

2698/92

NYOMDAFÉLDÁNY MÁSOLATA

4 1 8 3 0

BENZODIOXÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA

MERCK Patentgesellschaft m.b.H., Darmstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 08. 19.

Elsőbbsége: 1991. 08. 22. (P 41 27 849.6)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű benzodioxán-származékokra vonatkozik. Az (I) általános képletben

B szubsztituálatlan vagy CN- , -CO-R^1 , $\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-R}^1$,
 Hal , OH- , OA- , $\text{-O-C}_n\text{H}_{2n}\text{-COR}^1$ vagy -NHR^2 -csoporttal egyszeresen helyettesített indol-3-il- vagy benzimidazol-1-il-csoportot,

R^1 OH- , OA- , NH_2 , NHA- , -NA_2 , $\text{-NH-3-kinuklidinil-}$,
 $\text{NH-CH}_2\text{3-piridinil-}$, NH-1-piperazinil- vagy NH-4-
 $\text{-(N',N''-dikarboxi-pirazolidinil)-csoportot}$,

R^2 hidrogénatomot, A , -CO-A , -CO-Ar , -CO-NH_2 ,
 -CO-NHA , -CO-NH_2 , $\text{-SO}_2\text{-Ar}$ vagy $\text{-SO}_2\text{A}$ csoportot,

Q C_nH_{2n} csoportot, ahol
n jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

A 1-6 szénatomos alkilcsoportot,

Ar szubsztituálatlan vagy A- , Hal , CN- , OH- és/vagy
 -OA csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoportot és

Hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A vegyületeknek értékes farmakológiai hatásai vannak.

2688/92

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

64334

4.1830 A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

NSZOS: CO7D 405/12, 405/14,
AG1K 31/495

egyetlen
BENZODIOXÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA

a Vagy Példák a Danubia és a Védjegy Iroda által
MERCK Patentgesellschaft m.b.H., Darmstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

BOETTCHER, Henning, Darmstadt,

SEYFRIED, Christop, Jugenheim,

GREINER, Hartmut, Darmstadt,

BARTOSZYK, Gerd, Darmstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 08. 19.

Elsőbbsége: 1991. 08. 22. (P 41 27 849.6)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány (I) általános képletű 1,4-benzo-dioxán-származékokra és ezek sóira vonatkozik, ahol

B szubsztituátlan vagy CN- , -CO-R^1 , $\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-R}^1$, Hal , OH- , OA- , $\text{-O-C-}_n\text{H}_{2n}\text{-COR}^1$ vagy -NHR^2 -csoporttal egyszeresen helyettesített indol-3-il- vagy benzimidazol-1-il-csoportot,

R^1 OH- , OA- , NH_2 , NHA- , -NA_2 , $\text{-NH-3-kinuklidinil-}$, $\text{NH-CH}_2\text{3-piridinil-}$, NH-1-piperazinil- vagy $\text{NH-4-(N',N''-dikarboxi-pirazolidinil)-}$ csoportot,

R^2 hidrogénatomot, A , -CO-A , -CO-Ar , -CO-NH_2 , -CO-NHA , -CO-NH_2 , $\text{-SO}_2\text{-Ar}$ vagy $\text{-SO}_2\text{A}$ csoportot,

Q C_nH_{2n} csoportot, ahol n jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

A 1-6 szénatomos alkilcsoportot,

Ar szubsztituátlan vagy A- , Hal , CN- , OH- és/vagy -OA csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoportot és

Hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A találmány célkitűzése az volt, hogy gyógyszerek előállítására alkalmas vegyületeket találjunk fel.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Különösen a központi idegrendszerre gyakorolnak hatást, mindekelőtt szerotonin-agonista- és -antagonista-hatást mutatnak. Atriciált szerotonin-ligandoknak a hippokampális re-

ceptorokhoz való kötődését gátolják [Cossery és munkatársai, *European J. Pharmacol.* 140, (1987), 143-155]. Ezen túlmenően a sztriátum ^{DOPA-}akkumulációjában és az N. raphe 5-HTP akkumulációjában lépnek fel változások [Seyfried és munkatársai, *European J. Pharmacol.* 160 (1989), 31-34]. Továbbá fájdalomcsillapító és vérnyomáscsökkentő hatások is mutatkoznak; így katéterezett spontán hipertóniás patkányoknál ébrenléti állapotban [SHR törzs (Okamoto) NIH-MO-CHB-Kisslegg; összehasonlító módszer Weeks és Jones, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 104, (1960), 646-648] a közvetlenül mért vérnyomás a vegyületek perorális adagolása után csökken. Ugyancsak alkalmazhatóak agyi infarktus-események (Apoplexia cerebri), így gutaütés és agyi isémiák következményeinek megelőzésére is.

Fentiek értelmében az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag elfogadható sói gyógyszerhatóanyagként alkalmazhatóak anxiolitikumként, antidepresszívumként, neuroleptikumként és/vagy vérnyomáscsökkentőként, továbbá gutaütés után az agy védelmére illetve az Alzheimer-kór megelőzésére, de köztitim⁷reként más gyógyászati hatóanyagok előállítására is.

A találmány tárgyai az (I) általános képletű 1,4-benzo-dioxán-származékok, valamint ezek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sói. Az A csoport 1, 2, 3, 4, 5, vagy 6 szénatomos, kiváltképpen 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoportot, előnyösen metil továbbá etil-, n-propil-, izopropil-,

n-butyl-, izobutyl-, szek-butyl-, vagy terc-butyl-csoportot jelent. OA előnyösen metoxi-, továbbá etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- vagy terc-butoxi-csoportot is jelent. NHA előnyösen metilamino-, továbbá etilamino-, n-propilamino-, izopropilamino-, n-butyl-amino-, izobutylamino-, szek-butylamino- vagy terc-butyl-amino-csoportot jelent. NA_2 előnyösen dimetilamino-, továbbá N-etil-N-metil-amino-, dietilamino-, di-n-propilamino-, diizopropilamino- vagy di-n-butylamino-csoportot jelent.

Hasonló $-\text{CO}-\text{NHA}$ jelentése előnyösen N-metil-karbamoil- vagy N-etil-karbamoil-csoport; $-\text{CO}-\text{NA}_2$ előnyösen N,N-dietil-karbamoil-csoportot és $-\text{SO}_2\text{A}$ előnyösen metilszulfonil-csoportot jelent.

Az Ar előnyösen helyettesítetlen fenilcsoportot jelent, de egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport is lehet. A kétszeresen helyettesített fenilcsoport esetében a szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek. A fenilcsoportok előnyös szubsztituensei a fluor-, klór-atom, metoxi-, ciano-, CF_3 - vagy metilcsoportok. Helyettesített fenilcsoportok esetében a szubsztituensek orto-, meta- és/vagy para-helyzetben, kétszeresen helyettesített fenilcsoportok esetében előnyösen orto- és para-helyzetben vannak. Közelebbről Ar előnyösen fenil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-, o-, m- vagy p-metil-fenil-, o-, m- vagy p-ciano-fenil- vagy 2,4-dimetoxi-fenilcsoport, de lehet o-, m- vagy p-etoxi-fenil-, o-, m- vagy p-bróm-fenil-, 2,3-, 2,5-,

2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-fenil-, 2,3- vagy 3,4-metili-déndioxi-fenilcsoport is.

B szubsztituálatlan vagy a fent megadott szubsztituensekkel egyszeresen helyettesített indol-3-il- vagy benzimidazol-1-il-csoportot jelent. Előnyösen csoportok előnyösen az 5-helyzetben, továbbá a 4-, 6- vagy 7-helyzetben szubsztituáltak. Az indol-3-il-csoport szubsztituensei előnyösen $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$, $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-$ és $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-$ csoportok, ezek mellett $\text{OH}-$, metoxi-, etoxi-, amino- vagy NHA-csoportok is, haol A előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent.

A benzimidazolil-1-csoport előnyösen szubsztituálatlan, amennyiben helyettesített, különösen előnyösek azok a szubsztituensek, amelyeket az indol-3-il-csoport esetében már megadtunk.

n értéke lehet 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 1, 2 vagy 4.

Q jelentése előnyösen $-(\text{CH}_2)_4-$, továbbá $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_3-$ csoport.

R^1 előnyösen $\text{OH}-$, metoxi- vagy NH_2 -csoport, előnyös továbbá az etoxi-, $-\text{NH}-\text{CH}_3$ vagy $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -csoport.

R^2 előnyösen $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ vagy $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, továbbá $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ vagy $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ csoport, de lehet $-\text{CO}$ -fenil- vagy $-\text{SO}_2$ -metil-csoport is.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát különösen azok az (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyekben a

megadott csoportok legalább egyike az előzőekben említett előnyös jelentésű csoport. A vegyületek egyes előnyös csoportjait az Ia-tól Ij-ig terjedő részképletekkel fejezhetjük ki, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg és amelyekben a közelebbről meg nem jelölt részek és paraméterek az (I) általános képletben megadott jelentéssel rendelkeznek és ahol

- Ia-ban B 5-helyzetben -CO-R_1 -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ib-ben B 5-helyzetben NHR_2 -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ic-ben B 5-helyzetben COOH -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Id-ben B 5-helyzetben COOCH_3 -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ie-ben B 5-helyzetben CONH_2 -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- If-ben B 5-helyzetben CN -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ig-ben B 5-helyzetben CH_2OH -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ih-ban B 5-helyzetben OA -csoporttal helyettesített indol-3-il-csoportot jelent;
- Ii-ben B nem helyettesített benzimidazol-1-il-csoportot jelent;
- Ij-ben B 5-helyzetben CO-R^1 -csoporttal helyettesít-

tett benzimidazol-1-il-csoportot jelent.

Különösen előnyösek az Ik, valamint az Iak-tól Iik-ig jelölt vegyületek, amelyek az (I), valamint az Ia-Ij részképleteknek felelnek meg azzal a megkötéssel, hogy

Q $-(CH_2)_4$ -csoportot jelent.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására vonatkozik, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a (II) általános képletben

X^1 jelentése X vagy NH_2 -csoport, és

X jelentése klór-, bróm-, jódatom vagy hidroxicsoporthoz vagy annak reakcióképes származéka

B és Q a fentebb megadott jelentéssel bírnak - egy (III) általános képletű vegyülettel, mely képletében

X^2 és X^3 azonosak vagy eltérőek lehetnek és $X^1 = NH_2$

esetében mindig X jelű csoportot, más esetben

együttesen NH-csoportot jelent -

reagáltatunk;

vagy egy (IV) általános képletű vegyületet, mely képletében

X, Q és B a fentebb megadott jelentésekkel bírnak, az (V) képletű vegyülettel reagáltatunk, vagy egy, az (I) általános képletnek megfelelő, az 1,4-benzo-dioxán-csoport helyett azonban adott esetben mindkét hidroxilcsoportban aktivált 3,4-dihidroxifenilcsoportot tartalmazó vegyületet etándiollal vagy annak reakcióképes származékával reagáltatunk (I) általános képletű vegyületté,

vagy

egy, az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy több hidrogénatom helyett egy vagy több redukálható csoportot tartalmazó és/vagy egy vagy több pótlólagos C-C és/vagy C-N kötést tartalmazó vegyületek redukáló anyaggal kezelünk,

vagy

egy, az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy több hidrogénatom helyett egy vagy több szolvatálható csoportot tartalmazó vegyületet szolvatáló anyaggal kezelünk,

és/vagy

adott esetben egy OA-csoportot OH-csoport képzése közben felhasítunk és/vagy egy B csoportot másik B csoporttá átalakítunk és/vagy egy kapott (I) általános képletű bázist vagy savat savval vagy bázissal való kezeléssel a megfelelő sókká alakítunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása egyébként önmagában ismert módszerekkel történik, ahogyan azt a szakirodalomban (pl. a standard kiadványokban mint a "Houben-Weyl", "A szerves kémia módszerei", Georg Thieme Kiadó, Stuttgart; a "Szerves kémiai reakciók", John Wiley és Sons Inc., New York; DE-OS 3342 632) leírták, éspedig olyan reakciókörülmények között, ahogyan azt a nevezett átalakításokra nézve ismertették és alkalmazták. Emellett lehet más, önmagában ismert e helyen közelebbről nem ismertett variánsokat is alkalmazni.

Az igényelt eljáráshoz a kiindulási anyagokat kíván-

ság szerint lehet in situ is képezni oly módon, hogy azokat a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem azonnal továbbalakítjuk (I) általános képletű vegyületekké.

A (II) általános képletű 1,4-benzo-dioxán-származékok esetében X^1 jelentése előnyösen X; ennek megfelelően a (III) általános képletű vegyületekben X^2 és X^3 jelentése együttesen NH-csoport. Az X csoport előnyösen klór- vagy brómatom; de jelentése lehet I, hidroxilcsoport vagy annak reakcióképes származéka is, különösképpen 1-6 szénatomos alkilszulfoniloxicsoport (pl. metán-szulfoniloxi-csoport), vagy egy 6-10 szénatomos arilszulfoniloxicsoport, p-toluolszulfoniloxi-, 1- vagy 2-naftalin-szulfoniloxi-csoport).

Ennek megfelelően az (I) általános képletű 1,4-benzo-dioxán-származékok főleg a B-Q-Cl vagy a B-Q-Br általános képletű származékokból 6-piperazino-1,4-benzo-dioxánnal (III) általános képlet, ahol X^2 és X^3 együttesen NH-csoportot jelentenek; az alábbiakban (IIIa) általános képletként jelölve) állíthatók elő.

A (II) és különösen a (III) általános képletű vegyületek részben ismertek; a nem ismert (II) és (III) általános képletű vegyületek könnyen előállíthatók az ismert származékokkal azonos módon.

A B-Q-OH általános képletű primer alkoholok előállíthatók például a megfelelő karbonsavak vagy ezek észtereinek redukálásával. Tionilkloriddal, hidrogénbromiddal, foszfortribromiddal vagy hasonló halogénszármazékokkal tör-

ténő kezeléssel a B-Q-Hal általános képletű vegyületek megfelelő halogénszármazékai keletkeznek. A megfelelő szulfonil-oxi-származékokat a B-Q-OH általános képletű alkoholokból a megfelelő szulfonilsavkloridokkal történő reagáltatással állíthatjuk elő.

A B-Q-i általános képletű jódszármazékok például káliumjodidos kezeléssel a megfelelő p-toluolszulfonsav-észterekből nyerhetők. A B-Q-NH₂ általános képletű aminok például a megfelelő halogenidekből ftálimidkáliummal vagy a megfelelő nitrilek redukálásával állíthatók elő.

A (IIIa) képletű piperazin-származékot például di-(2-klóretil)-amin és 6-amino-1,4-benzo-dioxán reakciójával állíthatjuk elő. (III) általános képletű vegyületek (X² és X³ = mindenkor X) állíthatók elő például 6-os helyzetben -NH(CH₂CO₂A)₂-csoportot tartalmazó 1,4-benzodioxánokból redukálással, 6-os helyzetben -N(CH₂-CH₂-OH)₂-csoportot tartalmazó 1,4-benzo-dioxán származékok keletkeznek és adott esetben ezt követően további átalakítás végezhető tionilkloriddal illetve foszfortribromiddal.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatása olyan módszerekkel történik, amelyek az aminok alkilezésére a szakirodalomból ismeretes. A komponenseket oldószer nélkül összeolvaszthatjuk, adott esetben zárt csőben vagy autoklávban. De lehet a vegyületeket közömbös oldószerekben is reagáltatni. A következő oldószer alkalmazható például: szénhidrogének, mint a benzol, toluol, xilol; ke-

tonok, így acetone, butanon; alkoholok, mint metanol, etanol, izopropanol, n-butanol; éter, így dioxán vagy tetrahydrofurán (THF); amidok, így dimetilformamid (DMF) vagy N-metil-pirrolidon; nitrilek, így acetonitril, adott esetben ezen oldószerek elegyét vagy vizes keverékét alkalmazzuk. Előnyös, ha savmegkötő anyagokat adagolunk, például alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidokat, -karbonátokat vagy -hidrogénkarbonátokat, vagy gyenge savaknak alkáli- vagy alkáliföldfémekkel, előnyösen káliummal, nátriummal vagy kalciummal képzett sóit, vagy adagolhatunk szerves bázist, így trietilamint, piridint vagy kinolint, vagy a B-Q-NH₂ amin komponenszt adagoljuk feleslegben, illetve előnyösen alkalmazható a (IIIa) általános képletű piperazin származék feleslege is. Az alkalmazott reakciókörülményektől függően a reakcióidő néhány perctől 14 napig terjedhet, a reakcióhőmérséklet mintegy 0 °C és 150 °C között van, általában 20 °C és 130 °C között.

(I) általános képletű vegyület állítható elő még úgy, hogy egy (IV) általános képletű B-Q-N(CH₂-CH₂-X)₂ vegyületet (V) általános képletű 6-amino-1,4-benzodioxánnal reagáltatuk.

A (IV) általános képletű vegyületek részben ismertek; a nem ismert vegyületeket könnyen elő lehet állítani B-Q-NH₂ vegyület és 1,2-dihalogén-etán reakciójával, ahol a halogén előnyösen klór- vagy brómatom. Éppígy lehetséges (IV) típusú vegyületeket előállítani B-Q-Cl, B-Q-Br vagy B-

-Q-J és $\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X})_2$ képletű aminok reakciójával.

Az (V) általános képletű primer aminok például előállíthatók anilinból különböző önmagában ismert, az aromás gyűrűn történő elektrofil szubsztitúcióval. Lehetséges továbbá megfelelően helyettesített nitro-származékokat redukálással (V) általános képletű aminokká alakítani.

A (IV) és (V) általános képletű vegyületek reagáltatása olyan módszerekkel történik, amelyek a szakirodalomból az aminok előállítására ismeretesek. A komponenseket közvetlenül oldószer nélkül olvaszthatjuk össze adott esetben zárt csőben vagy autoklávban légköri nyomáson vagy emelt nyomás alatt, miközben a nyomás növelésére inert gázt, például nitrogént vezetünk a rendszerbe. Lehetséges azonban a vegyületeket közömbös oldószerben is reagáltatni. A (II) és (III) vegyületek reagáltatása során oldószerként az előbbieken megnevezettek alkalmasak. Előnyös, ha savmegkötő anyagokat is adagolunk az elegybe. Ugyanazok a bázisok kerülhetnek szóba, amelyeket a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásának részletezések az előbbieken leírtunk.

Az optimális reakcióidő a választott reakciókörülményektől függően néhány perctől 14 napig tarthat, a reakcióhőmérséklet mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, szokásosan $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ között van.

Egy további lehetőség az (I) általános képletű vegyületek előállítására abban van, hogy az 1,4-benzo-dioxán-

-csoport helyett 3,4-dihidroxi-fenil-csoportot tartalmazó előterméket etándiollal reagáltatunk. Ennek a módszernek a különböző változatai különösen előnyösek, ahol a reakció-partner hidroxil-csoportjai önmagában ismert módon aktiváltak.

(I) általános képletű vegyületeket lehetséges továbbá előállítani úgy, hogy hidrogénatomok helyett egy vagy több redukálható csoportot és/vagy egy vagy több kiegészítő C-C és/vagy C-N kötést tartalmazó előterméket redukálószerrel kezelünk előnyösen $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+250\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, legalább egy közömbös oldószer jelenlétében.

Redukálható (hidrogénnel helyettesíthető) csoportok különösképpen a karbonil-, hidroxil-, arilszulfoniloxi- (például p-toluol-szulfoniloxi-), N-benzol-szulfonil-, N-benzil- vagy O-benzil-csoportok oxigénatomjai.

A fentiekben említett csoportok vagy járulékos kötések közül egyet vagy egymás mellett kettőt vagy többet tartalmazó származékokat (I) általános képletű vegyületté redukálhatjuk. Emellett egyidejűleg a kiindulási anyagban lévő B csoport szubsztituenseit is redukálni lehet. Erre a célra előnyösen nascens hidrogént vagy komplex fémhidrideket alkalmazunk, továbbá a Wolff-Kishner-féle redukciót, vagy hidrogéngázzal végzett redukálást fémkatalizátor jelenlétében.

A redukáláshoz előnyös kiindulási vegyületek a (VI) általános képletnek megfelelő származékok, mely képletben

B' jelentése indol-3-il-csoport, amely adott esetben az 1-helyzetben aril-szulfonil- vagy benzil-csoporttal helyettesített vagy szubsztituálatlan benzimidazol-1-il-csoportnak felel meg

és

L jelentése Q vagy a Q csoportnak megfelelő lánc, amelyben azonban egy vagy több $-\text{CH}_2-$ csoport karbonil-csoporttal és/vagy egy vagy több hidrogénatom klórral, brómmal, fluorral, SH- vagy OH-csoporttal helyettesített

azzal a megkötéssel, hogy egyidejűleg B' jelentése B és L jelentése Q nem lehet.

A (VI) általános képletű vegyületben L előnyös jelentése az alábbi:

$-\text{COCO}-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{CO}-$, [részletesen $-\text{COCO}-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-$], $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CO}-$, [részletesen $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-$], továbbá például $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{CH}_2-$.

A (VI) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például 6-piperazino-benzo-1,4-dioxán és (VII) általános képletű vegyület reagáltatásával - a (VII) általános képletben B', L és X^1 jelentése az előzőekben megadott, olyan feltételek között, amelyeket a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület reagáltatására

az előzőekben már megadtunk.

Amennyiben redukáló anyagként nascens hidrogént alkalmazunk, az előállításához például gyenge savakkal vagy bázisokkal kezelt fémeket használhatunk. Így például alkalmazhatjuk cink és alkáli-lúgok keverékét, vagy vasat ecetsavval. Alkalmas továbbá erre a célra a nátrium vagy egy másik alkálifém is alkoholban, például etanolban, izopropanolban, butanolban, amil- vagy izoamilalkoholban vagy fenolban. Előállíthatuk nascens hidrogént nátrium- vagy alumíniumamalgámmal vizes-alkoholos vagy vizes oldatban is. Az átalakítást végezhetjük heterogén fázisban is, amikor célszerűen vizes és benzolos vagy toluolos fázist alkalmazunk.

Különösképpen előnyösen alkalmazhatunk továbbá redukálószerként komplex fémhidrideket, mint a LiAlH_4 , NaBH_4 , diizobutilalumíniumhidrid vagy $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$, valamint diborán, kívánt esetben katalizátorok, például BF_3 , AlCl_3 vagy LiBr hozzáadásával. Ebben az esetben oldószerként különösen alkalmasnak bizonyulnak az éterek, például dietil-éter, di-n-butiléter, tetrahidrofurán, dioxán, diglim vagy az 1,2-dimetoxi-etán, valamint szénhidrogének, például a benzol. A nátriumborohidrides redukáláshoz oldószerként elsősorban alkoholokat alkalmazhatunk, így metanolt vagy etanolt, továbbá vizet vagy vizes alkoholokat.

Ezen módszerek alkalmazásakor a redukálást előnyösen $-80\text{ }^\circ\text{C}$ és $+150\text{ }^\circ\text{C}$ között, különösképpen $0\text{ }^\circ\text{C}$ és $100\text{ }^\circ\text{C}$ kö-

zött végezzük.

A -CO-csoportokat különösen előnyösen redukálhatjuk CH_2 -csoportokká savamidokban [például (VI) általános képlet szerinti vegyületekben, ahol L $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{-CO}$ -csoportot jelent], lítiumalumíniumhidrid tetrahidrofurános oldatában mintegy 0 °C és 66 °C közötti hőmérsékleten. Emellett így az indol-gyűrű 1-es helyzetében lévő aril-szulfonil-védőcsoport egyidejűleg lehasítható. Az N-benzoil-csoportokat nátriummal folyékony ammóniában távolíthatjuk.

Egy vagy több karbonil-csoportot redukálhatunk továbbá CH_2 -csoportokká Wolff-Kishner módszerével is, például vízmentes hidrazin abszolút alkoholos oldatában nyomás alatt mintegy 150 °C és 250 °C közötti hőmérsékleten. Katalizátorként előnyösen nátriumalkoholátot alkalmazunk. A redukálást Huang-Minlon módszerével is variálhatjuk, amikor az átalakítást vízzel elegyedő, magas forráspontú oldószerrel, így dietilén-glikollal vagy trietilén-glikollal alkáli-, például nátriumhidroxid jelenlétében végezzük. A reakcióelegyet általában 3-4 órán át forraljuk. Végül a vizet ledesztilláljuk és a keletkező hidrazont mintegy 200 °C-ig terjedő hőmérsékleten elbontjuk. A Wolff-Kishner redukciót végezhetjük szobahőmérsékleten is, hidrazinnal dimetil-szulfoxidban. Ezen túlmenően bizonyos redukálásokat hidrogéngázzal is kivitelezhetünk átmeneti fémek katalitikus hatására, például Raney-nikkel vagy palládium jelenlétében. Ilyen módon klórt, bromot, jodot, SH- vagy meghatározott

esetekben hidroxil-csoportokat is hidrogénatomokra cserélhetünk. Ugyanígy alakíthatunk át nitro-csoportokat katalitikus hidrogénezéssel palládium-katalizátorral és hidrogéngázzal metanolban vagy tetrahidrofuránban amino-csoportokká.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek egy vagy több hidrogénatom helyett egy vagy több szolvatálható csoportot tartalmaznak (I) általános képletű vegyületekké szolvatáljuk, különösképpen hidrolizálhatjuk.

A szolvatálás kiindulási anyagait előállíthatjuk például (IIIa) vegyületek olyan (II) általános képletű ($X^1 = X$) vegyületekkel kivitelezett reakciójával, melyekben egy vagy több hidrogénatom helyett egy vagy több szolvatálható csoport van. Így különösen az (I) általános képletnek megfelelő, de az indol-csoport 1-es helyzetében legfeljebb 10 szénatomos acil-csoportot, előnyösen alkanoil-, alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-, így metán-, benzal- vagy p-toluol-szulfonil-csoportot tartalmazó 1-acil-indol származékokat, például savas, előnyösebben semleges vagy lúgos közegben 0 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten a megfelelő, az indol-gyűrű 1-es helyzetében nem helyettesített indolszármazékokká hidrolizálhatjuk. Bázisként célszerűen nátrium-, kálium- vagy kalciumhidroxidot, nátrium- vagy kálium-karbonátot vagy ammóniát használunk. Oldószerként előnyösen vizet választunk; alacsony szénatom-számú alkoholokat, így metanolt, etanolt; étert, így tetrahidrofuránt, dioxánt;

szulfonokat, így tetrametilén-szulfont; vagy oldószer-ele-
gyeket, különösen víztartalmúakat. Hidrolízis bekövetkezhet
csak vízzel történő kezeléskor is, különösen a forráspon-
ton.

Átalakítható továbbá egy (I) általános képletű ve-
gyület másik (I) általános képletű vegyületté önmagában is-
mert módon is.

(I) általános képletű vegyületeket, ahol B jelentése
 CO-R^1 csoporttal helyettesített benzimidazol-1-il- vagy in-
dol-3-il-csoport, a megfelelő karboxi-benzimidazol-1-il-
vagy karboxi-indol-3-il vegyületekből nyerhetünk. Észtere-
zhetünk például savakat, vagy reakcióképes származékaikat,
például savhaloidokat vagy anhidrideket a megfelelő alkoho-
lokkal vagy alkoholátokkal önmagában ismert módszerekkel,
vagy ezek számtalan változatainak egyikével. Amidálhatunk
továbbá savakat, savhaloidokat, anhidrideket vagy észtere-
ket primer vagy szekunder, alifás vagy ciklusos aminokkal.
Előnyös a szabad karbonsavat aminnal a peptidszintézisnél
alkalmazott feltételek mellett reagáltatni. Ez a reakció
előnyösen dehidratáló anyagok, például karbodiimid, így
diciklo-hexil-karbodiimid vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-
-N-etil-karbodiimid, továbbá propán-foszfonsavanhidrid
[v.ö.: Angew. Chemie 92, 129 (1980)], difenil-foszforil-
-azid vagy 2-etoxi-N-etoxikarbonil-1,2-dihidrokinolin je-
lenlétében sikerül közömbös oldószerben, például halogéne-
zett szénhidrogénben, így diklórmetánban; észterben, példá-

ul tetrahydrofuranban vagy dioxánban; amidban, például dimetilformamidban vagy dimetilacetamidban; nitrilben, így acetonitrilben, mintegy $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ között. Savak vagy amidok helyett ezen anyagok reakcióképes származékait is alkalmazhatjuk a reakcióban, például olyanokat, amelyekben az aktív csoportok átmenetileg védőcsoportokkal blokkoltak. A savakat észter formájukban is alkalmazhatjuk, amelyeket célszerűen *in situ* képezünk ki, például 1-hidroxibenzotriazol vagy N-hidroxiszukcinimid adagolásával.

Ha B cián-szubsztituált csoport, ez karboxi-indol-3-il- vagy karboxibenzimidazol-1-il-csoportokká vagy karbamido-indol-3-il- illetve karbamido-benzimidazol-1-il-csoportokká hidrolizálható.

Az alkoxics csoporttal szubsztituált (I) általános képletű vegyületeket éterhasítással a megfelelő hidroxil-származékokká alakíthatjuk; felhasíthatjuk az éter-csoportokat például dimetil-szulfid-brótribromid komplex⁵szel például toluolban, éterben, így tetrahydrofuranban vagy dimetilszulfidban, vagy pedig piridin- vagy anilin-hidrohalogénides ömlesztéssel, előnyösen piridinhidrokloriddal mintegy $150\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetria centrummal rendelkezhetnek. Előállításuknál kiindulási anyagként használhatunk racemátot, abban az esetben azonban, ha optikailag aktív kiindulási anyagot alkal-

mazunk, akkor a végtermékek optikailag aktív formában is kinyerhetőek. Ha a vegyületeknek két vagy több aszimmetria centruma van, akkor a szintézis folyamán általában racemátok keverékeként keletkeznek, amelyekből az egyes racemátokat például közömbös oldószerből való átkristályosítással tiszta formában izolálhatjuk. Kívánt esetben a kapott racemátokat önmagában ismert módon mechanikusan vagy kémiaailag az optikai antipódokra szétválaszthatjuk. A racemátból előnyösen optikailag aktív elválasztó anyaggal diasztereomereket képezünk. Elválasztó anyagként alkalmasak például az optikailag aktív savak, így a borkősav, dibenzoil-borkősav, diacetil-borkősav, kámforszulfonsavak, mandulasav, almasav vagy tejsav D és L formái. A diasztereomerek különböző alakjait önmagában ismert módon, például frakcionált kristályosítással választhatjuk szét és az optikailag aktív (I) általános képletű vegyületeket a diasztereomerekből önmagában ismert módon állíthatjuk elő.

A kapott (I) általános képletű bázisokat savakkal a megfelelő savaddíciós sókká alakíthatjuk. Ehhez az átalakításhoz olyan savak alkalmasak, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat képeznek. Így alkalmazhatunk szervetlen savakat, például kénsavat, haloidsavakat, így ssavat vagy brómhidrogént, foszforsavakat, így ortofoszforsavat, salétromsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, így egyenként alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy- vagy többértékű karbon-, szulfon- vagy kénsava-

kat, így hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pime-linsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, benzoesavat, szalicilsavat, 2-fenil-propionsa-vat, citromsavat, glukonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsa-vat, izo-nikotinsavat, metán- vagy etán-szulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etán-szulfonsavat, benzol-szul-fonsavat, naftalin-mono- és diszulfonsavat, laruil-kénsa-vat.

Az (I) általános képletű vegyületek szabad bázisait kívánt esetben sóikból szabadíthatjuk fel erős bázisokkal, így nátrium- vagy kálium-hidroxiddal, nátrium- vagy kálium-karbonáttal, ha a molekulában több savas csoport nem fordul elő. Azokban az esetekben, amikor az (I) általános képletű vegyületek szabad savas csoportokkal rendelkeznek, lúgokkal történő kezeléssel ugyancsak sóképződés következik be. Bá-zisként alkalmasnak bizonyulnak az alkáli-fémhidroxidok, alkáli-földfémhidroxidok, vagy szerves bázisok primer-, szekunder vagy tercier aminok formájában.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóinak alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, különös-képpen nem kémiai úton. Így legalább egy hordozó- vagy se-gédanyaggal és adott esetben egy vagy több más hatóanyaggal kombinálva alkalmas kisserelési formába hozhatók.

A találmány tárgyai továbbá azok az anyagok, külö-

nősképpen gyógyászati kisserelések, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületek és/vagy ennek vagy ezeknek farmakológiailag elfogadható sóit tartalmazzák. Ezeket a kisserelési formákat az ember- és állatgyógyászatban gyógyszerként alkalmazhatjuk. Vivőanyagként olyan szerves vagy szervetlen anyagok jöhetnek számításba, amelyek enterális (például orális), parenterális vagy helyi alkalmazásra megfelelnek és az új vegyületekkel nem lépnek reakcióba, mint például a víz, növényi olajok, benzilalkohol, polietilén-glikol, zselatin, szénhidrátok, mint például a laktóz vagy keményítő, magnéziumsztearát, talkum, vazelin. Enterális alkalmazásra különösen a tabletták, drazsék, kapszulák, szirupok, szörpök, cseppek vagy kúpok, parenterális alkalmazásra előnyösen olajos vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, helyi alkalmazásra kenőcsök, krémek vagy púdereket alkalmaznak. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk és a keletkező liofilizátumokat például injekciós készítmények előállítására használhatjuk.

A megadott kisserelési formákat lehet sterilizálni és/vagy a következő segédanyagokat tartalmazhatják: csúsztató-, konzerváló-, stabilizáló és/vagy térhálósító anyagok, emulgeátorok, sók az ozmotikus nyomás befolyásolására, puffer-anyagok, színező-, íz- és/vagy aromaanyagok. Kívánt esetben a kisserelési formák tartalmazhatnak továbbá egy vagy több további hatóanyagot is, például egy vagy több vitamint.

Az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag elfogadható sóit az emberi és állati szervezetek terápiás kezelésére és a betegségek leküzdésére alkalmazhatjuk. E vegyületek alkalmasak a központi idegrendszer megbetegedéseinek kezelésére, így feszültségi állapotokban, depressziónál és/vagy pszichózisoknál. A magas vérnyomás, például α -metil-dopával végzett kezelése során kialakuló mellékhatások ellen is alkalmazhatók. E vegyületeket felhasználhatjuk továbbá az endokrinológiában és nőgyógyászatban például az akromegália, Hypogonadizmus, szekunder amenorrhea, premenstruációs szindróma, nem kívánatos gyermekágyi laktáció gyógykezelésére, különösképpen a gerontológiában bizonyos ergot-alkaloidokhoz hasonlóan és az agyi infarktusos események következményeinek (agyi apoplexia) leküzdésében, valamint gutaütés és isémiák esetében.

A találmány szerinti anyagokat rendszerint a kereskedelmi forgalomban lévő ismert vegyületekhez (például Bromocriptin, Dihidroergocornin) hasonlóan adagoljuk, előnyösen mintegy 0,2 és 500 mg-os adagolási egységekben, különösképpen 0,2 és 50 mg-os adagolási egységekben. A napi adag előnyösen mintegy 0,001-10 mg testsúly-kilogrammonként. Alacsony adagokat (mintegy 0,2-1 mg-os egységnyi adagokat; mintegy 0,001-0,005 mg hatóanyag testsúly-kilogrammonként) különösen migrén-ellenes felhasználás esetén alkalmazunk; a további indikációs esetében 10-50 mg hatóanyagot alkalmazunk dózis-egységenként. Azonban az adag

minden egyes betegre nézve különböző tényezőktől függ, így például az alkalmazásra kerülő anyag fajlagos hatékonyságától, a kortól, a testtölegetől, az általános egészségi állapottól, a nemtől, a táplálkozástól, az adagolás idejétől és módjától, a kiürülés sebességétől, gyógyszerkombinációtól és a gyógykezelésre vonatkozó betegség mindenkori súlyosságától. Az orális adagolást előnyben részesítjük.

Az alábbi példákban a "szokásos feldolgozás" alatt a következők értendők: amennyiben szükséges, vizet adagolunk, diklórmétánnal kivonatolunk, szétválasztjuk a fázisokat, a szerves fázist vízmentes nátriumszulfát felett megszárítjuk, szűrünk, bepárolunk és kromatográfiásan kovasavgélen és/vagy kristályosítással tisztítunk. A hőmérsékleteket °C-ban adtuk meg. Az R_f -értékeket kovasavgélen vékonyréteg-kromatográfiával kaptuk.

1. példa

3,6 g 3-(4-klórbutil)-5-metoxikarbonil-indol [5-metoxikarbonil-indolt 4-klórbutirilkloriddal reagáltatva 3-(4-klórbutiril)-5-metoxi-indol keletkezik és ennek diborános redukálásával 3-(4-klórbutil)-5-metoxikarbonil-indol állítható elő] és 3,4 g 6-piperazino-1,4-benzodioxán ("A") 200 ml acetonitrillel készített oldatát 14 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-metoxikarbonil-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk, op. 177-179 °C (dihidroklorid).

"A"-val történő reagáltatással hasonlóképpen a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

3-(klórbutil)-5-fluor-indollal

6-[4-(4-/5-fluor-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 227-228 °C (hidroklorid);

3-(4-brómbutil)-5-bróm-indollal

6-[4-(4-/5-bróm-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-klórbutil)-5-ciano-indollal

6-[4-(4-/5-ciano-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-klórbutil)-5-indol-karbonsavval

6-[4-(4-/5-karboxi-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzokinon, op. 241-243 °C (hidroklorid);

3-(klórbutil)-6-indol-karbonsavval

6-[4-(4-/6-metoxikarbonil-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-klórpropil)-5-fluor-indollal

6-[4-(3-/5-fluor-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-brómpropil)-5-bróm-indollal

6-[4-(3-/5-bróm-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-klórpropil)-5-ciano-indollal

6-[4-(3-/5-ciano-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-klórpropil)-6-ciano-indollal
6-[4-(3-/6-ciano-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-klórbutil)-5-metoxi-indollal
6-[4-(4-/5-metoxi-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 107-109 °C;

3-(4-klórbutil)-5-hidroxi-indollal
6-[4-(4-/5-hidroxi-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 212-214 °C;

3-(3-klórpropil)-indol-5-karbonsavval
6-[4-(3-/5-karboxi-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 212-214 °C;

3-(2-klóretil)-5-fluor-indollal
6-[4-(2-/5-fluor-indol-3-il/-etil)-piperazino]-1,4-benzodioxán.

2. példa

Az 1. példához hasonlóan az 1-(4-brómbutil)-benzimidazolt 6-piperazino-1,4-benzodioxánnal ("A") reagáltatva 200 ml acetonitrilben 6-[4-(4-/benzimidazo-1-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk, op. 247-248 °C.

"A"-val történő reagáltatás útján analóg módon a következő vegyületeket állítjuk elő:

1-(4-klórbutil)-5-fluor-benzimidazollal
6-[4-(4-/5-fluor-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-brómbutil)-5-bróm-benzimidazollal

6-[4-(4-/5-bróm-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(4-klórbutil)-5-ciano-benzimidazollal
6-[4-(4-/5-ciano-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(4-klórbutil)-5-benzimidazol-karbonsavamiddal
6-[4-(4-/5-karbamoil-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(4-klórbutil)-5-benzimidazol-karbonsavval
6-[4-(4-/5-karboxi-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(4-klórbutil)-5-benzimidazol-karbonsav-metilészterrel
6-[4-(4-/5-metilkarboxi-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(3-klórpropil)-5-fluor-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-fluor-benzimidazol-1-il/-propil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(3-brómpropil)-5-bróm-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-bróm-benzimidazol-1-il/-propil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(3-klórpropil)-5-ciano-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-ciano-benzimidazol-1-il/-propil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(3-klórpropil)-5-benzimidazol-karbonsavamiddal
6-[4-(3-/5-karbamoil-benzimidazol-1-il/-propil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(3-klórpropil)-5-benzimidazol-karbonsavval
6-[4-(3-/5-karboxi-benzimidazol-1-il/-propil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(2-klóretil)-5-fluor-benzimidazollal
6-[4-(2-/5-fluor-benzimidazol-1-il/-etil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(2-brómetil)-5-bróm-benzimidazollal
6-[4-(2-/5-bróm-benzimidazol-1-il/-etil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(2-klóretil)-5-ciano-benzimidazollal
6-[4-(2-/5-ciano-benzimidazol-1-il/-etil)-piperazino]-1,4-
-benzodioxán;

1-(2-klóretil)-5-benzimidazol-karbonsavamiddal
6-[4-(2-/5-karbamoil-benzimidazol-1-il/-etil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

1-(2-klóretil)-5-benzimidazol-karbonsavval
6-[4-(2-/5-karboxi-benzimidazol-1-il/-etil)-piperazino]-
-1,4-benzodioxán;

3. példa

2,18 g 3-(4-aminobutil)-5-etoxikarbonil-indol [5-etoxikarbonil-indolból 4-klórbutiril-kloriddal nyerhető, a termék redukálásával 3-(4-klórbutil)-5-etoxikarbonil-indolt kapunk, melyet 3-(4-ftálimido-butil)-5-etoxikarbonil-indollá alakítunk] és ekvivalens mennyiségű 6-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-1,4-benzodioxán ("B") keverékét 40 ml acetonban és 40 ml vízben 24 órán át forraljuk és a szokásos mó-

don dolgozzuk fel. 6-[4-(4-/5-etoxikarbonil-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

"B"-vel történő reagáltatás útján analóg módon a következő vegyületeket állítjuk elő:

3-(4-aminobutil)-5-N-metil-karbamoil-indollal

6-[4-(4-/5-N-metil-karbamoil-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminobutil)-5-N,N-dimetil-karbamoil-indollal

6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-karbamoil-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminobutil)-6-ciano-indollal

6-[4-(4-/5-ciano-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminobutil)-6-bróm-indollal

6-[4-(4-/6-bróm-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminobutil)-5-indolil-N-metil-karbamiddal

6-[4-(4-/5-N-metil-ureido-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminobutil)-5-indolilil-N,N-dimetil-karbamiddal

6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-ureido-indol-3-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-aminopropil)-5-metoxi-indollal

6-[4-(3-/5-metoxi-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(3-aminopropil)-6-bróm-indollal

6-[4-(3-/6-bróm-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzo-dioxán;

3-(3-aminopropil)-6-metoxi-indollal

6-[4-(3-/6-metoxi-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzo-dioxán;

3-(3-aminopropil)-4-metoxi-indollal

6-[4-(3-/4-metoxi-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzo-dioxán;

3-(3-aminopropil)-4-ciano-indollal

6-[4-(3-/4-ciano-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzo-dioxán;

3-(3-aminopropil)-5-etoxi-indollal

6-[4-(3-/5-etoxi-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzo-dioxán;

3-(3-aminopropil)-indol-6-karbonsavmetilészterrel

6-[4-(3-/6-metoxikarbonil-indol-3-il/-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(4-aminopropil)-5-N-(3-kinuklidinil)-karbamoil-indollal

6-[4-(4-(5-N-/3-kinuklidinil/-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 212-219 °C;

3-(4-aminobutil)-5-N-[(3-piridinil)-metil]-karbamoil-indollal

6-[4-(4-(5-N-/3-piridinil/-metil-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 150-152 °C;

3-(4-aminobutil)-indol-5-karbonsav-piperaziddal

6-[4-(4-/5-piperazino-karbonil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 164-166 °C;

3-(4-aminobutil)-5-N-(N',N"-dikarbetoxi-pirazolidin-4-il)-karbamoil-indollal

6-[4-(4-(5-N-/N',N"-dikarbetoxi-pirazolidin-4-il/-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 218-222 °C;

3-(2-aminoetil)-4-fluor-indollal

6-[4-(2-/4-fluor-indol-3-il/-etil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

4. példa

A 3. példában leírtakhoz hasonlóan 1-(4-amino-butil)-5-etoxikarbonil-benzimidazol és 6-[N,N-bisz(2-klóretil)-amino]-1,4-benzodioxán ("B") reakciójával 6-[4-(4-/5-etoxikarbonil-benzimidazol-1-il/-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán állítható elő.

A "B" reagáltatásával analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1-(4-aminobutil)-5-N-metil-karbamoil-benzimidazollal

6-[4-(4-/5-N-metil-karbamoil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-aminobutil)-5-N,N-dimetil-karbamoil-benzimidazollal

6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-karbamoil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-aminobutil)-6-ciano-benzimidazollal

6-[4-(4-/6-ciano-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-aminobutil)-6-bróm-benzimidazollal

6-[4-(4-/6-bróm-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-

-benzodioxán;

1-(4-aminobutil)-5-benzimidazolil-N-metil-karbamiddal
6-[4-(4-/5-N-metil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-aminobutil)-5-benzimidazolilil-N,N-dimetil-karbamiddal
6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-5-metoxi-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-metoxi-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-6-bróm-benzimidazollal
6-[4-(3-/6-bróm-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-6-metoxi-benzimidazollal
6-[4-(3-/6-metoxi-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-4-metoxi-benzimidazollal
6-[4-(3-/4-metoxi-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-4-ciano-benzimidazollal
6-[4-(3-/4-ciano-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-5-etoxi-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-etoxi-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-aminopropil)-6-benzimidazol-karbonsavmetilészterrel

6-[4-(3-/6-metoxi-karbonil-benzimidazol-1-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(2-aminoetil)-4-fluor-benzimidazollal
6-[4-(2-/4-fluor-benzimidazol-1-il)-etil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

5. példa

Az 1. példához hasonlóan 3-(4-klórbutil)-5-nitro-indol és "A" reakciójával 6-[4-(4-/5-nitro-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán nyerhető.

6. példa

4,21 g 6-[4-(4-/5-amino-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán ("C") [5. példa szerint nyerhető] 35 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 10 ml 0,9 g acetilkloridot tartalmazó tetrahidrofuránnal 2 órán át 50 °C-on kevertetjük, majd az elegyet bepároljuk és a szokásos módon feldolgozzuk. 6-[4-(4-/5-acetamido-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk.

A "C" vegyületet analóg módon reagáltatva a következő vegyületeket állítjuk elő:

benzoilkloriddal

6-[4-(4-/5-benzamido-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

metán-szulfonilkloriddal

6-[4-(4-/5-metánszulfonilamino-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dimetil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-ureido-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dietil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/5-N,N-dietil-ureido-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

7. példa

A 6. példához hasonlóan 6-[4-(4-/6-aminobenzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt ("D") acetyl-kloriddal reagáltatva 6-[4-(4-/6-acetamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt állítunk elő.

"D" reagáltatásával analóg módon a következő vegyületeket állítjuk elő.

benzoil-kloriddal

6-[4-(4-/6-benzamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

metán-szulfonil-kloriddal

6-[4-(4-/6-metánszulfonilamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dimetil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/6-N,N-dimetil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dietil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/6-N,N-dietil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

8. példa

A 7. példához hasonlóan 6-[4-(4-/amino-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán ("E") és acetyl-klorid reagáltatásával 6-[4-(4-/5-acetamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

"E" reagáltatása útján analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

benzoilchloriddal

6-[4-(4-/5-benzamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

metán-szulfonilsavval

6-[4-(4-/5-metánszulfonilamido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dimetil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/5-N,N-dimetil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

N,N-dietil-karbamoil-kloriddal

6-[4-(4-/5-N,N-dietil-ureido-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

9. példa

3,8 g 6-[4-(4-/5-nitro-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 45 ml metanolban készített szuszpenzióját kevertetés mellett 0,1 %-os palládium/szén katalizátorral 20 °C hőmérsékleten 1 bar nyomáson a hidrogén-felvétel végéig hidrogénezzük. Az elegyet jeges vízre öntjük, a szo-

kásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-amino-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

Hasonlóan állítjuk elő a következő vegyületeket:

6-[4-(4-/4-nitro-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/4-amino-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/6-nitro-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánból

6-[4-(4-/6-amino-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/5-nitro-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánból

6-[4-(4-/5-amino-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/4-nitro-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánból

6-[4-(4-/4-amino-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

10. példa

4,16 g 6-[4-(4-/5-ciano-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, 2,4 g nátrium-hidroxid, 50 ml víz és 40 ml dietilénglikolmonoetiléter elegyét 3 órán át 140 °C hőmérsékletű fürdőben kevertetjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk kihűlni, szokásos módon feldol-

gozzuk, 6-[4-(4-/5-karbamoil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk.

Hasonló módon a megfelelő nitrilek parciális hidrolízisével a következő vegyületeket álltjuk elő:

6-[4-(4-/6-karbamoil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/5-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt;

6-[4-(4-/6-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt.

11. példa

0,6 g lítiumalumíniumhidrid 20 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához keverés mellett nitrogén atmoszférában 20 °C hőmérsékleten 4,4 g 6-[4-(4-/5-metoxikarbonil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Egy órán át 20 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet, majd megbontjuk híg nátrium-hidroxid-oldattal, szűrjük és a szűrletet a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-hidroximetil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk.

12. példa

3,1 g 6-[4-(4-/5-karboxi-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 50 ml vízmentes metanollal ké-

szített, forrásban lévő oldatába 2 órán át sósav-gázt vezetünk be. Ezután további egy órán át forraljuk a reakcióelegyet, majd a szokásos módon dolgozzuk fel, 6-[4-(4-/5-metoxikarbonil-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk. (Dihidroklorid), op. 177-179 °C.

13. példa

3,1 g 6-[4-(4-/5-karboxil-indol-3-l-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 50 ml vízmentes metanollal készített, forró oldatába sósav-gázt vezetünk be. Ezután 1 órán át tovább forraljuk a reakcióelegyet és a szokásos módon dolgozzuk fel, 6-[4-(4-/5-metoxi-karbonil-indol-3-l-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt kapunk.

14. példa

4,7 g 6-[4-(4-/5-metoxi-karbonil-indol-3-l-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 100 ml 2N etanolos káliumhidroxid-oldattal készített elegyét 0,5 órán át forraljuk, ezután a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-karboxi-indol-3-l-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk, op. 241-243 °C (hidroklorid).

15. példa

7,4 g 3-[4-N,N-bisz(2-klóretil)-aminobutil]-5-etoxi-indol és ekvivalens mennyiségű 6-amino-1,4-benzodioxán 200 ml acetonitrillel készített oldatával szobahőmérsékleten

keverjük 12 órán át, majd a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-etoxi-indol-3-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

Hasonló módon 6-amino-1,4-benzodioxán átalakításával a következő vegyületek nyerhetők:

3-(4-N,N-bisz(2-klóretil)-amino-butil)-4-etoxi-indollal
6-[4-(4-/4-etoxi-indol-3-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-N,N-bisz(2-klóretil)-amino-butil)-5-etoxi-benzimidazollal
6-[4-(4-/5-etoxi-benzimidazol-1-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(4-N,N-bisz(2-klóretil)-amino-butil)-6-etoxi-benzimidazollal
6-[4-(4-/6-etoxi-benzimidazol-1-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

1-(3-N,N-bisz(2-klóretil)-aminopropil)-5-etoxi-benzimidazollal
6-[4-(3-/5-etoxi-benzimidazol-1-il)-propil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(2-N,N-bisz(2-klóretil)-amino-etil)-5-etoxi-benzimidazollal
6-[4-(2-/4-etoxi-indol-3-il)-propil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

3-(2-N,N-bisz(2-klóretil)-amino-etil)-5-metoxi-indollal
6-[4-(2-/5-metoxi-indol-3-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán.

16. példa

4,7 g 6-[4-(4-/1-benzoszulfonil-5-bróm-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán 1,5 g káliumhidroxidot tartalmazó vizes etanollal készített oldatát 16 órán át forraljuk, majd a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(4-/5-bróm-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

17. példa

A 9. példához hasonlóan katalitikus redukálással (Pd-C/H₂) a következő vegyületeket állítjuk elő:

6-[4-(4-/6-nitro-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánból

6-[4-(4-/6-amino-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

6-[4-(4-/7-nitro-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánból

6-[4-(4-/7-amino-benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán.

18. példa

3,1 g 6-[4-(3-/5-ciano-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, 2,7 g nátriumhidroxid, 100 ml víz és 50 ml dietilénglikolmonoetiléter keverékét 3 órán át 140 °C hőmérsékletű fürdőben kevertetjük. Az elegyet lehűtjük, majd a szokásos módon feldolgozzuk, 6-[4-(3-/5-karbamoil-indol-3-il)-propil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt nyerünk.

A megfelelő ciánindolok parciális hidrolízisével hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

6-[4-(4-/5-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán, op. 215 °C (bomlás közben);

6-[4-(4-/6-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán;

6-[4-(4-/7-karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán.

Az alábbi példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak, amelyek az (I) általános képletű aminokat és azok savaddíciós sóit tartalmazzák.

A) példa - tabletták

1 kg 6-[4-(benzimidazol-1-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt, 4 kg laktózt, 1,2 kg burgonyakeményítőt, 0,2 kg talkumot és 0,1 kg magnéziumsztearát keverékét a szokásos módon tablettákká préseljük, oly módon, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmazzon.

B) példa - drazsék

Az A) példa szerint tablettákat préselünk, melyeket ezt követően szokásos módon szacharózból, burgonyakeményítőtől, talkumból, vivőanyagból és színezőanyagból készített bevonattal látunk előállít.

C) példa - kapszulák

2 kg 6-[4-(4-/5-metoxi-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk oly módon, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

D) példa - ampullák

1 kg 6-[4-(4-/5-metoxi-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxánt 60 ml kétszer desztillált vízzel készített oldatát sterilre szűrjük, ampullákba fejtjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az ampullánkénti hatóanyag mennyiség 10 mg.

Fentiekhez hasonló módon készíthetünk az (I) általános képletű további egy vagy több hatóanyagot és/vagy ezek fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóit tartalmazó tablettákat, drazsékat, kapszulákat és ampullákat.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű 1,4-benzodioxán származékok, ahol

B szubsztituátlan vagy CN-, -CO-R¹, -C_nH_{2n}-R¹, Hal, OH-, OA-, -O-C_nH_{2n}-COR¹ vagy -NHR²-csoporttal egyszeresen helyettesített indol-3-il- vagy benzimidazol-1-il-csoportot,

R¹ OH-, OA-, NH₂, NHA-, -NA₂, -NH-3-kinuklidinil-, NH-CH₂3-piridinil-, NH-1-piperazinil- vagy NH-4-(N',N"-dikarboxi-pirazolidinil)-csoportot,

R² hidrogénatomot, A, -CO-A, -CO-Ar, -CO-NH₂, -CO-NHA, -CO-NH₂, -SO₂-Ar vagy -SO₂A csoportot,

Q C_nH_{2n} csoportot, ahol
n jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

A 1-6 szénatomos alkilcsoportot,

Ar szubsztituátlan vagy A-, Hal, CN-, OH- és/vagy -OA csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoportot és

Hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent,
valamint e vegyületek savaddíciós sói.

2. a.) 6-[4-(4-/benzimidazol-1-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

b.) 6-[4-(4-/5-metoxi-indol-3-il)-butil]-piperazino]-1,4-benzodioxán;

c.) 6-[4-(4-/karbamoil-indol-3-il)-butil)-piperazino]-1,4-benzodioxán,
valamint fentebb megnevezett vegyületek savaddíciós sói.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület 1,4-benzodioxán-származékok, valamint sóik előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

X^1 jelentése X vagy NH_2 -csoport, és

X jelentése klór-, bróm-, jódatom vagy hidroxicsop-
port vagy annak reakcióképes származéka

B és Q a fentebb megadott jelentéssel bírnak -
egy (III) általános képletű vegyülettel, mely képletében

X^2 és X^3 azonosak vagy eltérőek lehetnek és $X^1 = NH_2$

esetében mindig X jelű csoportot, más esetben

együttesen NH-csoportot jelent -

reagáltatunk;

vagy egy (IV) általános képletű vegyületet, mely képletében

X, Q és B a fentebb megadott jelentésekkel bírnak,
az (V) képletű vegyülettel reagáltatunk, vagy egy, az (I)
általános képletnek megfelelő, az 1,4-benzo-dioxán-csoport
helyett azonban adott esetben mindkét hidroxilcsoportban
aktivált 3,4-dihidroxifenilcsoportot tartalmazó vegyületet
etándiollal vagy annak reakcióképes származékával reagálta-
tunk (I) általános képletű vegyületté,
vagy

egy, az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy több

