéliális védelmet ki-

fejű farmakológiai aktivitásuk alapján.

A találmány tehát közelebbről (I) általános képletű vegyületekre, izomerjeikre, hidrátjaikra, szolvátjaikra és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóikra vonatkozik, a képletben

V jelentése egyszerű kötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz,

M jelentése egyszerű kötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz,

A és E jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport, azonban A és E közül legalább az egyik nitrogénatomot képvisel,

W jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, vagy amennyiben V jelentése egyszerű kötés és A jelentése nitrogénatom, akkor jelenthet (iii) általános képletű csoportot is,

X jelentése karbonil-, szulfonil- vagy szulfoxidcsoport,

G₁ jelentése 2-4 szénatomos egyenes szénláncú alkilénecsoporthoz, amely adott esetben kettőskötést tartalmazhat és/vagy adott esetben hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve,

G₂ jelentése egyszerű kötés vagy metilénecsoporthoz,

G₃ jelentése abban az esetben,

ha G₂ jelentése egyszerű kötés, akkor egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkilénecsoporthoz, vagy

ha G₂ jelentése metilénecsoporthoz, akkor egyenes szénláncú 1-2 szénatomos alkilénecsoporthoz, ahol az alkilénecsoporthoz adott esetben kettőskötést is tartalmazhatnak,

T jelentése egy a kapcsolódó gyűrűhöz fuzionált fenilcsoport vagy egy a kapcsolódó gyűrűhöz fuzionált piridilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6



szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)csoport, amelyben az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú,

R_{2a} és R_{2b} jelentése azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxicssoport, merkaptocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilaminocsoport, di(1-6 szénatomos alkil)aminocsoport, amelyben az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkoxicssoport, ariloxicssoport, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, amelyben az alkoxicssoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonátcssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkilszulfonátcssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonilcsoport, vagy R_{2a} és R_{2b} szomszédos helyzetben együttesen metiléndioxicssoportot, 1,2-etiléndioxicssoportot, 1,3-propiléndioxicssoportot vagy etiléncsoportot képvisel, amely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet egy ciano-, hidroximetil-, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil- vagy aril-(1-6 szénatomos alkoxi)karbonilcsoporttal, amelyben az alkoxicssoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú,

R_3 jelentése aril vagy egy A csoporton keresztül kapcsolódó

heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen azonos vagy különböző R_{2a} csoporttal lehetnek helyettesítve,

Y jelentése ariloxi-, heteroariloxi- vagy egy B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen azonos vagy különböző R_{2a} csoporttal lehetnek helyettesítve,

ahol

- az arilcsoport lehet fenil-, bifenil-, naftil-, dihidronaftil-, tetrahidronaftil-, indanil-, indenil- vagy benzociklobutilcsoport,
- az A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport lehet monociklusos aromás vagy biciklusos 5-12-tagú gyűrűrendszer, amely tartalmazhat egy vagy két azonos vagy különböző heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot, és egy biciklusos gyűrűrendszer esetén a gyűrűk egyike aromás, míg a másik lehet aromás vagy részlegesen hidrogénezett,
- a B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport lehet monociklusos aromás vagy biciklusos aromás, 5-12-tagú gyűrűrendszer, amely 1-3 azonos vagy különböző heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazhat,
- az ariloxics csoport lehet egy oxigénatomhoz kapcsolódó fent meghatározott arilcsoport,
- a heteroariloxics csoport egy oxigénatomhoz kapcsolódó fent meghatározott, A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy

- ha V jelentése egyszeres kötés és W jelentése (i) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése fenilcsoport, akkor Y 3-

indolilcsoporttól eltérő,

- ha M jelentése egyszeres kötés és W jelentése (i) általános képletű csoport, akkor amennyiben Y egy biciklusos, B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoportot képvisel, ahol a gyűrűk egyike benzolgyűrű, akkor az Y csoport az említett benzolgyűrűn keresztül nem kapcsolódhat az M csoporthoz,
- ha M jelentése egyszeres kötés, V jelentése etiléncsoport és W jelentése (i) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése fenilcsoport, akkor Y csak 1,2-benzizoxazol-3-il-csoporttól eltérő lehet.

A farmakológiailag elfogadható savak között korlátozás nélkül megemlíthetők például a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, trifluorecetsav, tejsav, piroszőlősav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, borkősav, almasav, citromsav, aszkorbinsav, oxálsav, metánszulfonsav, kámforsav stb.

A találmány szerinti vegyületekben az Y jelentése előnyösen benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxics csoport, amely adott esetben az (I) általános képletnél meghatározott R_{2a} csoporttal lehet helyettesítve.

X jelentése előnyösen karbonilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol W jelentése az (I) általános képletnél meghatározott (i) általános képletű csoport.

Különösen előnyösek az (IA) általános képletű vegyületek, ahol

R^3 jelentése arilcsoport, előnyösen fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, hidroxilcsoport-



tal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxi-
csoporttal, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)csoporttal, ahol az
alkoxics csoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, nitro-
csoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos
trihalogénalkilcsoporttal vagy cianocsoporttal,

X jelentése karbonilcsoport,

G₁ jelentése egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkilén-csoport,

V jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

A jelentése nitrogénatom, ha E jelentése CH-csoport, vagy

A jelentése CH-csoport, ha E jelentése nitrogénatom,

M jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos al-
kilén-csoport,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxics csoport,
amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal,
egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfo-
nilcsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szén-
atomos alkiltiocsoporttal.

Különösen előnyösek az olyan (IA) általános képletű ve-
gyületek, ahol

A jelentése nitrogénatom, és E jelentése CH képletű csoport,
ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxics csoport,
vagy

A jelentése CH képletű csoport és E jelentése nitrogénatom,
ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport.

Előnyösek továbbá az olyan (IA) általános képletű vegyü-
letek, ahol V jelentése egyszerű kötés, ha Y jelentése benzo-
furán-3-il-csoport, vagy ahol V jelentése egyenes vagy elágazó
szénláncú 1-4 szénatomos alkilén-csoport, ha Y jelentése adott
esetben helyettesített feniloxics csoport.

Előnyösek továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol W jelentése (ii) általános képletű csoport, ahogy az (I) általános képletnél meghatároztuk.

Különösen előnyösek az (IB) általános képletű vegyületek, ahol

R_{2a} és R_{2b} jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

G_3 jelentése $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ vagy $-CH=CH-$ képletű csoport,

X jelentése karbonilcsoport,

R_1 jelentése hidrogénatom,

A, E és V jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

M jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilén-csoport,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxics csoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkiltiocsoporttal.

Különösen előnyösek az olyan (IB) általános képletű vegyületek, ahol

A jelentése nitrogénatom, és E jelentése $-CH$ képletű csoport, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxics csoport, vagy

A jelentése $-CH$ képletű csoport, és E jelentése nitrogénatom, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport.

Előnyösek továbbá az olyan (IB) általános képletű vegyületek, ahol V jelentése egyszerű kötés, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport, továbbá ahol V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilén-csoport, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxics csoport.

A találmány szerinti megoldás egy harmadik előnyös megvalósítási módja szerint előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol W jelentése az (I) általános képletnél meghatározott (iii) általános képletű csoport.

Különösen előnyösek az (IC) általános képletű vegyületek, ahol

R_{2a} , R_{2b} és M jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

G_3 jelentése $-(CH_2)_2-$ képletű csoport,

X jelentése karbonilcsoport,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxicssoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal.

Előnyösek a következő találmány szerinti vegyületek:

- N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid,
- 5-fluor-N-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-1-indolkarboxamid,
- N-{2-[4-(p-fluorfenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolkarboxamid,
- N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolkarboxamid,
- 1-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-3-fenil-2-imidazolidinon.

A találmány tárgykörébe tartoznak az előnyös vegyületek izomerjei, valamint hidrátjai, szolvátjai és farmakológiailag elfogadható savakkal alkotott addíciós sói.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek során

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

(a-1) egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol V_a jelentése 2-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, és G_{1a} jelentése egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkilénecsoporthoz, így (IVa) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} és V_a jelentése a fenti, a kapott (IVa) általános képletű vegyületet ismert módon (IVb) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol P_1 jelentése klór-, bróm- vagy jódatom vagy egy OSO_2R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése metil-, trifluor-metil- vagy tozilcsoport, és R_3 , V_a és G_{1a} jelentése a fenti, a kapott (IVb) általános képletű vegyületet hevítjük, így (IVc) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} és P_1 jelentése a fenti, a kapott (IVc) általános képletű vegyületet bázikus körülmények között egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így (I/a) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a , E, M és Y jelentése a fenti, vagy

(a-2) egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, és V_b jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, így (VII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , V_b , A, E és Y jelentése a fenti, a kapott (VII) általános képletű vegyületet erős bázis jelenlétében egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol P_1 és P'_1 jelentése azonos vagy különböző és a P_1 jelentésénél megadott, és G_{1b} jelentése 4 szénatomos alkilénecsoporthoz, amely adott esetben egy kettőskötést tartalmazhat, így (I/b) általános képletű, az (I) általános

nos képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1b} , V_b , A , E , M és Y jelentése a fenti, vagy

(a-3) egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol G_{1c} jelentése egyenes szénláncú egy vagy két szénatomos alkilénecsoport, R_5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és V , A , E , M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így egy (X) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , R_5 , M és Y jelentése a fenti, a kapott (X) általános képletű vegyületet egy erős szerves savval kezeljük, így (I/c) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti, a kapott (Ic) általános képletű vegyületet a szerves szintetikus kémiában ismert módon hidrogénezzük, így egy (I/d) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti, vagy az (I/c) általános képletű vegyületet a szerves szintetikus kémiában ismert módon dehidratáljuk, így egy (I/e) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti; vagy

(b) egy (IIa) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, egy (IIIa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Hal jelentése halogénatom, és G_{1a} és V_a jelentése a fenti, így (IIIb) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a és Hal jelentése a fenti, a kapott (IIIb) általános képletű vegyületet (IIIc) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a és Hal jelentése a fenti, a kapott (IIIc) általános képletű vegyüle-

tet bázikus körülmények között egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így (I/i) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a , E, M és Y jelentése a fenti; vagy

(c) egy (XV) általános képletű vegyületet, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

(c-1) egy bázis jelenlétében difoszfénnel vagy trifoszfénnel vagy pedig di-(1H-imidazol-1-il)metanonnal kezelünk, így (XVI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése a fenti, és R_a jelentése klóratom, 1H-imidazol-1-il-csoport vagy egy (iv) általános képletű csoport, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése a fenti, a kapott (XVI) általános képletű vegyületet egy (XVII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R_1 , V, A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így egy (I/f) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T, R_1 , V, A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott; vagy

(c-2) bázikus körülmények között difoszfénnel, trifoszfénnel, SO_2Cl_2 -vel, $SOCl_2$ -vel, di-(1H-imidazol-1-il)metanonnal vagy di-(1H-imidazol-1-il)szulfonillal reagáltatunk, így (XVIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T és X jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, és R_a jelentése a fenti, a kapott (XVIII) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így (I/g) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T, X, E, M és Y jelentése a fenti, vagy

(c-3) klórszulfonil-izocianáttal reagáltatunk (XIX) általános képletű vegyület jelenlétében, ahol V_1 jelentése egyenes szénláncú 2-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, és Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, így (XX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T és V_1 jelentése a fenti, a kapott (XX) általános képletű vegyületet először alkálifém-hidroxiddal, majd szén-tetrabromiddal kezeljük trifenilfoszfin jelenlétében, így (XXI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T és V_1 jelentése a fenti, a kapott (XXI) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így (I/h) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T, V_1 , E, M és Y jelentése a fenti,

a kapott, találmány szerinti (I/a)-(I/i) általános képletű vegyületeket kívánt esetben ismert tisztítási módszerekkel tisztítjuk, elválasztjuk, kívánt esetben ismert elválasztási módszerekkel az izomereket elválasztjuk, és kívánt esetben hidrátjaikká, szolvátjaikká vagy farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóikká alakítjuk.

A (II), (III), (V), (VI), (VIII), (IX), (XV), (XVII) és (XIX) általános képletű vegyületek vagy kereskedelemben kaphatók, vagy a szerves szintetikus kémiában ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek olyan betegségek és patológiai állapotok kezelésére alkalmazhatók, amelyekben az endoteliális diszfunkció szerepet játszik. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek specifikus farmakológiai aktivitásuk következtében alkalmazhatók ateroszklerotikus léziók kifejlődésének és elterjedésének megelőzésére, valamint az ezek-

kel kapcsolatos komplikációk megelőzésére, különösen olyan betegek esetén, akik érrendszeri rizikófaktort mutatnak (diszlipidémia, diabétesz, szisztémás artériás magasvérnyomás), valamint szívizom és perifériás iszkémia, szívelégtelenség és tüdőartériás magasvérnyomás kezelésére, továbbá érrendszeri komplikációk megelőzésére bypass műtét, értágítás és reperfúziós műtét, valamint szívatültetés után.

A találmány tehát gyógyszerkészítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, annak optikai izomerjét, hidrátját, szolvátját vagy farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák, önmagukban vagy egy vagy több inert, nemtoxikus, farmakológiailag elfogadható segédanyaggal vagy vivőanyaggal kombinálva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek különösen orális, parenterális (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), perkután vagy transzkután, nazális, rektális, perlingvális, okuláris vagy légzőszervi adagolásra alkalmas készítmények, különösen tabletták vagy drázsék, szublingvális tabletták, lágy zselatinkapszulák, kemény zselatinkapszulák, kúpok, krémek, kenőcsök, dermális adagolásra szolgáló gélek, injektálható vagy iható készítmények, aeroszolok, szem- és orrcseppek stb.

Az alkalmazható dózis változó a kezelt személy korától és testtömegétől, az adagolás módjától, a kezelt rendellenesség súlyosságától és természetétől, továbbá az egyéb alkalmazott kezelésektől függően, általában naponta 1 és 200 mg közötti egy vagy több részletben adagolva.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül. Az alkalmazott ki-

indulási anyagok ismert vegyületek vagy ismert módszerekkel előállíthatók. A preparátumok olyan intermedierek, amelyek a találmány szerinti vegyületek előállítására során alkalmazhatók.

A példákban ismertetett vegyületek szerkezetét szokásos spektrofotometriás módszerekkel (infravörös magmágneses rezonancia, tömegspektroszkópia stb.) állapítottuk meg.

Az olvadáspontokat Kofler forrólap (K.) vagy mikroszkóp alatti forrólap (M.K.) alkalmazásával határoztuk meg.

1. preparátum: 4-(p-Fluorfenoximetil)piperidin

1. lépés: N-terc-butiloxikarbonil-4-(p-fluorfenoximetil)-piperidin

10,5 ml dietil-azodikarboxilátot 30 perc alatt hozzáöntünk 13,5 g N-terc-butiloxikarbonil-4-hidroximetilpiperidin, 7,45 g p-fluorfenol, 17,4 g trifenilfoszfin és 140 ml tetrahidrofuran elegyéhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük, majd bepároljuk, dietiléterben felvesszük, vízzel, majd 1 n nátriumhidroxid-oldattal mossuk, és végül vízzel mossuk. Szárítás után a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer ciklohexán és etilacetát 90:10 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.

Op. (K.): 94-98 °C

2. lépés: 4-(p-Fluorfenoximetil)piperidin

12,1 g az 1. lépésben kapott terméket szobahőmérsékleten 300 ml éteres sósavoldattal kezelünk 48 óra hosszat, így a cím szerinti termék hidrokloridsóját kapjuk. A szabad bázist 1 n nátriumhidroxid-oldattal végzett kezeléssel, majd diklórmétanos extrakcióval kapjuk.



2. preparátum: 4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátumnál ismertetett módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben szubsztrátként 2-(N-terc-butiloxikarbonil-4-piperidil)etanolt használunk.

3. preparátum: 4-(Fenoximetil)piperidin

A terméket az 1. preparátumnál ismertetett módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-fluorfenol helyett fenolt használunk.

4. preparátum: 4-(p-Metilszulfonilfenoximetil)piperidin

A terméket az 1. preparátumnál ismertetett módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-fluorfenol helyett p-metilszulfonilfenolt használunk.

Op. (hidroklorid): 230-234 °C

5. preparátum: 4-[2-(p-Metilszulfonilfenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátumnál ismertetett módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-metilszulfonilfenol helyett 2-(N-terc-butiloxikarbonil-4-piperidil)etanolt használunk.

6. preparátum: 2-{4-[(4-Metilszulfonilfenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

1. lépés: 1-terc-Butiloxikarbonil-2-{4-[(4-metilszulfonilfenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

11,1 mmol a 4. preparátum szerinti terméket, 11,1 mmol 1-terc-butiloxikarbonil-2-brómetilamint, 4,6 g nátriumkarbonátot és egy spatulahegynyi káliumjodidot hozzáadunk 50 ml metil-izobutil-ketonhoz. Az elegyet 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 12 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. A kapott fehér szilárd anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk, így a kívánt terméket nyerjük.



2. lépés: 2-{4-[(4-Metilszulfonilfenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

Az 1. preparátumnál ismertetett 2. lépés szerinti módon járunk el.

7. preparátum: 1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidilamin

1. lépés: N-terc-butiloxikarbonil-1-[2-(benzofurán-3-il)-etil]-4-piperidilamin

10 mmol 2-(benzofurán-3-il)-1-brómetánt, 9,62 mmol terc-butil-4-piperidil-karbamátot, 2,65 g káliumkarbonátot és 0,65 g tetrabutylammónium-szulfátot hozzáadunk 10 ml toluolhoz. Az elegyet 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd szűrjük. Csökkentett nyomáson végzett bepárlással a kívánt terméket kapjuk.

2. lépés: 1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidilamin

Az 1. preparátumnál ismertetett 2. lépés szerinti módon járunk el.

8. preparátum: 1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidilamin

A terméket a 7. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben szubsztrátként 3-(benzofurán-3-il)-1-brómpropánt alkalmazunk.

9. preparátum: N{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-N-(2,2-dimetoxietil)amin

12,3 mmol a 7. preparátum szerinti terméket és 12,3 mmol 45 térf. %-os terc-butil-metiléteres glioxál-1,1-dimetil-acetált hozzáadunk 50 ml diklórmétánhoz. Az elegyet 15 percig reagáltatjuk, majd hozzáadunk 18,45 mmol nátrium-triacetoxi-



bórhidridet, majd 0,69 ml ecetsavat. Az elegyet 12 óra hosszat reagáltatjuk, majd 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

10. preparátum: N-{1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidil]-N-(2,2-dimetoxietil)amin

A terméket a 9. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként a 8. preparátum szerinti terméket használjuk.

11. preparátum: N-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil]-N-(3,3-dietoxipropil)amin

A terméket a 9. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként a 7. preparátum szerinti terméket és 3-amino-propionaldehid-dietil-acetált használunk.

12. preparátum: N-{1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidil]-N-(3,3-dietoxietil)amin

A terméket a 9. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként a 8. preparátum szerinti terméket és 3-amino-propionaldehid-dietil-acetált használunk.

13. preparátum: 1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]piperazin

84 mmol 2-(benzofurán-3-il)-1-brómetánt, 67 mmol piperazint és 56 mmol kálium-karbonátot hozzáadunk 200 ml acetonitrilhez. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 4 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot diklórmétánnal felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etanol 90:10 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.



14. preparátum: 1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]piperazin

A terméket a 13. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként 3-benzofurán-3-il)-1-brómpropánt használunk.

15. preparátum: 1-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]piperazin

A terméket a 13. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként 1-bróm-2-(p-fluorfenoxi)etánt használunk.

16. preparátum: 1-[3-(p-Fluorfenoxi)propil]piperazin

A terméket a 13. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban szubsztrátként 1-bróm-3-(p-fluorfenoxi)propánt használunk.

17. preparátum: 2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

1. lépés: {4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}acetonitril

92,4 mmol a 2. preparátum szerinti terméket, 6,5 ml bróm-acetonitrilt és 39,2 g káliumkarbonátot hozzáadunk 320 ml metil-izobutil-ketonhoz. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 12 óra hosszat forraljuk, majd szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot vízzel és diklórmétánnal felvesszük, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

Op. (K.): 72 °C.

2. lépés: 2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

Az 1. lépés szerinti terméket feloldjuk 200 ml tetrahidrofuránban, és 0 °C-on hozzáadjuk 81 mmol lítium LiAlH₄ 200 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához. Az elegyet 12 óra

hosszat környezeti hőmérsékleten keverjük, majd 2,75 ml vízzel, 2,2 ml 20 tömeg/térfogat%-os nátriumhidroxid-oldattal, majd 10 ml vízzel hidrolizáljuk. Az elegyet leszűrjük és tetrahydrofuránnal utánaöblítjük, a szűrletet szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

18. preparátum: 2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etilamin

A terméket a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként azonban az 1. preparátum szerinti terméket használjuk.

19. preparátum: 2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etilamin

A terméket a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként azonban a 3. preparátum szerinti terméket használjuk.

20. preparátum: 2-{4-[2-(Fenoxi)etil]-1-piperidil}etilamin

A terméket a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként azonban 4-(2-fenoxietil)piperidint használunk.

21. preparátum: {1-[3-(p-Fluorfenoxi)propil]-4-piperidil}etilamin

A terméket a 17. preparátum 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként azonban {1-[3-(p-fluorfenoxi)propil]-4-piperidil}formamidot használunk, és az elegyet 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 12 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk.

22. preparátum: 1-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-4-piperidilamin

A terméket a 7. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként azonban 1-bróm-2-(p-fluorfenoxi)etánt használunk.



23. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-fenil-2-imidazolidinon

1. lépés: 1,1-Bisz(2-hidroxietyl)-3-fenilkarbamid

160 ml diklórmétánban feloldott 0,163 mol dietanolamint 10 °C-on hozzáadunk 0,168 mol fenilizocianát-oldathoz. Az elegyet 1 óra hosszat 10 °C-on, majd 12 óra hosszat környezeti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk.

2. lépés: 1,1-Bisz(2-klóretil)-3-fenilkarbamid

26,44 ml tionil-kloridot 0 °C-on hozzáadunk 100 ml diklórmétánban oldott 0,173 mol 1. lépés szerinti termékhez. A reakcióelegyet 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 12 óra hosszat környezeti hőmérsékleten tartjuk, ezután csökkentett nyomáson bepároljuk.

3. lépés: 1-(2-Klóretil)-3-fenil-2-imidazolidinon

0,167 mol 2. lépés szerinti terméket 3 óra hosszat 120 °C-on, majd 6 óra hosszat 140 °C-on hevítünk. A gázképződés megszűnése után az anyagot leszűrjük, szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán), így a kívánt terméket kapjuk.

Op. (K.): 92 °C.

24. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-metoxifenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-metoxifenil-izocianátot alkalmazunk.

Op. (K.): 118 °C.

25. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-hidroxietyl)-2-imidazolidinon

A terméket a 24. preparátum szerinti termék szilikagél oszlopon végzett tisztítása során kapjuk, és 1:2 arányban izo-

láljuk.

Op. (K.): 171 °C.

26. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(o-klórfenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben o-klórfenil-izocianátot alkalmazunk.

27. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-fluorfenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-fluorfenil-izocianátot alkalmazunk.

Op. (K.): 105 °C.

28. preparátum: 3-(p-Benziloxifenil)-1-(2-klóretil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-benziloxifenil-izocianátot alkalmazunk.

Op. (M.K.): 128-133 °C.

29. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-nitrofenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-nitrofenil-izocianátot alkalmazunk.

Op. (M.K.): 134 °C.

30. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-klórfenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum szerinti módon állítjuk elő, azonban az 1. lépésben p-klórfenil-izocianátot alkalmazunk.

Op. (M.K.): 112-114 °C.

31. preparátum: 4-[2-(p-Klórfenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátum szerinti 1. és 2. lépéssel

állítjuk elő, azonban szubsztrátként 2-(N-terc-butiloxikarbonil-4-piperidil)etanolt és p-klórifenolt használunk.

A hidrokloridsó olvadáspontja (K.): 205 °C.

32. preparátum: 4-[(p-Metiltiofenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátum 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként p-metiltiofenolt használunk.

A hidrokloridsó olvadáspontja (K.): 206-210 °C.

33. preparátum: 4-[2-(p-Metiltiofenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátum 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 2. és 32. preparátum szerinti terméket használjuk.

A hidrokloridsó olvadáspontja (M.K.): 146-150 °C.

34. preparátum: 4-[2-(Fenoxi)etil]piperidin

A terméket az 1. preparátum 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként 2-(N-terc-butiloxikarbonil-4-piperidil)etanolt és fenolt használunk.

A hidrokloridsó olvadáspontja (K.): 155 °C.

35. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-trifluormetilfenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum 1-3. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként p-trifluormetilfenil-izocianátot használunk.

Op. (K.): 70 °C.

36. preparátum: 1-(2-Klóretil)-3-(p-cianofenil)-2-imidazolidinon

A terméket a 23. preparátum 1-3. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként p-cianofenil-izocianátot használunk.

Op. (K.): 149 °C.

37. preparátum: N-(2,2-Dimetoxietil)-N-(2-(4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil)etil)amin

A terméket olaj formájában a 9. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 17. preparátum szerinti terméket használjuk.

38. preparátum: 2-(2-Klóretil)-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dioxid

1. lépés: Fenilszulfamoil-klorid

25,2 g klórszulfonsavat lassan hozzáadunk 60,6 g anilin 316 ml metilénkloriddal készült -5 °C-ra lehűtött oldatához. Az adagolás befejezése után az elegyet hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, és a kivált csapadékot leszűrjük. Szárítás után a csapadékot 231 ml toluollal felvesszük, és fokozatosan hozzáadunk 45,1 g foszfor-pentakloridot. Ezután az elegyet 3,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni, és a kivált csapadékot leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

2. lépés: N,N-bisz(2-klóretil)-N'-fenilszulfamid

66 g az 1. lépés szerinti terméket hozzáadunk 38,6 g N,N-bisz(2-klóretil)amin-hidroklorid 265 ml xilollal készült 100 °C-ra fölhevített szuszpenziójához. A reakcióelegyet 12 óra hosszat 140 °C-on hevítjük, majd leszűrjük, és szűrőrétegen át leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, majd gyorskromatográfiával tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etilacetát 95:5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.

3. lépés: 2-(2-Klóretil)-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dioxid

Egy lassú csepegtető segítségével 12,6 g a 2. lépés szerinti termék 25 ml DMF-fel készült oldatát lassan hozzáadjuk



1,4 g nátriumhidrid 175 ml DMF-fel készült szuszpenziójához, és az elegyet 12 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet jégre öntjük, így a kívánt terméket kristályos formában kapjuk.

Op. (K.): 45 °C.

39. preparátum: 2-(2-Klóretil)-5-(4-klórfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dioxid

A terméket a 38. preparátum szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként p-klóranilint alkalmazunk.

Op. (K.): 90 °C.

40. preparátum: 2-(2-Klóretil)-5-(4-fluorfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dioxid

A terméket a 38. preparátum szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként p-fluoranilint alkalmazunk.

Op. (K.): 65 °C.

41. preparátum: 2-[4-(p-Metiltiofenoximetil)-1-piperidil]etilamin

A terméket a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként 4-(p-metiltiofenoximetil)piperidint használunk, amelyet az 1. preparátum szerinti módon állítunk elő, azonban az 1. lépésben p-fluorfenol helyett p-(metiltio)-fenolt alkalmazunk.

Op. (K.): 60-66 °C.

42. preparátum: N-Metil-2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etánamin

5 g di(terc-butyl)dikarbonátot hozzáadunk 5 g a 19. preparátum szerinti termék 40 ml metilénkloriddal készült oldatához, és az elegyet 24 óra hosszat keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, az elegyet gyorskromatográfiával tisztítjuk (elu-

álószer diklórmétán és etanol 95:5 térfogatarányú elegye). A kapott 5,5 g terméket 50 ml THF-ben feloldjuk, és 1,7 g lítium-alumínium-hidrid 70 ml THF-fel készült szuszpenziójába öntjük. A reakcióelegyet 7 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, 5 °C-on hidrolizáljuk, egymás után adagolt 11,7 ml vízzel, 6,1 ml 20 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidroxid-oldattal, majd további 6,7 ml vízzel. Az elegyet leszűrjük és bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

43. preparátum: 2-{4-[4-(1-Benzofurán-3-il)etil]-1-piperazinil}etánamin

A terméket olaj formájában a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként a 13. preparátum szerinti terméket használjuk.

44. preparátum: 2-{4-[2-(4-Fluorfenoxi)etil]-1-piperazinil}etánamin

A terméket szintelen olaj formájában a 17. preparátum szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként a 15. preparátum szerinti terméket használjuk.

45. preparátum: 5-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin

1. lépés: 2-Metoxi-4-metil-5-nitropiridin

22,3 g 2-hidroxi-4-metil-5-nitropiridint és 170 ml foszforoxikloridot összekeverünk, és 3 óra hosszat 100 °C-on hevítünk. A lehűtött reakcióelegyet jégre öntjük, így 2-klór-4-metil-5-nitropiridint kapunk csapadék formájában.

Op. (M.K.): 38-39 °C.

10,95 g nátrium-metanolátot részletekben hozzáadunk 5 g kapott csapadék 110 ml metanollal készült oldatához. A reakció exoterm, az adagolás befejezése után az elegyet 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Környezeti hőmérsékletre



történt lehűtés után a reakcióelegyet 200 g jég és 100 ml víz elegyébe öntjük. Így a kívánt terméket kapjuk csapadék formájában.

Op. (M.K.): 80-84 °C.

2. lépés: 5-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin

10,76 g N,N-dimetilformamid-dimetilacetált és 2,45 ml pirrolidint egymás után hozzáadunk 5 g az 1. lépésben kapott termék 60 ml dimetilformamiddal készült oldatához. A kapott elegyet 100 °C-on 8 óra hosszat, majd 150 °C-on 1 óra hosszat hevítjük. Ezután 10 Pa nyomáson bepároljuk, és a maradékot 150 ml tetrahidrofuránnal felvesszük. A kapott oldatot 1 Pa nyomáson 4 óra hosszat 10 tömeg%-os szénhordozós palládium jelenlétében hidrogénezzük. Szűrés után az elegyet bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etanol 95:5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.

Op. (M.K.): 126-130 °C.

1. példa: 1-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-on és hidrokloridsója

1. lépés: 1-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-1-(2,2-dimetoxietil)-3-fenilkarbamid

6 mmol fenilizocianátot hozzáadunk 6 mmol 9. preparátum szerinti termék és 3,14 ml diizopropiletilamin 72 ml diklórmétánnal készült elegyéhez. A kapott elegyet környezeti hőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük, majd vízzel hígítjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

2. lépés: 1-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-on és hidrokloridsója

67 mmol az 1. lépés szerinti terméket 20,7 ml tri-fluorecetsav, 20 ml víz és 132 ml diklórmétán elegyével kezelünk. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük, majd nátrium-hidroxiddal semlegesítjük, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, az így kapott termék olvadáspontja 154 °C.

A terméket diklórmétánban oldjuk és hidrokloridsóvá alakítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 220-225 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,15	6,28	9,86	8,36
számított:	68,00	6,18	9,91	8,36

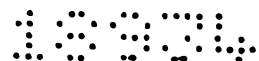
2. példa: 1-{1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidil}-3-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-on és hidrokloridsója

A terméket az 1. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként a 10. preparátum szerinti terméket használjuk. Az etanolos sósavval előállított hidrokloridsót izopropanolból átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 210-214 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,30	6,36	9,48	8,35
számított:	68,56	6,44	9,59	8,09



3. példa: 1-{1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidil}-3-fenil-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

3,17 mmol a 2. példa szerinti vegyületet ecetsavban 10%-os szénhordozós palládium jelenlétében környezeti hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A reakció befejezése után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, etil-acetáttal és nátriumhidroxid-oldattal felvesszük, vízzel mosuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott terméket etanolos só-savval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 235-240 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,15	6,80	9,29	8,18
számított:	68,25	6,87	9,55	8,06

4. példa: 1-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A terméket a 3. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. példa szerinti terméket használjuk.

Op. (M.K.): 224-228 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	66,99	6,51	9,75	8,45
számított:	67,67	6,63	9,86	8,32

5. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-fenil-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

7,72 mmol a 2. preparátum szerinti terméket és 7,72 mmol a 23. preparátum szerinti terméket feloldunk 70 ml metil-izobutil-etonban, és hozzáadunk 3,19 g káliumkarbonátot. A



reakcióelegyet 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet leszűrjük és bepároljuk. A maradékot etilacetáttal felvesszük, majd etilacetáttal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket izoláljuk, amelyet etanolos sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítunk.

Op. (M.K.): 176–180 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,27	7,05	9,27	8,28
számított:	64,35	6,97	9,38	7,91

6. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(p-metoxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, azonban a 23. preparátum szerinti termék helyett a 24. preparátum szerinti terméket használjuk.

Op. (M.K.): 197–203 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,78	7,17	8,82	7,82
számított:	62,82	6,97	8,79	7,42

7. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(p-hidroxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, azonban a 23. preparátum szerinti termék helyett a 25. preparátum szerinti terméket használjuk.

Op. (M.K.): 201-206 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,82	6,73	8,94	7,65
számított:	62,13	6,73	9,06	7,64

8. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(o-klórfenoxi)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, azonban a 23. preparátum szerinti termék helyett a 26. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet acetonitriles sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 183-187 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,70	6,23	8,74	14,89
számított:	59,75	6,27	8,71	14,70

9. példa: 1-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-3-(p-hidroxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 25. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 260-263 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,76	7,05	9,46	8,23
számított:	63,95	7,00	9,73	8,23



10. példa: 1-(2-[4-(Fluorfenoximetil)-1-piperidil]etil)-3-(p-metoxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. és 24. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 287-290 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,28	6,93	9,02	7,81
számított:	62,13	6,73	9,06	7,64

11. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(p-fluorfenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 2. és 27. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 174-178 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,62	6,61	8,91	7,92
számított:	61,86	6,49	9,02	7,61

12. példa: 1-(2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etil)-3-(p-benziloxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. és 28. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 248-252 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	66,76	6,49	7,72	6,75
számított:	66,72	6,53	7,78	6,56

13. példa: 1-{2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etil}-3-(p-hidroxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. és 25. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 228-232 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	61,38	6,43	9,40	8,01
számított:	61,40	6,50	9,34	7,88

14. példa: 1-{2-[4-(p-Metilszulfonilfenoximetil)-1-piperidil]etil}-3-(p-hidroxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 4. és 25. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott vegyületet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 265-270 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	56,19	6,38	8,04	5,89
számított:	56,52	6,32	8,24	6,29



15. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil})-etil)-3-(p-nitrofenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 2. és 29. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hidrokloridsójaként csapadék formájában kapjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 202-270 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	58,55	6,12	11,34	7,19
számított:	58,47	6,13	11,36	7,19

16. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil})-etil)-3-(p-klórfenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 2. és 30. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hidrokloridsó formájában, csapadékként kapjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 180-184 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,97	6,23	8,68	14,95
számított:	59,75	6,27	8,71	14,70

17. példa: 1-{2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etil)-3-(p-nitrofenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. és 29. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hidrokloridsó formájában, csapadékként kapjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 205-209 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	57,83	5,89	11,60	6,87
számított:	57,68	5,89	11,70	7,40

18. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Metilszulfonilfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-3-(p-hidroxifenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 5. és 25. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 120-125 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	57,77	6,77	7,81	6,86	5,69
számított:	57,30	6,54	8,02	6,76	6,12

19. példa: 1-{1-[2-(Benzofurán-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-tetrahidro-2-pirimidinon és hidrokloridsója

1. lépés: 1-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil}-4-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-2-pirimidinon

A cím szerinti terméket az 1. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben a 11. preparátum szerinti terméket használjuk szubsztrátként.

2. lépés: 1-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-tetrahidro-2-pirimidinon és hidrokloridsója

14,4 mmol az előző lépésben kapott terméket környezeti hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson ecetsavban 10 tömeg%-os

szénhordozós palládium jelenlétében hidrogénezzük. Bepárlás után a maradékot diklórmétánnal és nátriumhidroxid-oldattal fől vesszük. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott terméket etanolos sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 255-259 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,01	6,92	9,70	8,29
számított:	68,25	6,87	9,55	8,06

20. példa: 1-{1-[3-(Benzofurán-3-il)propil]-4-piperidil}-3-fenil-tetrahidro-2-pirimidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 19. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként a 12. és 11. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 256-260 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,43	7,18	9,12	7,75
számított:	68,78	7,10	9,26	7,81

21. példa: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-fenil-1,3-diazepan-2-on és hidrokloridsója

1. lépés: 1-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-fenilkarbamid

11 mmol a 17. preparátum szerinti vegyületet feloldunk 10 ml diklórmétánban, és az oldatot 15 mmol fenil-izocianát 6 ml diklórmétánnal készült oldatába öntjük. Az elegyet kör-

nyezeti hőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.

Op. (K.): 140 °C.

2. lépés: 1-(2-(4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil)-etil)-3-fenil-1,3-diazepan-2-on és hidrokloridsója

9,7 mmol az 1. lépésben kapott termék 40 ml dimetilformamiddal készült oldatához részletekben hozzáadunk 3 ekvivalens 60 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidridet. Az elegyet addig reagáltatjuk, amíg gáz már nem képződik, majd hozzáadunk 2 ekvivalens 1,4-dibrómbutánt, és az elegyet 4 óra hosszat 80 °C-on melegítjük, majd 12 óra hosszat környezeti hőmérsékleten állni hagyjuk. Bepárlás után a maradékot vízzel és diklórmétánnal fölvesszük. A szerves fázist nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk, amelyet hidrokloridsóvá alakítunk, és ezt acetonitrilből kristályosítjuk.

Op. (M.K.): 170-175 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	65,22	7,37	8,74	8,07
számított:	65,60	7,41	8,83	7,45

22. példa: 1-({1-[3-(p-Fluorfenoxi)propil]-4-piperidil}-metil)-3-fenil-1,3-diazepan-2-on és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 21. példa szerinti módon állítjuk elő az 1. lépésben a 17. preparátum szerinti vegyület helyett a 21. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk, amelyet acetonitrilből kristályosítunk.

Op. (M.K.): 170-173 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	65,69	7,42	9,01	7,45
számított:	65,60	7,41	8,83	7,45

23. példa: 1-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil}-3-fenil-1,3-diazepan-2-on és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 21. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként a 17. preparátum szerinti vegyület helyett a 7. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 232-237 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	69,34	7,23	9,18	8,07
számított:	68,78	7,10	9,26	7,81

24. példa: N-{1-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-4-piperidil}-indolin-karboxamid és hidrokloridsója

1. lépés: Indolin-1-ilkarbonil-klorid

22,5 mmol difoszgén 90 ml diklórmétánnal készült oldatát

0 °C-ra lehűtjük, és hozzáadunk 45 mmol indolint, majd 67,5 mmol trietilamint, miközben a hőmérsékletet 0 °C-on tartjuk. Az elegyet 12 óra hosszat környezeti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk.

2. lépés: N-{1-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-4-piperidil}indolinkarboxamid és hidrokloridsója

12 mmol az 1. lépés szerinti terméket részletekben hozzáadunk 12 mmol a 22. preparátum szerinti vegyület és 36 mmol diizopropiletilamin 210 ml diklórmétánnal készült oldatához. Az elegyet 48 óra hosszat környezeti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd vízzel hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etanol 95:5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk, amelyet etanolos sósavval hidrokloridsóvá alakítunk.

Op.: 228-235 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,70	6,36	9,69	9,62
számított:	61,85	6,43	9,84	9,96

25. példa: N-{1-[3-(Benzofuran-3-il)propil]-4-piperidil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 8. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 253-257 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,48	6,78	9,56	8,08
számított:	68,25	6,87	9,55	8,06

26. példa: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 7. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 261-265 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	67,71	6,67	9,81	8,77
számított:	67,67	6,63	9,86	8,32

27. példa: N-{1-[3-(Benzofuran-3-il)propil]-4-piperidil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 1,2,3,4-tetrahidrokinolint, míg a 2. lépésben a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 8. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk, amelyet etanolból átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 227-231 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	69,13	7,13	9,26	7,79
számított:	68,78	7,10	9,26	7,81

28. példa: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil}-
1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 27. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 8. preparátum szerinti vegyület helyett a 7. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk, amelyet etanolból átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 215-219 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	68,27	6,85	9,44	8,26
számított:	68,25	6,87	9,05	8,06

29. példa: 4-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-1-piperazinil)-
(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metanon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 13. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 284-287 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	67,27	6,51	10,21	8,43
számított:	67,06	6,36	10,20	8,61



30. példa: {4-[3-(Benzofuran-3-il)propil]-1-piperazinil}-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metanon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 14. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 215-219 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	67,69	6,62	9,89	7,69
számított:	67,67	6,63	9,86	8,32

31. példa: {1-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-4-piperazinil}-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metanon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 15. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 233-236 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,48	6,26	10,30	8,85
számított:	62,14	6,21	10,35	8,73

32. példa: {1-[3-(p-Fluorfenoxi)propil]-4-piperazinil}-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metanon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti

ti vegyület helyett a 16. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 250-254 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,90	6,47	10,00	8,56
számított:	62,93	6,48	10,01	8,44

33. példa: N-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 17. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 92-95 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,16	7,36	9,18	8,15
számított:	64,35	6,97	9,38	7,91

34. példa: N-(2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 18. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 143-145 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	63,30	6,89	9,63	8,37
számított:	63,66	6,74	9,68	8,17

35. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 205-210 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	65,93	7,29	9,97	8,87
számított:	66,41	7,27	10,10	8,52

36. példa: N-{2-[4-(p-Metilszulfonilfenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 6. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 199-203 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	S (%)
talált:	58,54	6,64	8,56	7,25	6,32
számított:	58,35	6,53	8,51	7,18	6,49

37. példa: $N-(2-(4-[(2-(Fenoxi)etil]-1-piperidil)etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója$

A cím szerinti terméket a 24. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 22. preparátum szerinti vegyület helyett a 20. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket etanolos sósavoldattal hidroklorid-sóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 83-87 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	67,69	7,96	9,82	8,03
számított:	67,04	7,50	9,77	8,25

38. példa: $N-(1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil)-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója$

1. lépés: *(Imidazol-1-il-indol-1-il)metanon*

90 mmol karbonildiimidazolt és 0,24 g 4-dimetilaminopiridint egymás után hozzáadunk 85,4 mmol indol 305 ml acetonitrillel készült oldatához. Az elegyet 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk. A kapott maradékot minimális mennyiségű dietiléterrel fölvesszük. Szűrés után a kívánt terméket kapjuk.

2. lépés: $N-(1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidil)-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója$

Az 1. lépésben kapott termék és a 7. preparátum szerinti termék 25 ml acetonitrillel készült oldatát 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a kivált csapadékot leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot etilacetáttal fölvesszük és vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A ka-

pott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etanol 95:5 térfogatarányú elegye), így a cím szerinti terméket kapjuk, amelyet etanolos sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítunk.

Op. (M.K.): 275-280 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	67,96	6,14	9,82	8,34
számított:	68,00	6,18	9,91	8,36

39. példa: N-{2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, azonban a 2. lépésben szubsztrátként a 7. preparátum szerinti vegyület helyett a 18. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 206-210 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,82	6,39	9,50	8,57
számított:	63,96	6,30	9,73	8,21

40. példa: N-{2-[4-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil}-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 7. preparátum szerinti vegyület helyett a 17. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket etanolos sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 214-218 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,60	6,55	9,38	7,99
számított:	64,64	6,55	9,42	7,95

41. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 7. preparátum szerinti vegyület helyett a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 171-174 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	66,41	6,88	10,01	8,85
számított:	66,74	6,82	10,15	8,56

42. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-5,6-dimetoxi-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben indol helyett 5,6-dimetoxi-indolt, míg a 2. lépésben a 7. preparátum szerinti vegyület helyett a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk.

Op. (M.K.): 204-208 °C.

43. példa: *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-5-hidroxi-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

1. lépés: (5-Benziloxiindol-1-il-imidazol-1-il)metanon

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben indol helyett 5-benzil-oxiindolt használunk.

2. lépés: *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-5-benziloxi-1-indolkarboxamid

A cím szerinti terméket a 38. példa 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 17. preparátum szerinti termékből.

3. lépés: *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-5-hidroxi-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

3,87 mmol a 2. lépés szerinti termék 50 ml metanollal készült oldatát 0,4 g 10 tömeg%-os szénhordozós palládium jelenlétében hidrogénezzük. A 4 óra hosszát atmoszférikus nyomáson végzett kezelés után az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklórmetán és etanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, így a kívánt terméket izoláljuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk.

Op.: (M.K.): 237-241 °C.

44. példa: *N*-(2-{4-[(2-(Fluorfenoxi)etil)-1-piperidil]-etil)-5-hidroxi-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 43. példa szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-benziloxiindolt használunk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 193-196 °C.

45. példa: *N*-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil)-5-fluor-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

1. lépés: *Bisz(5-fluorindol-1-il)metanon*

78,4 mmol karbonildiimidazolt és 0,2 g 4-dimetilamino-piridint hozzáadunk 74 mmol 5-fluorindol 300 ml acetonitrillel készült oldatához. Az elegyet 8 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk, a maradékot minimális mennyiségű dietiléterrel föl vesszük. A szilárd terméket leszűrjük, így a cím szerinti terméket kapjuk.

2. lépés: *N*-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil)-5-fluor-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. lépés szerinti terméket használjuk, valamint a 17. preparátum szerinti termék helyett a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 228-234 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,04	6,32	9,71	7,88
számított:	63,96	6,30	9,73	8,21

46. példa: *N*-(2-(4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil)-etil)-5-fluor-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 19. preparátum szerinti vegyület helyett a 17. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk és izopropanolból átkristályosítjuk.

Op. (M.K.): 205-209 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	62,12	6,17	8,93	7,39
számított:	62,13	6,08	9,06	7,64

47. példa: N-{2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

1. lépés: 3-(2,3-Dihidroindol-1-ilszulfonil)-1,3-oxazolidin-2-on

7,1 ml 2-brómetanol 50 ml diklórmétánnal készült elegyét hozzáadjuk 8,72 ml klórszulfonil-izocianát 40 ml diklórmétánnal készült oldatához. A kapott elegyét ezután 0 °C-on hozzáadjuk 11,23 ml indolin és 15,46 ml trietilamin 200 ml diklórmétánnal készült oldatához. A reakcióelegyet 24 óra hosszat környezeti hőmérsékleten keverjük, majd 10 n sósavat adunk hozzá. A szerves fázist sósavval, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

2. lépés: N-(2-Hidroxietil)-1-indolinszulfonamid

Az 1. lépés termékét feloldjuk 3,2 g nátriumhidroxid 80 ml etanollal készült oldatában. Az elegyét 48 óra hosszat környezeti hőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot diklórmétánnal felvesszük és vízzel mossuk, szárítjuk és szűrjük, a szerves fázist csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kívánt terméket kapjuk.

3. lépés: N-(2-Brómetil)1-indolinszulfonamid

3,5 g az előbbi lépésben kapott terméket 4,54 g trifenilfoszfin, 5,72 g szén-tetrabromid és 73,5 ml dietiléter elegyében 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután

a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etilacetát 95:5 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk.

4. lépés: N-{2-[4-(p-Fluorfenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

1,5 g az előbbi lépésben kapott termék, 1,2 g 1. preparátum szerinti termék, 1,5 g nátriumkarbonát és 20 ml acetonelegyét 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot diklórmétánnal föl vesszük, vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer diklórmétán és etanol 98:2 térfogatarányú elegye), így a kívánt terméket kapjuk, amelyet éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítunk.

Op. (M.K.): 151-155 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	56,12	6,22	8,72	7,77	6,67
számított:	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

48. példa: N-(2-{4-[2-(p-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 47. példa szerinti módon állítjuk elő, a 4. lépésben szubsztrátként az 1. preparátum szerinti termék helyett a 2. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 137-141 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	S (%)
talált:	56,43	6,54	8,44	7,22	6,28
számított:	57,07	6,46	8,68	7,32	6,62

49. példa: 1-(4-Fluorfenil)-3-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 27. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 239-243 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	63,75	6,79	9,57	8,37
számított:	63,65	6,74	9,69	8,17

50. példa: N-(2-{4-[2-(4-Klórfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(4-fluorfenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 31. és 27. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 189-193 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
talált:	59,31	6,12	8,61	14,74
számított:	59,75	6,27	8,71	14,70

51. példa: 1-(4-Fluorfenil)-3-[2-(4-{[4-(metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidil)etil]-2-imidazolidinon és hidroklorid-sója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 32. és 27. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 240-245 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	S (%)
talált:	60,07	6,64	8,62	7,71	6,72
számított:	60,05	6,51	8,75	7,39	6,68

52. példa: 1-(4-Fluorfenil)-3-[2-(4-{2-[4-(metiltio)fenoxi]etil}-1-piperidil)etil]-2-imidazolidinon és hidroklorid-sója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő szubsztrátként a 33. és 27. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 218-223 °C.

Elemanalízis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	S (%)
talált:	61,28	6,88	8,62	7,31	6,06
számított:	60,77	6,73	8,51	7,18	6,49

53. példa: 1-(4-Klórphenil)-3-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 30. preparátum szerinti termé-

ket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 277-282 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,67	6,34	9,33	15,94
számított:	61,33	6,49	9,33	15,74

54. példa: 1-(4-Klórphenil)-3-{2-[4-(2-fenoxietil)-1-piperidil]etil}-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 34. és 30. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 215-219 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,07	6,73	8,98	15,47
számított:	62,07	6,68	9,05	15,27

55. példa: 1-(2-{4-[2-(4-Klórfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(4-klórphenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 31. és 30. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 200-205 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	57,97	5,94	8,45	21,52
számított:	57,78	6,06	8,42	21,32

56. példa: 1-(4-Klórfenil)-3-(2-{4-[(4-fluorfenoxi)metil]-1-piperidil}-etil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként az 1. és 30. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 218-222 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	58,91	5,97	8,82	15,37
számított:	58,97	6,03	8,97	15,14

57. példa: 1-(4-Klórfenil)-3-[2-(4-[(4-(metiltio)fenoxi]metil)-1-piperidil)etil]-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 32. és 30. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 288-292 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	58,26	6,40	8,41	14,38	6,69
számított:	58,06	6,29	8,46	14,28	6,46



58. példa: 1-(4-Nitrofenil)-3-[2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil]-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 29. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 216-220 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,51	6,36	11,98	7,82
számított:	59,93	6,34	12,15	7,69

59. példa: 1-[2-(4-{[4-(Metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidil)etil]-3-(4-nitrofenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 32. és 29. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 243-247 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	56,57	6,09	10,83	6,91	5,99
számított:	56,85	6,16	11,05	6,99	6,32

60. példa: 1-(2-{4-[2-(4-Klórfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-3-(4-nitrofenil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 31. és 29. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.



Op. (M.K.): 196-201 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	57,02	5,88	10,91	14,26
számított:	56,59	5,94	11,00	13,92

61. példa: 1-(4-Hidroxifenil)-3-[2-(4-{[4-(metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidil)etil]-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 32. és 25. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 273-277 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	60,07	6,72	8,78	7,09	6,34
számított:	60,30	6,75	8,79	7,42	6,71

62. példa: 1-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-3-[4-(trifluormetil)fenil]-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 35. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 224-228 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,70	6,12	8,66	7,46
számított:	59,56	6,04	8,68	7,33

63. példa: 4-(2-Oxo-3-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil)-1-imidazolidinil)benzonitril és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 36. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 210-215 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,82	6,63	12,23	7,74
számított:	65,37	6,63	12,71	8,04

64. példa: 1-(4-Fluor-3-nitrofenil)-3-(2-(4-(4-fluor-fenoxi)-etil)-1-piperidil)etil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-on és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 1. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 37. preparátum szerinti terméket és 4-fluor-3-nitrofenil-izocianátot használunk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

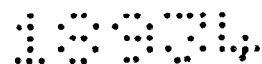
Op. (M.K.): 205-209 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	56,58	5,23	10,95	7,06
számított:	56,64	5,35	11,01	6,97

65. példa: 1-[2-(1,1-Dioxo-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)etil]-4-(fenoximetil)piperidin és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 38. preparátum szerinti termé-



ket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 198-202 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	59,01	6,81	9,37	8,19	7,06
számított:	58,46	6,69	9,30	7,84	7,09

66. példa: 1-{2-[5-(4-Klórphenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]etil}-4-(fenoximetil)piperidin és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 39. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 189-194 °C.

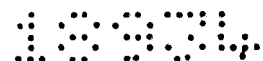
Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	54,27	5,94	8,47	15,12	6,49
számított:	54,32	6,01	8,4	14,58	6,59

67. példa: 1-{2-[5-(4-Fluorphenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]etil}-4-(fenoximetil)piperidin és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 3. és 40. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 195-200 °C.



Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	56,57	6,25	9,02	7,51	6,73
számított:	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

68. példa: 1-{2-[5-(4-Klórfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]etil}-4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]piperidin és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, szubsztrátként a 2. és 39. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 195-199 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	53,34	5,91	8,12	13,76	6,28
számított:	53,28	5,83	8,10	13,68	6,18

69. példa: 6-Fluor-N-(2-{4-[(4-fluorfenoxi)metil]-1-piperidil}etil)-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindol helyett 6-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 18. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 180-184 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,27	5,77	9,34	8,23
számított:	61,40	5,82	9,34	7,88

70. példa: 6-Fluor-N-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindol helyett 6-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 185-190 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,99	6,08	9,01	7,75
számított:	62,13	6,08	9,06	7,64

71. példa: 6-Klór-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil)-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindol helyett 6-klórindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 211-215 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,72	6,13	9,39	15,91
számított:	61,61	6,07	9,37	15,81

72. példa: 6-Klór-N-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-flu-

orindol helyett 6-klórindolt, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 176-180 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	60,36	5,99	8,61	14,98
számított:	60,00	5,87	8,75	14,76

73. példa: 5-Klór-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-pieridil]etil}-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindol helyett 5-klórindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 187-190 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,82	6,12	9,35	15,54
számított:	61,61	6,07	9,37	15,81

74. példa: 6-Metoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 6-metoxiindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 201-207 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,96	6,87	9,33	8,19
számított:	64,93	6,81	9,46	7,99

75. példa: 5-Metoxi-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil)-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-metoxiindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 178-182 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	65,12	7,00	9,48	8,02
számított:	64,93	6,81	8,46	7,99

76. példa: N-(2-{4-[(4-Fluorfenoxi)metil]-1-piperidil}-etil)-5-metoxi-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-metoxiindolt, míg a 2. lépésben a 18. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 186-191 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,38	6,41	8,90	8,10
számított:	62,40	6,33	9,10	7,67

77. példa: N-(2-{4-[2-(4-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-5-metoxi-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-metoxiindolt, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 203-207 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,02	6,46	8,78	7,43
számított:	63,08	6,56	8,83	7,45

78. példa: 5-Hidroxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1H-indol-1-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 43. példa 1. és 3. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 210-214 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,42	6,73	9,86	8,54
számított:	64,25	6,56	9,77	8,25

79. példa: 5-Klór-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-klórindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti termé-

ket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 128-132 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,16	6,53	9,25	7,44
számított:	61,33	6,49	9,33	7,87

80. példa: 6-Klór-N-(2-(4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil)etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 6-klórindolt, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 153-156 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,38	6,31	8,66	14,57
számított:	59,75	6,27	8,71	14,70

81. példa: 5-Fluor-N-(2-(4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil)etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 185-189 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,19	6,71	8,83	7,86
számított:	61,86	6,49	9,02	7,61

82. példa: 6-Fluor-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 6-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 168-172 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,34	6,73	9,55	8,80
számított:	63,66	6,74	9,68	8,17

83. példa: 5-Fluor-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 168-171 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,65	6,98	9,58	7,99
számított:	63,66	6,74	9,68	8,17

84. példa: 5-Metoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-metoxiindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 193-196 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,55	7,00	9,30	8,46
számított:	64,64	7,29	9,42	7,95

85. példa: 5-Metoxi-N-[2-(4-{[4-(metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidil)etil]-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-metoxiindolint, míg a 2. lépésben a 41. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 201-205 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	60,96	7,15	8,45	7,59	6,53
számított:	61,02	6,96	8,54	7,20	6,52

86. példa: N-[2-(4-{[4-(Metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidil)etil]-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként indo-

lint, míg a 2. lépésben a 41. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 165-170 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	63,11	7,15	9,05	7,96	6,92
számított:	62,39	6,98	9,09	7,67	6,94

87. példa: 5-Nitro-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 1,5-nitroindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 210-220 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	59,86	6,27	12,01	8,10
számított:	59,93	6,34	12,15	7,69

88. példa: N-(2-{4-[2-(4-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}-etil)-5-nitro-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-nitroindolint, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 205-210 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	58,22	6,15	11,25	7,85
számított:	58,47	6,13	11,36	7,19

89. példa: 5,6-Dimetoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A 42. példa szerinti terméket a 43. példa 3. lépésében ismertetett módon hidrogénezzük, a kapott terméket szokásos módon hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 118-122 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,50	7,39	8,79	7,71
számított:	63,08	7,20	8,83	7,45

90. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxo[4,5-f]indol-5-karboxamid és hidroklorid-sója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5,6-metiléndioxiindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 215-219 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	62,80	6,56	9,05	8,03
számított:	62,67	6,57	9,14	7,71

91. példa: N-(2-[4-[2-(4-Fluorfenoxi)etil]-1-piperidil]-etil)-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként izoindolint, míg a 2. lépésben a 17. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 175-179 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,78	6,93	9,22	7,85
számított:	64,35	6,97	9,38	7,91

92. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-karboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként izoindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 178-181 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	66,03	7,26	10,00	8,57
számított:	66,41	7,27	10,10	8,52

93. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinkarboxamid és hemifumarátja

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként

1,2,3,4-tetrahidroizokinolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hemifumaráttá alakítjuk.

Op. (M.K.): 150-154 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)
talált:	68,34	7,35	9,01
számított:	68,45	7,28	9,07

94. példa: 6,7-imetoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinkarboxamid és hemifumarátja

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hemifumaráttá alakítjuk.

Op. (M.K.): 200-205 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)
talált:	62,70	6,71	7,22
számított:	63,25	6,90	7,38

95. példa: 5-Hidroxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 43. példa 1-3. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 19. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 198-202 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	63,80	7,33	9,64	8,38
számított:	63,95	7,00	9,73	8,21

96. példa: 5-Hidroxi-N-metil-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 43. példa 1-3. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 2. lépésben szubsztrátként a 42. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 105-110 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	64,74	7,34	9,32	8,19
számított:	64,63	7,23	9,20	7,95

97. példa: N-(2-{4-[2-(1-Benzofurán-3-il)etil]-1-piperazinil}etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként indolint, míg a 2. lépésben a 43. preparátum szerinti terméket használjuk. A kapott terméket hemifumaráttá alakítjuk.

Op. (M.K.): 195-199 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,40	6,43	11,26	14,66
számított:	61,10	6,56	11,40	14,43

98. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 47. példa 1-4. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 4. lépésben szubsztrátként a 3. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 168-172 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	58,31	6,79	9,23	8,05	6,98
számított:	58,46	6,69	9,30	7,84	7,09

99. példa: N-{2-[4-(Fenoxietil)-1-piperidil]etil}-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 47. példa 1-4. lépése szerinti módon állítjuk elő, a 4. lépésben szubsztrátként a 34. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 133-135 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	59,12	6,99	8,96	7,75	7,09
számított:	59,28	6,92	9,02	7,61	6,88

100. példa: 5-Fluor-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinszulfonamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 47. példa 1-4. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként indolin helyett 5-fluorindolint használunk, míg a 4. lépésben a 3. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éte-

res sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 173-176 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
talált:	56,80	6,38	9,12	7,77	6,66
számított:	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

101. példa: 6-Klór-N-(2-{4-[2-(fenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben 6-klórindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 175-179 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	61,32	6,58	9,32	16,53
számított:	61,33	6,49	9,33	15,74

102. példa: 5-Fluor-N-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperazinil}etil)-1-indolinkarboxamid és dihidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben 5-fluorindolint, míg a 2. lépésben a 44. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket dihidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 179-184 °C.

Elemanalízis:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
talált:	54,67	5,89	11,18	14,16
számított:	54,88	6,01	11,13	14,08

103. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-6-fluor-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben indol helyett 6-fluorindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk.

Op. (M.K.): 184-188 °C.

104. példa: N-Metil-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]-etil}-5,6-dimetoxi-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben 5,6-dimetoxiindolint, míg a 2. lépésben a 42. preparátum szerinti vegyületet használjuk.

Op. (M.K.): 84-87 °C.

105. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-4,5,6-trimetoxi-1-indolkarboxamid és hidrokloridsója

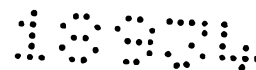
A cím szerinti terméket a 38. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben indol helyett 4,5,6-trimetoxiindolt, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk.

Op. (M.K.): 217-220 °C.

106. példa: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil}-4,5,6-trimetoxi-1-indolinkarboxamid és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 24. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben 4,5,6-trimetoxiindolint, míg a 2. lépésben a 19. preparátum szerinti vegyületet használjuk.

Op. (M.K.): 147-151 °C.



107. példa: 1-(4-Fluorfenil)-3-(2-(4-[2-(fenoxi)etil]-1-piperidil)etil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, a 34. és 27. preparátum szerinti vegyületekből a kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 176-179 °C.

108. példa: 1-(4-Nitrofenil)-3-(2-(4-[2-(fenoxi)etil]-1-piperidil)etil)-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, a 34. és 29. preparátum szerinti vegyületekből a kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 197-202 °C.

109. példa: 1-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil)-3-fenil-2-imidazolidinon és hidrokloridsója

A cím szerinti terméket az 5. példa szerinti módon állítjuk elő, és a 2. preparátum szerinti vegyület helyett a 3. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal hidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 214-218 °C.

110. példa: N-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidil]etil)-5-metoxi-pirrolo[2,3-c]piridin-1-karboxamid és dihidrokloridsója

A cím szerinti terméket a 45. példa 1. és 2. lépése szerinti módon állítjuk elő, az 1. lépésben szubsztrátként 5-fluorindol helyett a 45. preparátum szerinti vegyületet használjuk. A kapott terméket éteres sósavoldattal dihidrokloridsóvá alakítjuk.

Op. (M.K.): 190-195 °C.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

Standard *in vitro* körülmények között az aorta-gyűrűk acetilkolin (ACh) által kiváltott relaxációja - ami teljesen az endotélium jelenlétének a függvénye - az NO (ACh által stimulált) termelésére utal, amely a símaizomsejtekhez való diffúzióval artériás relaxációt idéz elő [Nature, **288**, 373 (1980)].

A találmány szerinti vegyületeket két modellben vizsgáltuk, amelyek az endoteliális diszfunkcióval kapcsolatban, a patológiában megfigyelt két különböző mechanizmusnak felelnek meg:

- az első modellben az ACh hatására fellépő relaxációt gátoljuk az NO termeléséért felelős enzimaktivitás (endoteliális NOS) blokkolásával;

- a másik modellben *in vitro* oxidatív stresszt hozunk létre egy O_2^- -t generáló enzimrendszer alkalmazásával (xantin-oxidáz - XO és hipoxantin - Hypo).

111. példa: Érvédő hatás egy NOS-inhibitor által okozott

endoteliális diszfunkció vonatkozásában

325-372 g testtömegű, intraperitoneálisan pentobarbital-nátriummal (30 mg/kg) anesztetizált Wistar patkányok mellkasi aortáját eltávolítottuk, és 3 mm hosszúságú gyűrűkre vágtuk. A gyűrűket egy adatrögzítő rendszerrel összekötött izometriás tenzióérzékelőre függesztettük, és 2,5 g kezdeti tenzió alá helyeztük. Az alkalmazott, termosztatikusan 37 °C-on tartott és 95 térf.% oxigént és 5 térf.% szén-dioxidot tartalmazó gázzal oxigénezett fiziológiás oldat összetétele: NaCl 112,0 mM; KCl 5,0 mM; $CaCl_2$ 2,5 mM; KH_2PO_4 1,0 mM; $MgSO_4$ 1,2 mM; $NaHCO_3$ 25,0 mM; glükóz 11,5 mM; Ca-EDTA 0,016 mM.

90 perces stabilizálási periódus után a preparátumokat

fenilefrinrel (PHE 10^{-6} M) összehúzódnásra bírtuk, és 10^{-5} M acetilkolinnal relaxáltattuk, hogy ellenőrizzük az endotél réteg integritását. Ha ez megerősítést nyert, a preparátumokat leöblítettük, és a közeghez a vizsgált vegyületet az adott koncentrációban, majd 3×10^{-7} M N^G -nitro-L-arginint (LNA) adtunk hozzá. A preparátumokat újra összehúzódnásra bírtuk fenilefrinrel, majd 30 perc múlva mértük az acetilkolin (ACh: 10^{-8} M – 10^{-5} M) hatására indometacin (10^{-5} M) jelenlétében létrejött relaxációt.

A relaxálási értékeket a PHE által kiváltott maximális összehúzódnás százalékában adtuk meg. A vegyületek endoteliális diszfunkció vonatkozásában kifejtett védőhatása a termék jelenlétében, illetve hiányában mért maximális relaxációs százalékok közötti különbségnek felel meg.

Példaképpen: a 35. példa szerinti vegyület 10^{-8} M, 3×10^{-8} M, illetve 10^{-7} M koncentrációban 8%, 26%, illetve 29% gátlást fejt ki az LNA által okozott endoteliális diszfunkcióra.

112. példa: Érvédő hatás egy O_2^- -t generáló rendszer által okozott endoteliális diszfunkció vonatkozásában

Ez a 2,5-3 kg testtömegű New Zealand nyulak aoerta-gyűrűin végzett vizsgálat hasonló az előző vizsgálatához, kivéve a következő pontokat: az alkalmazott kezdeti tenzió 5 g, valamint LNA helyett XO (3mU/ml) és Hypo (10^{-4} M) kombinációját alkalmaztuk.

Példaképpen: a 35. példa szerinti vegyület 3×10^{-8} M koncentrációban 17%-kal gátolja az XO-Hypo kombináció által kiváltott endoteliális diszfunkciót.

113. példa: Az NO részesedése a detektált érvédő hatásban:

cGMP aortabeli termelődésének becslése

Az endotéliumsejtek által termelt NO a símaizomsejtekbe diffundálva aktiválja az oldható guanilát-ciklázt, amely emeli a ciklusos GMP szintet, ami a relaxációért felelős.

Ezért a mediátor mennyiségét meghatározzuk patkány aortagyűrűkben, annak igazolására, hogy a vegyületek endoteliális diszfunkció vonatkozásában kifejtett védőhatását az NO hozzájárulhatóságának fokozódása közvetíti.

Az előzőek szerint patkány aortagyűrűket készítettünk. A találmány szerinti vegyületek különböző koncentrációinak az LNA (3×10^{-6} M) jelenlétében ACh (10^{-5} M, 1 perc) által stimulált cGMP-termelésre kifejtett hatását 30 percig tartó inkubálással határoztuk meg. A kísérleteket izobutilmetilxantin (10^{-5} M) jelenlétében hajtottuk végre, hogy elkerüljük a cGMP foszfodiészteráz hatására bekövetkező degradációját. A gyűrűket folyékony nitrogénben lefagyasztottuk, és -80 °C-on tartottuk a kísérlet elvégzéséig. A cGMP-tartalmat radioimmunvizsgálattal határoztuk meg, és a szövetben található proteintartalomra vonatkoztatva fejeztük ki (vizsgálat Bradford módszerrel).

Példaképpen: a 35. példa szerinti vegyület 10^{-7} M koncentrációban 28,1%-kal emeli az LNA jelenlétében ACh által stimulált cGMP-termelést.

114. példa: Gyógyszerkészítmény - tablettá

1000 tablettát készítünk 10 mg hatóanyagtartalommal a következő összetétellel:

35. példa szerinti vegyület	10 g
Hidroxipropil-cellulóz	2 g
Polivinilpirrolidon	2 g
Búzakeményítő	10 g
Laktóz	100 g
Magnézium-sztearát	3 g

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, a képletben

V jelentése egyszerű kötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilénecsoport,

M jelentése egyszerű kötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilénecsoport,

A és E jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport, azonban A és E közül legalább az egyik nitrogénatomot képvisel,

W jelentése (i) vagy (ii) általános képletű csoport, vagy amennyiben V jelentése egyszerű kötés és A jelentése nitrogénatom, akkor jelenthet (iii) általános képletű csoportot is,

X jelentése karbonil-, szulfonil- vagy szulfoxidcsoport,

G₁ jelentése 2-4 szénatomos egyenes szénláncú alkilénecsoport, amely adott esetben kettőskötést tartalmazhat és/vagy adott esetben hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve,

G₂ jelentése egyszerű kötés vagy metilénecsoport,

G_3 jelentése abban az esetben,

ha G_2 jelentése egyszerű kötés, akkor egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkiléncsoport, vagy

ha G_2 jelentése metiléncsoport, akkor egyenes szénláncú 1-2 szénatomos alkiléncsoport, ahol az alkiléncsoportok adott esetben kettőskötést is tartalmazhatnak,

T jelentése egy a kapcsolódó gyűrűhöz fuzionált fenilcsoport vagy egy a kapcsolódó gyűrűhöz fuzionált piridilcsoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)csoport, amelyben az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú,

R_{2a} és R_{2b} jelentése azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxicssoport, merkaptocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkilcsoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilaminocsoport, di(1-6 szénatomos alkil)aminocsoport, amelyben az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkoxicssoport, ariloxicssoport, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, amelyben az alkoxicssoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonátcssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkilszulfonátcssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos

alkilszulfonilcsoport, vagy R_{2a} és R_{2b} szomszédos helyzetben együttesen metiléndioxicsoportot, 1,2-etiléndioxicsoportot, 1,3-propiléndioxicsoportot vagy etiléncsoportot képvisel, amely utóbbi adott esetben helyettesítve lehet egy ciano-, hidroximetil-, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil- vagy aril-(1-6 szénatomos alkoxi)karbonilcsoporttal, amelyben az alkoxicsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú,

R_3 jelentése aril vagy egy A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen azonos vagy különböző R_{2a} csoporttal lehetnek helyettesítve,

Y jelentése ariloxi-, heteroariloxi- vagy egy B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen azonos vagy különböző R_{2a} csoporttal lehetnek helyettesítve,

ahol

- az arilcsoport lehet fenil-, bifenil-, naftil-, dihidronaftil-, tetrahidronaftil-, indanil-, indenil- vagy benzo-ciklobutilcsoport,
- az A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport lehet monociklusos aromás vagy biciklusos 5-12-tagú gyűrűrendszer, amely tartalmazhat egy vagy két azonos vagy különböző heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot, és egy biciklusos gyűrűrendszer esetén a gyűrűk egyike aromás, míg a másik lehet aromás vagy részlegesen hidrogénezett,
- a B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport lehet monociklusos aromás vagy biciklusos aromás, 5-12-tagú gyűrű-

- rendszer, amely 1-3 azonos vagy különböző heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazhat,
- az ariloxicsoport lehet egy oxigénatomhoz kapcsolódó fent meghatározott arilcsoport,
 - a heteroariloxicsoport egy oxigénatomhoz kapcsolódó fent meghatározott, A csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy

- ha V jelentése egyszeres kötés és W jelentése (i) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése fenilcsoport, akkor Y 3-indolilcsoporttól eltérő,
- ha M jelentése egyszeres kötés és W jelentése (i) általános képletű csoport, akkor amennyiben Y egy biciklusos, B csoporton keresztül kapcsolódó heteroarilcsoportot képvisel, ahol a gyűrűk egyike benzolgyűrű, akkor az Y csoport az említett benzolgyűrűn keresztül nem kapcsolódhat az M csoporthoz,
- ha M jelentése egyszeres kötés, V jelentése etiléncsoport és W jelentése (i) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése fenilcsoport, akkor Y csak 1,2-benzizoxazol-3-il-csoporttól eltérő lehet.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiai elfogadható sóik, ahol Y jelentése előnyösen benzo-furán-3-il-csoport vagy feniloxicsoport, amely adott esetben az (I) általános képletnél meghatározott R_{2a} csoporttal lehet helyettesítve.

3. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakoló-

giailag elfogadható sóik, ahol X jelentése karbonilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiai-
giailag elfogadható sóik, ahol W jelentése (i) általános képletű csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IA) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható sóik, ahol

R^3 jelentése arilcsoport, előnyösen fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)csoporttal, ahol az alkoxicsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, nitrocsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos trihalogénalkilcsoporttal vagy cianocsoporttal,

X jelentése karbonilcsoport,

G_1 jelentése egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkilénecsoport,

V jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

A jelentése nitrogénatom, ha E jelentése CH-csoport, vagy

A jelentése CH-csoport, ha E jelentése nitrogénatom,

M jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilénecsoport,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxicsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonylcsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkiltiocsoporttal.

6. Az 5. igénypont szerinti olyan (IA) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiaiilag elfogadható sóik, ahol R_3 jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

7. Az 5. igénypont szerinti olyan (IA) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiaiilag elfogadható sóik, ahol A jelentése nitrogénatom, és E jelentése CH-csoport, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxicsoport, vagy A jelentése CH-csoport és E jelentése nitrogénatom, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport.

8. Az 5. igénypont szerinti olyan (IA) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiaiilag elfogadható sóik, ahol V jelentése egyszerű kötés, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport, vagy ahol V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkiléncsoport, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxicsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiaiilag elfogadható sóik, ahol W jelentése (ii) általános képletű csoport.

10. Az 1-3. és 9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IB) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiaiilag elfogadható sóik, ahol

R_{2a} és R_{2b} jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

G_3 jelentése $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ vagy $-CH=CH-$ képletű csoport,

X jelentése karbonilcsoport,

R_1 jelentése hidrogénatom,

A, E és V jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

M jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxicsoporthoz, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonilcsoporthoz, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkiltiocsoporttal.

11. A 10. igénypont szerinti olyan (IB) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, ahol

A jelentése nitrogénatom, és E jelentése CH képletű csoport, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxicsoporthoz, vagy

A jelentése -CH képletű csoport, és E jelentése nitrogénatom, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport.

12. A 10. igénypont szerinti olyan (IB) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, ahol V jelentése egyszerű kötés, ha Y jelentése benzofurán-3-il-csoport, továbbá ahol V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz, ha Y jelentése adott esetben helyettesített feniloxicsoporthoz.

13. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, ahol W jelentése (iii) általános képletű csoport.

14. Az 1-3. és 13. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IC) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és

farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik, ahol

R_{2a} , R_{2b} és M jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

G_3 jelentése $-(CH_2)_2-$ képletű csoport,

X jelentése karbonilcsoport,

Y jelentése benzofurán-3-il-csoport vagy feniloxicsoport, amely adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik:

- N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolinkarboxamid,
- 5-fluor-N-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-1-indolkarboxamid,
- N-{2-[4-(p-fluorfenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolkarboxamid,
- N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidil]etil}-1-indolkarboxamid.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyület, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik:

- 1-(2-{4-[2-(4-fluorfenoxi)etil]-1-piperidil}etil)-3-fenil-2-imidazolidinon.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, izomerjeik, hidrátjaik, szolvátjaik és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

(a-1) egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol V_a jelentése 2-6 szénatomos alkilénecsoport, és G_{1a} jelentése egyenes szénláncú 2-3 szénatomos alkilénecsoport, így (IVa) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} és V_a jelentése a fenti, a kapott (IVa) általános képletű vegyületet ismert módon (IVb) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol P_1 jelentése klór-, bróm- vagy jódatom vagy egy OSO_2R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése metil-, trifluor-metil- vagy tozilcsoport, és R_3 , V_a és G_{1a} jelentése a fenti, a kapott (IVb) általános képletű vegyületet hevítjük, így (IVc) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} és P_1 jelentése a fenti, a kapott (IVc) általános képletű vegyületet bázikus körülmények között egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így (I/a) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a , E, M és Y jelentése a fenti, vagy

(a-2) egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, és V_b jelentése 1-6 szénatomos alkilénecsoport, így (VII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , V_b , A, E és Y jelentése a fenti, a kapott (VII) általános képletű vegyületet erős bázis jelenlétében egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol P_1 és P'_1 jelentése azonos vagy különböző és a P_1 jelentésénél megadott, és G_{1b} jelentése 4 szénatomos alkilénecsoport, amely adott esetben egy kettőskötést tartalmazhat, így (I/b) általános képletű, az (I) általános



nos képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1b} , V_b , A , E , M és Y jelentése a fenti, vagy

(a-3) egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol G_{1c} jelentése egyenes szénláncú egy vagy két szénatomos alkilénecsoport, R_5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és V , A , E , M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így egy (X) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , R_5 , M és Y jelentése a fenti, a kapott (X) általános képletű vegyületet egy erős szerves savval kezeljük, így (I/c) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti, a kapott (Ic) általános képletű vegyületet a szerves szintetikus kémiában ismert módon hidrogénezzük, így egy (I/d) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti, vagy az (I/c) általános képletű vegyületet a szerves szintetikus kémiában ismert módon dehidratáljuk, így egy (I/e) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1c} , V , A , E , M és Y jelentése a fenti; vagy

(b) egy (IIa) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, egy (IIIa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Hal jelentése halogénatom, és G_{1a} és V_a jelentése a fenti, így (IIIb) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a és Hal jelentése a fenti, a kapott (IIIb) általános képletű vegyületet (IIIc) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a és Hal jelentése a fenti, a kapott (IIIc) általános képletű vegyüle-

tet bázikus körülmények között egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így (I/i) általános képletű, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_3 , G_{1a} , V_a , E, M és Y jelentése a fenti; vagy

(c) egy (XV) általános képletű vegyületet, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése az (I) általános képletnél meghatározott,

(c-1) egy bázis jelenlétében difoszfénnel vagy trifoszfénnel vagy pedig di-(1H-imidazol-1-il)metanonnal kezelünk, így (XVI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése a fenti, és R_a jelentése klóratom, 1H-imidazol-1-il-csoport vagy egy (iv) általános képletű csoport, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 és T jelentése a fenti, a kapott (XVI) általános képletű vegyületet egy (XVII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R_1 , V, A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, így egy (I/f) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T, R_1 , V, A, E, M és Y jelentése az (I) általános képletnél meghatározott; vagy

(c-2) bázikus körülmények között difoszfénnel, trifoszfénnel, SO_2Cl_2 -vel, $SOCl_2$ -vel, di-(1H-imidazol-1-il)metanonnal vagy di-(1H-imidazol-1-il)szulfonillal reagáltatunk, így (XVIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T és X jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, és R_a jelentése a fenti, a kapott (XVIII) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így (I/g) általános képletű az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületet kapunk, ahol R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T, X, E, M és Y jelentése a fenti, vagy

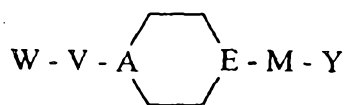
20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek valamely az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy farmakológiailag elfogadható sóját tartalmazzák, ateroszklerotikus léziók, valamint az ezekkel kapcsolatos komplikációk kifejlődésének és elterjedésének megelőzésére, különösen olyan betegek esetén, akik érrendszeri rizikófaktort mutatnak - amely lehet diszlipidémia, diabétesz, szisztémás artériás magasvérnyomás - valamint szív-izom és perifériás iszkémia, szívelégtelenség és tüdőartériás magasvérnyomás kezelésére, továbbá érrendszeri komplikációk megelőzésére bypass műtét, értágítás és reperfúziós műtét, valamint szívatültetés után.

+ 4 lap rajz

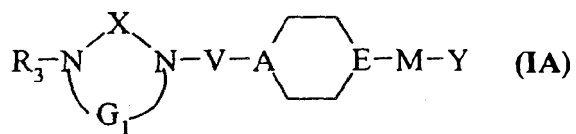
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő

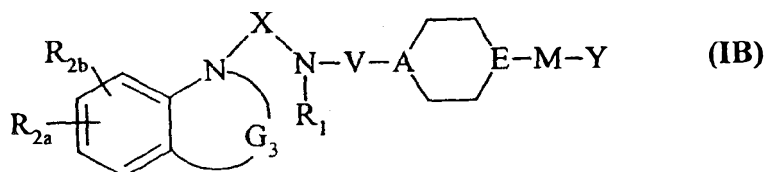




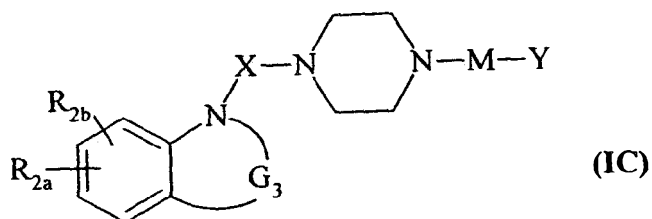
(I)



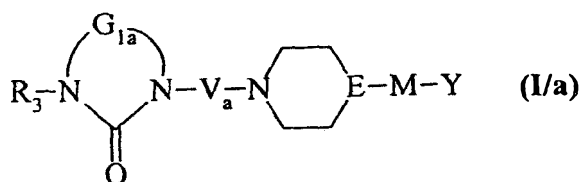
(IA)



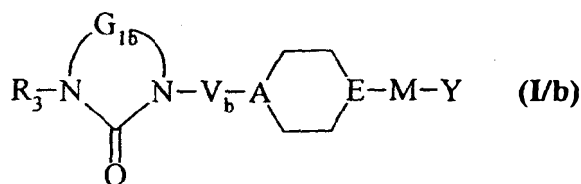
(IB)



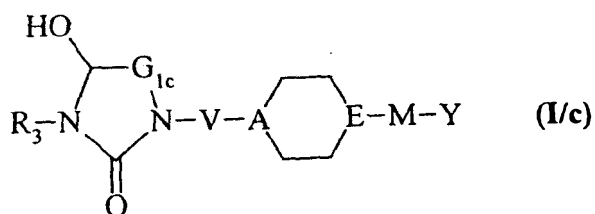
(IC)



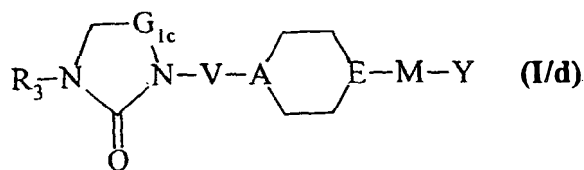
(I/a)



(I/b)



(I/c)



(I/d)

