

Kémiai eljárás és új intermediér

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Parizs, Franciaország

Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt, Budapest

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Bejelentés napja: 1999. december

KIVONAT

Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és szolvátjaik előállítására, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-, acetiloxi-, metoxi-, etoxi-, metiltio-, trifluormetil- vagy aminocsoport vagy halogénatom,

R jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_n R^6$ vagy a.) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése karboxil- vagy $-COOR^7$ csoport,

R^7 jelentése (C_{1-4}) alkilcsoport,

$n = 1, 2, 3, 4$ vagy 5 ,

$m = 0$ vagy 1 ,

R^8 jelentése b.) általános képletű szubsztituált fenil-csoport,

ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport,

R^{11} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, metoxi- vagy etoxicsoport
vagy halogénatom,

R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy metoxicsoport vagy halogénatom,
vagy

R^{11} és R^{12} együtt metilén-dioxi-csoportot képez,

R^9 jelentése $-\text{CH}_2-\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{13}$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^{13}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^{13}$, vagy $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$
alkilcsoport,

ahol R^{13} jelentése (C_5-C_7) cikloalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R^{10} , R^{11} és R^{12} egyszerre nem lehet hidrogénatom,
azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű N-(amino-tioxo-metil)-1H-
indol-2-karboxamidot, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a tárgyi
körben megadott, valamely (III) általános képletű α -halogén-ketonnal, mely
képletben X jelentése halogén-atom, R^8 és R^9 jelentése a tárgyi körben megadott,
reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy szolvátját sójává
alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk.

A (II) és R^9 helyén $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^{13}$, vagy $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^{13}$ csoportot tartalmazó (III) általános
képletű vegyületek újak.

Summa

Felvezető képlet: (I), (II), (III)

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

00/é

Kémiai eljárás és új intermedier

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt, Budapest

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Feltalálók:	Bokotey Sándor	2,5 %
	Galambos Gézáne	2,5 %
	Hajdú Félix	3,0 %
	Dr. Hermecz István	6,0 %
	Dr. Horváth Ágnes	14,0 %
	Ivanics Józsefné	2,5 %
	Kiss Gyuláné dr.	14,0 %
	Nagy Lajos	5,0 %
	Dr. Podányi Benjámin	2,5 %
	Dr. Simon Attila	3,0 %
	Dr Sipos Judit	14,5 %
	Smelkóné Esek Ágota	10.0 %
	Szabó Anna	14,5 %
	Vasvári Árpádné dr.	6.0 %

Bejelentés napja: 2000. december

A találmány tárgya, új eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmazható sóik és szolvátjaik előállítására,

- mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2, R^3, R^4, R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-, acetiloxil-, metoxil-, etoxil-, metiltio-, trifluormetil- vagy aminocsoport vagy halogénatom,

R jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_n R^6$ vagy a.) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése karboxil- vagy $-COOR^7$ csoport;

R^7 jelentése (C_{1-4}) alkilcsoport,

$n = 1, 2, 3, 4$ vagy 5 ,

$m =$ zéro vagy 1 ,

R^8 jelentése b.) általános képletű szubsztituált fenil-csoport,

ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport,

R^{11} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, metoxil- vagy etoxycsoport vagy halogénatom,

R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy metoxycsoport vagy halogénatom, vagy

R^{11} és R^{12} együtt metilén-dioxi-csoportot képez,

R^9 jelentése $-CH_2-R^{13}$, $-(CH_2)_2-R^{13}$, $-S-CH_2-R^{13}$, $-CH_2-S-R^{13}$, vagy

$-(C_5-C_8)$ alkilcsoport,

ahol R^{13} jelentése (C_5-C_7) cikloalkil-csoport,



azzal a megkötéssel, hogy R^{10} , R^{11} és R^{12} egyszerre nem lehet hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek cholecystokinin A (CCK-A) agonisták, melyek a gasztrointesztinális rendszer, illetve a központi idegrendszer rendellenességeinek kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a WO 99/15525 számú publikáció ismerteti. Az ismertetett eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületek (IV) általános képletű 2-amino-tiazol-származékok, mely képletben R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, és (V) általános képletű savak, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fent megadott, reagáltatásával állíthatók elő. A (IV) általános képletű 2-amino-tiazolok genotoxikusak.

Célul tűztük ki olyan eljárás kidolgozását az (I) általános képletű vegyületek előállítására, mellyel a (IV) általános képletű intermedierek alkalmazása kikerülhető.

Találmányunk tárgya fentieknek megfelelően új eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és szolvátjaik előállítására, mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, oly módon, hogy valamely (II) általános képletű N-(amino-tioxo-metil)-1H-indol-2-karboxamidot, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott, valamely (III) általános képletű α -halogén-ke-tonnal, mely képletben X jelentése halogénatom, R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, reagáltatunk, a kapott (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.

Az (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját előnyösen oldószerben, szobahőmérséklet és 120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 80°C és 120°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Oldószerként előnyösen dipoláris aprotikus oldószereket, például N,N-dimetil-formamidot vagy N-metil-2-pirrolidont alkalmazhatunk.

A képződő (I) általános képletű vegyület protikus oldószerhez, előnyösen vízhez vagy alkoholhoz, vagy a kettő elegyéhez történő hozzáadás után, ~~vagy etanol-amin és etanol hozzáadására~~ kiválik a reakcióelegyből. A termék a reakcióelegyből szűréssel eltávolítható.

A kiindulási (II) általános képletű N-(amino-tioxo-metil)-1H-indol-2-karboxamidok, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott, új vegyületek.

Fentieknek megfelelően találmányunk tárgyát képezik továbbá az új (II) általános képletű vegyületek, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott, valamint azok előállítási eljárása.

A találmányunk tárgyát képező (II) általános képletű N-(amino-tioxo-metil)-1H-indol-2-karboxamidok oly módon állíthatók elő, hogy valamely (V) általános képletű 1H-indol-2-karbonsavat, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott, (VI) általános képletű 1H-indol-2-karbonsavhalogeniddé, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott és Hlg jelentése halogén, alakítjuk, a kapott (VI) általános képletű vegyületet kálium-tiocianáttal reagáltatjuk és a kapott (VIII) általános képletű izotiocianátot, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a fent megadott, ammóniával vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk.

A (VI) általános képletű savhalogenidek, előnyösen savkloridok a megfelelő savakból az irodalomban ismert módokon, savklorid előállítása esetén például előnyösen tionilkloriddal önmagában vagy aprotikus oldószerben történő forralással állíthatók elő. A kálium-tiocianát acilezése a (VI) általános képletű savhalogeniddel a kén atomon történik dipoláris-aprotikus oldószerben, előnyösen acetonban vagy metil-etil-ketonban történő forralással, amely a (VII) általános képletű tiocianát származékot adja, amely gyors termikus átrendeződés révén az (VIII) általános képletű izotiocianátot eredményezi. Ez a vegyület elég instabil, ezért izolálás nélkül visszük a következő reakciólépésbe.

Az ammónia addícióját 0-30°C között ammónia-gázzal vagy ammónium-hidroxiddal történő telítéssel végezzük. A termék a reakcióelegyből szűréssel eltávolítható.

Az (V) általános képletű vegyületek, mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fent megadott, vagy kereskedelmi forgalomban kaphatóak, vagy a WO 99/15525 számú publikációban ismertett módon állíthatók elő.

A kiindulási (III) általános képletű α -halogén-ke-ton-származékok, mely képletben X jelentése halogénatom, előnyösen brómatom, R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, a megfelelő (IX) általános képletű ke-ton-származékok, mely képletben R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, apoláris oldószerben az irodalomban ismert módokon történő halogénezésével, előnyösen diklórmétánban elemi brómmal való reagáltatással állíthatók elő.

A (IX) általános képletű ke-ton-származékok, mely képletben R^8 és R^9 jelentése a fent megadott, az irodalomból ismert módon, a megfelelően szubsztituált metoxi-benzol megfelelő savkloriddal történő Friedel-Crafts acilezésével, Lewis savak így például $TiCl_4$, $AlCl_3$ vagy $FeCl_3$ jelenlétében aprotikus oldószerekben, előnyösen diklórmétánban állíthatók elő (WO 99/15525 számú publikáció).

Az R^9 helyén $-CH_2R^{13}$, $(CH_2)_2R^{13}$, vagy (C_{5-8}) alkilcsoportot tartalmazó savkloridok a megfelelő kereskedelembe-n kapható savakból az irodalomban ismert általános eljárásokkal, például tionilklorid, oxalil-klorid vagy $POCl_3$ / DMF reakciójával állíthatók elő.

Az R^9 helyén cikloalkil-metil-tio- vagy cikloalkil-tio-metil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek, mely képletben R^8 jelentése a fent megadott, új vegyületek.

Találmányunk felöleli továbbá az új R^9 helyén cikloalkil-metil-tio- vagy cikloalkil-tio-metil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket, mely képletben R^8 jelentése a fent megadott, és azok előállítási eljárását.

Találmányunk szerint az R^9 helyén cikloalkil-metil-tio- vagy cikloalkil-tio-metil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek, mely képletben R^8 jelentése a fent megadott, oly módon állíthatók elő, hogy a (X) általános képletű metoxi-benzolt, mely képletben R^{10} , R^{11} és R^{12} jelentése a fent megadott, (XI) általános képletű savkloriddal, mely képletben R^{14} jelentése (C_{5-7}) cikloalkil-csoport, o jelentése 1 vagy 2 és p jelentése zero vagy 1, aprotikus oldószerben, előnyösen diklórmétánban Lewis-savakkal, előnyösen titán-tetrakloriddal vagy alumínium-kloriddal $0-5^\circ\text{C}$ -on acilezzük, majd apoláris oldószerben az irodalomban ismert módokon halogénezzük, előnyösen diklórmétánban elemi brómmal brómozzuk.

A (XI) általános képletű savkloridot, mely képletben R^{14} , o és p jelentése a fent megadott, (XII) általános képletű savból, mely képletben R^{14} , o és p jelentése a fent megadott, aprotikus oldószerben előnyösen diklórmétánban tionilkloriddal vagy oxalilkloriddal történő reakcióval állíthatjuk elő.

A (XII) általános képletű savat, mely képletben R^1 , o és p jelentése a fent megadott, a megfelelő (XIII) képletű cikloalkil-metil-tio, illetve cikloalkil-tio vegyület lúgos közegben (XIV) általános képletű bróm-alkilsav-észterekkel, mely képletben R^{15} jelentése metil- vagy etil-csoport, o jelentése a fent megadott, előnyösen brómecetsav-metilészterrel ($o=1$) illetve 3-brómpropionsav-etil-észterrel ($o=2$) történő alkilezésével, majd az észtercsoport hidrolízisével állíthatjuk elő.

A (XIII) képletű cikloalkil-tio vegyület a kereskedelemben kapható vagy a megfelelő, kereskedelemben kapható (XV) általános képletű cikloalkil-metil-bromid aprotikus oldószerben, előnyösen etanolban tio-karbamiddal történő adduktjának, a (XVI) általános képletű S-alkil-izo-tiuróniumsó alkáli-lúggal, előnyösen nátriumhidroxid-oldattal történő hidrolízisével állítható elő, a fenti képletben R^{14} jelentése a fent megadott, $p=zero$.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

PÉLDÁK

(II) általános képletű vegyületek előállítása

1.) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-

karboxamid előállítása

78.35 g (0.30 mól) 5,7-dimetil-2-(hidroxi-karbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter, 390 ml diklórmetán és 24.08 ml (39.26 g = 0.33 mól) tionilklorid elegyét keverés közben visszafolyós hűtőről forraljuk. A szilárd kiindulási anyag kb. 45 perc múlva beoldódik. A sötét oldatot további egy órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk és a bepárlási maradékon 150 ml toluolt desztillálunk át. A szilárd bepárlási maradékot 500 ml metil-etil-etonban oldjuk 40-50 °C-on, majd ezt az oldatot 29.15 g (0.30 mól) kálium-tiocianát 150 ml metil-etil-ke-tonnal készült, forrásban lévő szuszpenziójához csurgatjuk keverés és forralás közben 20 perc alatt. Az elegyet további fél órán át forraljuk, majd +5 °C-ra hűtjük. Ezután keverés és külső hűtés közben ammónia gázt vezetünk az elegybe, miközben hőmérséklete 34 °C-ra emelkedik és a termék sárga kristályok formájában kiválik az oldatból.

A hőmérséklet csökkenésekor (kb. 10 perc elteltével) a gáz bevezetését leállítjuk, majd a reakcióelegyet 5-10 °C-os fürdőben további egy órán át állni hagyjuk. Ezután keverés közben 650 ml vizet adunk hozzá, a kétfázisú szuszpenziót 25 percen át kevertetjük, majd a kristályokat vákuumban leszívátjuk, vízzel, majd acetonnal mossuk. 87.03 g világossárga kristályos nyers terméket kapunk, amely 226-231 °C-on olvad.



2.) N-(amino-tioxo-metil)-5-metil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid

előállítása

4.46 g (18 mmól) 5-metil-2-(hidroxi-karbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter, 22 ml diklórmétán, 1.5 ml (2.4 g=20 mmól) tionilklorid és 3 csepp N,N-dimetil-formamid elegyét 2 órán át forraljuk, mialatt a sűrű szuszpenzió sárga oldattá alakul, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékon 10 ml toluolt desztillálunk át. A savklorid 50 ml acetonban készített oldatát becsepegtetjük 1.75 g (18 mmól) kálium-rodanid és 10 ml aceton forrásban lévő szuszpenziójához. A reakcióelegyet 45 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 4-6 °C-ra lehűtjük és addig vezetünk bele ammóniagázt, amíg a reakcióelegy hőmérséklete emelkedik. A reakcióelegyet 1 órán át jeges-vízben kevertetjük. Végül a reakcióelegyhez 60 ml vizet adunk, és további 1 órán át kevertetjük. A kristályokat leszívátjuk, vízzel mossuk. 4.45 g drapp színű kristályos címvegyületet kapunk, amely 222-224 °C-on olvad.

3.) N-(amino-tioxo-metil)-3,5-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-

karboxamid előállítása

2.2 g (8.48 mmól) 3,5-dimetil-2-(hidroxi-karbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter, 12 ml diklórmétán, 1.2 g (11 mmól) ~ 0.75 ml tionilklorid és 2 csepp N,N-dimetil-formamid elegyét 1.5 órán át forraljuk, mialatt a sűrű szuszpenzió sárga oldattá alakul, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékon 5 ml toluolt desztillálunk át. 0.85 g (8.4 mmól) kálium-rodanidot és 5 ml acetont összekeverünk, majd a szuszpenziót 50 °C-ig melegítjük és a savklorid 50 ml acetonban készített oldatát becsepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 6-8 °C-ra lehűtjük és addig vezetünk bele ammóniagázt, amíg a reakcióelegy hőmérséklete emelkedik. A reakcióelegyet 1 órán át jeges-vízben kevertetjük. Végül a reakcióelegyhez 25 ml vizet adunk, és további 1 órán át



kevertetjük. A kristályokat leszívjuk, víz-aceton 1:1 arányú elegyével mossuk. 1.75 g drapp színű kristályos címvegyületet kapunk, amely 210-212 °C-on olvad.

4.) N-(amino-tioxo-metil)-4,5-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid és N-(amino-tioxo-metil)-5,6-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid elegyének előállítása

5.23 g (20 mmól) 4,5-dimetil-2-(hidroxikarbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter és 5,6-dimetil-2-(hidroxikarbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter elegyét, 25 ml diklórmétánban, 2.6 g (22 mmól) ~ 1.6 ml tionilklorid és 3 csepp N,N-dimetil-formamid jelenlétében 2 órán át forraljuk, mialatt a sűrű szuszpenzió sárga oldattá alakul, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékon 10 ml toluolt desztillálunk át. 1.98 g (20 mmól) kálium-rodanid és 10 ml aceton szuszpenzióját forrásig melegítjük és a savklorid 40 ml acetonban készített oldatát becsepegtetjük. A reakcióelegyet 45 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 0-5 °C-ra lehűtjük és addig vezetünk bele ammóniagázt, amíg a reakcióelegy hőmérséklete emelkedik. A reakcióelegyet 1 órán át jeges-vízben kevertetjük. Végül a reakcióelegyhez 60 ml vizet adunk, és további 1 órán át kevertetjük. A kristályokat leszívjuk, víz-aceton 1:1 arányú elegyével mossuk. 5.15 g drapp színű kristályos címvegyületet kapunk, amely 214-216 °C-on olvad.

5.) N-(amino-tioxo-metil)-5-metoxi-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid előállítása

1.2 g (4.5 mmól) 5-metoxi-2-(hidroxikarbonil)-1*H*-indol-1-ecetsav-metilésztert 10 ml diklórmétánban, 0.65 g (5 mmól) ~ 0.4 ml tionilklorid és 1 csepp N,N-dimetil-formamid jelenlétében 1 órán át forraljuk. Majd a barna oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékon 10 ml toluolt desztillálunk át. A savkloridot 10 ml acetonban 0.44 g (4.5 mmól) kálium-rodaniddal 30 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 0-5 °C-ra lehűtjük.



és 1 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A sűrű kristályos szuszpenziót 5 ml acetonnal hígítjuk, 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük. A kristályokat leszívátjuk, vízzel, majd acetonnal mossuk. 1.16 g drappos-sárga színű kristályos címvegyületet kapunk, amely 202-206 °C-on olvad.

6.) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-2-karboxamid előállítása

4.73 g (0.025 mól) 5,7-dimetil-1*H*-indol-2-karbonsavat 40 ml diklórmétánban szuszpendálunk, 2.1 ml (0.028 mól) tionilkloridot adunk hozzá, katalizátorként 2 csepp dimetil-formamidot használva a szuszpenziót 5 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot 30 ml acetonban oldjuk, majd ezt 2.43 g (0.025 mól) kálium-rodanid 10 ml acetonnal készült refluxáló szuszpenziójához csepegtetjük, 0.5 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet 10 °C-ra hűtjük, majd 15 percen keresztül ammóniagázt vezetünk be. A kivált csapadékot szűrjük, a szűrletet 100 ml vízre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, etanollal mossuk. A termék 3.78 g halványsárga, 220-223 °C-on olvadó címvegyület.

7.) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(4-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamid előállítása

3.59 g (10.7 mmól) 5,7-dimetil-1-(4-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karbonsavat 20 ml diklórmétánban, 1.26 g (11.2 mmól) ~ 0.8 ml tionilklorid és 1 csepp N,N-dimetil-formamid jelenlétében 1 órán át forralunk. Majd a barna oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot 10 ml toluolt desztillálunk át. A savkloridot 25 ml acetonban 1.05 g (10.7 mmól) kálium-rodaniddal 30 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 5 °C-ra lehűtjük és 2 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A sűrű kristályos szuszpenziót 10 ml acetonnal és 10 ml acetonitrillel hígítjuk, 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután keverés közben a szuszpenzióhoz 90 ml vizet adunk

és további 30 percen át kevertetjük. A kristályokat leszívjuk, vízzel mossuk. 3.17 g vajszerű kristályos címvegyületet kapunk, amely 222-224 °C-on olvad.

8.) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamid előállítása

1.8 g (5.3 mmól) 5,7-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karbonsavat 10 ml diklórmétánban, 0.65 g (5.6 mmól) ~ 0.4 ml tionilklorid és 1 csepp N,N-dimetil-formamid jelenlétében 1 órán át forralunk. Majd a barna oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot 10 ml toluolt desztillálunk át. A savkloridot 25 ml acetonban 0.53 g (5.3 mmól) kálium-rodaniddal 30 percen át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 5 °C-ra lehűtjük és 1 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A sűrű kristályos szuszpenziót 60 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 50 ml vízzel hígítjuk és további 30 percig kevertetjük. A kristályokat leszívjuk, vízzel mossuk. 1.9 g vajszerű kristályos címvegyületet kapunk, amely 198-199 °C-on olvad.

9.) N-(amino-tioxo-metil)-1-(etoxi-karbonil-etil)-1*H*-indol-2-karboxamid előállítása

1.5 g (5.7 mmól) 2-(hidroxikarbonil)-1*H*-indol-1-propionsav-etil-észtert 12 ml diklórmétánban, 0.71 g (6 mmól) ~ 0.45 ml tionilklorid és 1 csepp N,N-dimetil-formamid jelenlétében 40 percen át forralunk. Majd a barna oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot 10 ml toluolt desztillálunk át. A savkloridot 15 ml acetonban 0.56 g (5.7 mmól) kálium-rodaniddal 1 órán át forraljuk, majd jeges-vizes hűtőfürdővel 0-5 °C-ra lehűtjük és 1.25 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 15 ml vízzel újabb 30 percig kevertetjük. A kristályokat leszívjuk, vízzel mossuk. 1.16 g sárga színű kristályos címvegyületet kapunk, amely 160-162 °C-on olvad.



10.) N-(amino-tioxo-metil)-4,5-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1H-indol-2-karboxamid és N-(amino-tioxo-metil)-5,6-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-metil)-1H-indol-2-karboxamid elegyének előállítása

4,5-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1H-indol-2-karbonsav és 5,6-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-metil)-1H-indol-2-karbonsav elegyéből kiindulva a 9. példa szerint a cím szerinti vegyületet vajszerű kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 193-196°C.

(III) általános képletű vegyületek előállítása

11.) 2-Bróm-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanon előállítása

A) 3-ciklohexil-propionil-klorid előállítása

23.43 g (0.15 mól) 3-ciklohexil-propionsavat 150 ml diklórmétánban oldunk, 14.6 ml (0.2 mól) tionilkloridot, 3 csepp dimetil-formamidot adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a termék 25.72 g címvegyület, melyet további tisztítás nélkül használunk a következő reakciólépésnél.

B) 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanon előállítása

6.8 g (0.042 mól) vas(III)-klorid 30 ml diklórmétánnal készült szuszpenzióját 5 °C-ra hűtjük, majd hűtés mellett 5.53g (0.04 mól) 1,3-dimetoxi-benzol és 7.68g (0.044 mól) 3-ciklohexil-propionil-klorid elegyét csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet 100 ml jeges vízre öntjük, az emulziót 0.5 órán keresztül kevertetjük, majd az elválasztott szerves fázist 40 ml 1N nátriumhidroxid oldattal 0.5 órán keresztül ismét átkevertetjük. Az elválasztott szerves fázist telített sóoldattal mossuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml

pétroléter/metanol 10/1 arányú elegyből kristályosítjuk, melynek során 8.0 g címvegyületet nyerünk, amely 34-35 °C-on olvadó fehér kristályos anyag.

C) 2-Bróm-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanon előállítása

2.62 g (9.48 mmól) 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanon 10 ml diklórmétánnal készült oldatához szobahőmérsékleten becsepegtetjük 1.6 g (10 mmól) bróm 5 ml diklórmétános oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, 15 ml vízzel 30 percet kevertetjük, elválasztjuk, majd a szerves fázist további 15 ml vízzel mossuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés hideg etanolban szuszpendáljuk, a levált kristályokat vákuumban leszívátjuk. 1.54 g fehér kristályos címvegyületet kapunk, amely 83-89°C-on olvad.

12.) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanon előállítása

A 11. példában megadott módon járunk el 1.3 dimetoxi-benzol helyett 1.4-dimetoxi-benzolt alkalmazva. A termék nem kristályosodott, a bepárlással nyert olaj 9.8 g célvegyület.

13.) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

A) Ciklohexil-vajsav-klorid előállítása

25,0 g (0.147 mól) ciklohexil-vajsavat 50 ml diklórmétánban oldunk, 16 ml (0.22 mól) tionilkloridot és 3 csepp dimetil-formamidot adunk hozzá, majd az oldatot 2 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegy bepárlásával nyert terméket további tisztítás nélkül reagáltatjuk tovább.

B) 1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

4.56 g (0.03 mól) dimetoxi-toluol és 6.23 g (0.033 mól) ciklohexil-vajsav-klorid 30 ml diklórmétánnal készült oldatát 5 °C-ra hűtjük, majd 5.69 g (0.03 mól) titán-tetrakloridot

csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni és 2 órán keresztül tovább kevertetjük. A reakcióelegyet 70 ml jeges víz és 30 ml cc. sósav elegyére öntjük, 0.5 órán keresztül kevertetjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 30 ml diklórmétánnal mossuk, majd az egyesített szerves fázisokat 40 ml 1N nátriumhidroxid oldattal 0.5 órán keresztül ismételtén átkevertetjük. A szerves fázist 40 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot 15 ml metanolban felvesszük, amelyből a termék kikristályosodik. Szűrés után 6.65 g célvegyületet nyerünk, amely 52-53°C-on olvadó fehér kristályos anyag.

C) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

3.04 g (0.01 mól) 1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont 20 ml diklórmétánban készült oldatához szobahőmérsékleten becsepegtetjük 1.6 g (10 mmól) bróm 5 ml diklórmétános oldatát. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, 25 ml vízzel 15 percet kevertetjük, elválasztjuk, majd a szerves fázist további 15 ml vízzel mossuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés hideg etanolban szuszpendáljuk, a levált kristályokat vákuumban leszívátjuk. 2.64 g sárga kristályos címvegyületet kapunk, amely 75-77°C-on olvad.

14.) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

A) Ciklohexil-vajsav-klorid előállítása

125 ml (1.625 mól) dimetil-formamidot -5°C-ra hűtjük, 201 g (1.31 mól) foszfor-oxikloridot csepegtetünk hozzá a hőmérsékletet 0-5 °C között tartva. A reakcióelegy hőmérsékletét 15°C-ra hagyjuk felmelegedni, majd beadagolunk 204.3 g (1.25 mól) 4-ciklohexil-vajsavat. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd

választótölcsérben a felső fázist elválasztjuk. A 220.81 g viszkózus folyadékot tisztítás nélkül használjuk a következő reakciólépéshez.

B) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

480 ml diklórmétánba 10 °C-on 175.6 g (1.05 mól) vasklorid katalizátort adagolunk, majd ezen a hőmérsékleten 172.61 g (1 mól) 2,5-dimetoxi-klórbenzolt és 4-ciklohexil-vajsav-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet 4 órán át 35 °C alatt kevertetjük, majd 1500 ml jeges vízre öntjük, a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist 1N nátriumhidroxid oldattal, majd telített sóoldattal mossuk. A bepárlási maradékot metanolban szuszpendáljuk, amelyből a termék kikristályosodik. Szűrés után 289.5 g célvegyületet nyerünk, amely 79-80°C-on olvadó halványsárga kristályos anyag.

C) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

243.3 g (0.749 mól) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont 980 ml diklórmétánban oldunk. A halványsárga színű oldatba szobahőmérsékleten 40 perc alatt 119.7 g (0.749 mól) bróm 380 ml diklórmétánban készült oldatát csepegtetjük. A barna színű éles oldatot további 30 percig kevertetjük. Ezután az oldatot 1500 ml vízzel, majd 750 ml vízzel 30-30 percig kevertetjük, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vákuumban bepároljuk. Az olajos bepárlási maradékot 450 ml etanolban oldjuk. A kristályokat vákuumban leszívjuk. 288.4 g halványsárga kristályos címvegyületet kapunk, amely 73-74°C-on olvad.

15.) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanon előállítása

A) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanon előállítása

B) 2-Bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanon előállítása

3.27 g (0.01 mól) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanon 20 ml diklórmétánban készült oldatához szobahőmérsékleten becsepegtetjük 1.6 g (0.01 mól) bróm 11 ml diklórmétános oldatát. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, 30 ml vízzel 30 percet kevertetjük, elválasztjuk, majd a szerves fázist további 30 ml vízzel mossuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés hideg etanolban szuszpendáljuk, a levált kristályokat vákuumban leszívjuk. 3.78 g címvegyületet kapunk, amely halványsárga sűrű olaj.

16.) 2-Bróm-1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

A) 1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

8.68 g (0.04 mól) 1-bróm-2,4-dimetoxi-benzol és 7.55 g (0.04 mól) ciklohexil-
vajsav-klorid 50 ml diklórmétánnal készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd 4.4 ml (0.04 mól)
titán-tetrakloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük

felmelegedni és 5 órán keresztül tovább kevertetjük. A reakcióelegyet az 13. B) pontban leírtak szerint dolgozzuk fel. 10.05 g célvegyületet nyerünk, amely 82-87 °C-on olvadó fehér kristályos anyag.

B) 2-Bróm-1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon előállítása

3.69 g (0.01 mól) 1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanon 20 ml diklórmétánban készült oldatához szobahőmérsékleten becsepegtetjük 1.6 g (0.01 mól) bróm 15 ml diklórmétános oldatát. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, 50 ml vízzel 30 percet kevertetjük, elválasztjuk, majd a szerves fázist további 2x30 ml vízzel mossuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés hideg etanolban szuszpendáljuk, a levált kristályokat vákuumban leszívjuk. 3.09 g címvegyületet kapunk, amely 96-104°C-on olvadó fehér kristályos anyag.

17.) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-2-ciklohexil-metil-tio-1-etanon előállítása

A) Ciklohexil-metil-tio-ecetsav előállítása

8.85g (0.05 mól) ciklohexil-metil-bromid, 100 ml etanol és 3.8 g (0.05 mól) tiokarbamid elegyét 12 órán át refluxáltatjuk, majd a reakcióelegyet szobahőfokra hűtjük. 10 g (0.25 mól) nátriumhidroxid 50 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá és további két órán át forraljuk. A reakcióelegyet szobahőfokra hűtjük és 7.65 g (0.05 mol) bróm-ecetsav-metilészter 20 ml etanollal készült oldatát adjuk hozzá, majd a reakcióelegyet még három órán át refluxáltatjuk. Ezután külső hűtés és keverés közben 7ml cc. kénsav 80 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá (pH=1), majd az olajos terméket kétszer 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves részt 200 ml vízzel mossuk, majd nátriumszulfáton szárítjuk. 9.1 g nyers terméket kapunk, amelyet 10:1 arányú toluol-metanol eluenssel kromatografálunk. A tiszta frakciókat összegyűjtve és bepárolva a címszerinti vegyületet kapjuk híg olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk a következő reakciólépéshez

B) Ciklohexil-metil-tio-acetil-klorid előállítása

5.63 g (0.03 mól) ciklohexil-metil-tio-ecetsav és 3.3 ml (0.045 mól) tionilklorid 20 ml diklórmétánban készült oldatához 3 csepp dimetil-formamidot adunk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

C) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-2-ciklohexil-metil-tio-1-etanon előállítása

4.70 g (0.027 mól) 2,5-dimetoxi-4-klórbenzol és 6.20 g (0.03 mól) ciklohexil-metil-tio-acetil-klorid 30 ml diklórmétánnal készült oldatát 5 °C-ra hűtjük, majd 2.96 ml (0.027 mól) titán-tetrakloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni és 2 órán keresztül tovább kevertetjük. A reakcióelegyet 80 ml jeges víz és 20 ml cc. sósav elegyére öntjük, 0.5 órán keresztül kevertetjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 30 ml diklórmétánnal mossuk, majd az egyesített szerves fázisokat 40 ml 1N nátriumhidroxid oldattal 0.5 órán keresztül ismételten átkevertetjük. A szerves fázist 40 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot 20 ml metanolban felvesszük, amelyből a termék kikristályosodik. Szűrés után 5.33 g címvegyületet nyerünk, amely 51-53 °C-on olvadó fehér kristályos anyag.

D) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-2-ciklohexil-metil-tio-1-etanon előállítása

1.85 g (0.0055 mól) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-2-ciklohexil-metil-tio-1-etanon 30 ml diklórmétánnal készült oldatába 10°C-on, keverés közben 0.87 g (0.0055 mól) elemi bróm 30 ml diklórmétánnal készült oldatát csepegtetjük 10 perc alatt, majd további 15 percen át szobahőfokon kevertetjük. A reakcióelegyet ezután kétszer 40 ml vízzel mossuk, bepároljuk, maradékul 2.1 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű olaj formájában.



18.) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-3-ciklohexil-tio-1-propanon előállítása

A) 3-Ciklohexil-tio-propionsav előállítása

11.6 g (0.1 mól) ciklohexil-merkaptán, 70 ml etanol, és 12 g (0.3 mól) nátriumhidroxid 50 ml vízzel készült oldatának elegyéhez külső hűtés közben 10-15 °C-on 18.1 g (0.1 mól) 3-bróm-propionsav-etilészter 100 ml etanollal készült oldatát adjuk, majd a reakcióelegyet 5 órán át refluxáltatjuk, majd szobahőfokra hűtjük. Külső hűtés és keverés közben 15 ml cc. kénsav 100 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá, majd kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves részt 200 ml vízzel mossuk, majd nátriumszulfáton szárítjuk és bepároljuk, maradékul 16.5 g nyers terméket kapunk, amelyet 10:1 arányú toluol-metanol eluenssel kromatografálunk. A tiszta frakciókat egyesítve az oldószer lepárlása után a cím szerinti terméket világos olaj formájában nyerjük ki, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

B) 3-ciklohexil-tio-propionil-klorid előállítása

6.99 g (0.037 mól) ciklohexil-metil-tio-ecetsav és 4.1 ml (0.056 mól) tionilklorid 30 ml diklórmétánban készült oldatához 3 csepp dimetil-formamidot adunk, majd 1 órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a terméket további tisztítás nélkül reagáltatjuk a következő reakciólépésben.

C) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-3-ciklohexil-tio-1-propanon előállítása

5.18 g (0.03 mól) 2.5-dimetoxi-klórbenzol és 6.20 g (0.03 mol) ciklohexil-metil-tio-acetil-klorid 30 ml diklórmetánnal készült oldatát 5 °C-ra hűtjük, majd 3.3 ml (0.03 mol) titán-tetrakloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 5-10 °C-on 3 órán keresztül tovább kevertetjük. A reakcióelegyet 80 ml jeges víz és 20 ml cc. sósav elegyére öntjük, 0.5 órán keresztül kevertetjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 30 ml diklórmetánnal mossuk, majd az egyesített szerves fázisokat 40 ml 1N nátriumhidroxid oldattal 0.5 órán



kérsztül ismételten átkevertetjük. A szerves fázist 40 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml petroléterben felvesszük, amelyből 4.12 g célvegyület olaj formájában nyerhető.

D) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-3-ciklohexil-tio-1-propanon előállítás

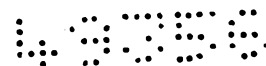
0.8 g (0.002 mól) 1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-3-ciklohexil-tio-1-propanon 30 ml diklórmétánnal készült oldatába 10°C-on, keverés közben 0.32 g (0.002 mól) elemi bróm 20 ml diklórmétánnal készült oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet további 15 percen át szobahőfokon kevertetjük. A reakcióelegyet ezután kétszer 40 ml vízzel mossuk, bepároljuk, maradékul 0.95 g cím szerinti vegyületet kapunk sűrű olaj formájában.

(I) általános képletű vegyületek előállítása

19.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

880 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 195.72 g (0.613 mól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 247.42 g (0.613 mól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont. A szuszpenzió keverés közben 83 °C-on sötét oldattá válik, amelyet 3,5 órán át 95-105 °C belső hőmérsékleten kevertetünk. Az oldatot ezután 80 °C-ra hűtjük és 85 ml (62 g = 0.613 mól) trietilamint adunk hozzá, amellyel 5 percig kevertetjük. Majd 2640 ml etanolt adunk a reakcióelegyhez, mire a világos barna oldat 45-55 °C-ra hűl és megindul a kristálykiválás. A reakcióelegyet keverés közben szobahőfokra hűtjük. A kristályokat vákuumban leszívátjuk, etanollal mossuk. 315.91 g hófehér kristályos nyers terméket kapunk, amely 193-195 °C-on olvad.

20.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-metil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása



15 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 1.6 g (5 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2.22 g (6.26 mmól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-ciklohexil-1-propanont. A világos barna oldatot 3 órán át 105 °C belső hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután 80 °C-ra hűtjük 90 ml 50%-os etanolt adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet keverés közben szobahőfokra hűtjük. A levált kristályokat vákuumban leszívátjuk, 50%-os etanollal mossuk. 2.1 g sárga kristályos nyers terméket kapunk, amely 89-92 °C-on olvad.

21.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

15 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 1.6 g (5 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 1.97 g (5.2 mól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont. A szuszpenzió keverés közben 80 °C-on narancs színű oldattá válik, amelyet 3 órán át 100-105 °C belső hőmérsékleten kevertetünk. A reakcióelegyet keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük és 45 ml vízre öntjük. A vajszerű kristályos szuszpenziót szobahőfokon 30 percig kevertetjük. A kristályokat vákuumban leszívátjuk, vízzel mossuk, N,N-dimetil-formamid és víz elegyéből kristályosítjuk. 2.82 g halvány drapp kristályos nyers terméket kapunk, amely 154-162 °C-on olvad.

22.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5-metoxi-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

10 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 1 g (3.1 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5-metoxi-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 1.19 g (3.1 mól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-



bűtanont. A narancs színű oldatot 4 órán át 100-105 °C belső hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet keverés közben 80 °C-ra hűtjük, 0.45 ml trietilamint adunk hozzá és 5 percig kevertetjük. Majd 40 ml 96% etanolt adunk a reakcióelegyhez, mire az éles barna oldatból pár perc után kristályos szuszpenzió lesz, amit szobahőfokon 30 percig kevertetünk. A kristályokat vákuumban leszívátjuk, 96% etanollal mossuk. 1.28 g fehér kristályos terméket kapunk, amely 173-175 °C-on olvad.

23.) 4- [[2- [[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il] -amino] -
-karbonil] -5,7-dimetil-1*H*-indol-1-il] -metil] -benzoesav-metilészter előállítása

15 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 3.0 g (7.6 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(4-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 3.07 g (7.6 mmól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont. A szuszpenzió keverés közben 72 °C-on barna színű oldattá válik, amelyet 3.5 órán át 100-105 °C belső hőmérsékleten kevertetünk. A 65 °C-ra visszahűtött reakcióelegyhez 1.1 ml (0.77 g=7.6 mmól) trietilamint adunk, amellyel 5 percig kevertetjük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vizes-jéggel hűtött 45 ml etanol és 25 ml víz elegyére öntjük. A vajszerű kristályos szuszpenziót szobahőfokon 60 percig kevertetjük. A kristályokat vákuumban leszívátjuk, vízzel mossuk. 4.9 g halvány drapp kristályos címvegyületet kapunk, amely 199-200 °C-on olvad.

24.) 3- [[2- [[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-oktil-tiazol-2-il] -amino] -karbonil] -
-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-il] -metil] -benzoesav-metilészter előállítása

10 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 1.78 g (4.5 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 1.83 g (4.5 mmól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanont. A szuszpenzió keverés közben 38 °C-on barna színű oldattá válik, amelyet 4 órán



át 100-105 °C belső hőmérsékleten kevertetünk. A 80 °C-ra visszahűtött reakcióelegyhez 0.6 ml (0.44g=4.5 mmól) trietilamint adunk, amellyel 5 percig kevertetjük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 30 ml etanolba öntjük. A vajszerű kristályos szuszpenziót 60 percig szobahőfokon, majd 30 percig jeges-vizes fürdőn kevertetjük. A kristályokat vákuumban leszívjuk, etanollal mossuk. 2.61 g halvány drapp kristályos címvegyületet kapunk, amely 195-197 °C-on olvad.

25.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5-metil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

18 ml N,N-dimetil-formamidhoz szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 3.56 g (11.7 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5-metil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 4.75 g (11.7 mól) 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont. A szuszpenzió keverés közben 82 °C-on sötét oldattá válik, amelyet 5,5 órán át 100-105 °C belső hőmérsékleten kevertetünk. Az oldathoz 30 ml etanolt adunk, amelyből 38-40 °C-on megindul a kristálykiválás. A reakcióelegyet keverés közben szobahőfokra hűtjük és 30 percig kevertetjük. A kristályokat vákuumban leszívjuk, etanollal mossuk. 5.85 g fehér kristályos címvegyületet kapunk, amely 170-171 °C-on olvad.

26.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-metil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1*H*-indol előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-ciklohexil-1-etanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. A nyers terméket toluol-metanol 10:1 arányú elegyével kromatografáljuk, így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 203-205 °C.

27.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-3,5-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-3,5-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 166-168 °C.

28.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-4,5-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter és 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,6-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter elegyének előállítása

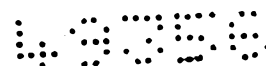
N-(amino-tioxo-metil)-4,5-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid és N-(amino-tioxo-metil)-5,6-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1*H*-indol-2-karboxamid elegyét és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 147-148 °C.

29.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-1*H*-indol-1-propionsav-etil-észter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-1-(etoxi-karbonil-etil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet vajszerű kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 79-85 °C.

30.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-oktil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-1*H*-indol-1-propionsav-etil-észter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-1-(etoxi-karbonil-etil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet sárga kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 59-61 °C.



31.) 2-[[[4-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-1-(metoxi-karbonil-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet sárga kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 110-114°C.

32.) 3- [[2- [[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il] -amino] -karbonil] -5,7-dimetil-1*H*-indol-1-il] -metil] -benzoesav-metilészter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 219-220°C.

33.) 3- [[2- [[4-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il] -amino] -karbonil] -5,7-dimetil-1*H*-indol-1-il] -metil] -benzoesav-metilészter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 218-220°C.

34.) 3- [[2- [[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-oktil-tiazol-2-il] -amino] -karbonil] -2,5-dimetil-1*H*-indol-1-il] -metil] -benzoesav-metilészter előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-2,5-dimetil-1-(3-metoxikarbonil-benzil)-1*H*-indol-2-karboxamidot és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-1-dekanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 165-166°C.



35.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-4,5-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészter és 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,6-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészter elegyének előállítása

N-(amino-tioxo-metil)-4,5-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1H-indol-2-karboxamid és N-(amino-tioxo-metil)-5,6-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1H-indol-2-karboxamid elegyét és 2-bróm-1-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-4-ciklohexil-1-butanont a 25. példa szerint reagáltatjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, melynek olvadáspontja 112-125°C.

36.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-metil-tio-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

1.8 g (4 mmól) 1-(4-klór-2,5-dimetoxi-fenil)-2-bróm-2-ciklohexil-metil-tio-1-etanont 10 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk és az oldatot 0.65 g (2 mmól) N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1H-indol-2-karboxamid 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenzójához adjuk és a reakcióelegyet három órán át 95 °C-on kevertetjük. Lehűlés után 30 ml vizet adunk a sötét-sárga oldathoz, a kicsapódott ragacsos termékről az oldószert dekantáljuk és 25 ml etanol alatt kristályosítjuk. Szűrés és szobahőfokon történő szárítás után 0.9 g sárga színű kristályos anyagot kapunk, mely 143-145 °C-on olvad.

37.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-tio-metil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészter előállítása

1-(4-klór-2,5-dimetoxi-fenil)-2-bróm-2-ciklohexil-tio-metil-1-etanon és N-(amino-tioxo-metil)-5,7-dimetil-1-(metoxi-karbonil-metil)-1H-indol-2-karboxamid reakciójával az előzőekben leírtak szerint N,N-dimetil-formamidban állítjuk elő. Olvadáspontja 130-136 °C.



38.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-

5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav előállítása

3500 ml etanolban feloldunk 59.28 g (1.482 mól) nátriumhidroxidot és keverés közben hozzáadunk 308.27 g (0.494 mól) 2-[[[4-(4-klór-2,5-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]karbonil]-5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metil-észtert. 2 órán át 50-55°C belső hőmérsékleten kevertetjük, az opálos oldatot megszűrjük, majd ezen a hőmérsékleten 510 ml (534 g = 8.892 mól) ecetsavval savanyítjuk. A sűrű szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, a kristályos anyagot vákuumban leszívátjuk, etanollal alaposan átmoszuk. 291.66 g hófehér kristályos címvegyületet kapunk, amely 227-228 °C-on olvad.

39.) 2-[[[4-(4-klór-2,5-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-

-3,5-dimetil-1H-indol-1-ecetsav előállítása

2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-3,5-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészterből a 38. példa szerint előállítva, a savanyítást 10%-os sósav-oldattal végezve, a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 151-160 °C-on olvad.

40.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-

-5-metil-1H-indol-1-ecetsav előállítása

2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-5-metil-1H-indol-1-ecetsav-metilészterből a 38. példa szerint előállítva, a savanyítást 1:1 sósav-oldattal végezve, a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 204-208 °C-on olvad.

41.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-

4,5-dimetil- és 5,6-dimetil-1H-indol-1-ecetsav elegyének előállítása



2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-klór-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-4,5-dimetil- és 5,6-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészter elegyéből a 38. példa szerint előállítva, a savanyítást 10%-os sósav-oldattal végezve, a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 198-200 °C-on olvad.

42.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-3,5-dimetil-1H-indol-1-ecetsav előállítása

2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-3,5-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészterből a 38. példa szerint előállítva a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 150-152°C-on olvad.

43.) 2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-5-metoxi-1H-indol-1-ecetsav előállítása

2-[[[4-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]amino]-karbonil]-5-metoxil-1H-indol-1-ecetsav-metilészterből a 38. példa szerint előállítva a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 163-165°C-on olvad.

44.) 2-[[[4-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav előállítása

2-[[[4-(5-bróm-2,4-dimetoxi-fenil)-5-ciklohexil-etil-tiazol-2-il]-amino]-karbonil]-5,7-dimetil-1H-indol-1-ecetsav-metilészterből a 38. példa szerint előállítva a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában nyerjük ki, mely 221-222°C-on olvad.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmazható sóik és szolvátjaik előállítására, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2, R^3, R^4, R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-, acetiloxi-, metoxi-, etoxi-, metiltio-, trifluormetil- vagy aminocsoport vagy halogénatom,

R jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_n R^6$ vagy a.) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése karboxil- vagy $-COOR^7$ csoport,

R^7 jelentése (C_{1-4}) alkilcsoport,

$n = 1, 2, 3, 4$ vagy 5 ,

$m =$ zéro vagy 1 ,

R^8 jelentése b.) általános képletű szubsztituált fenil-csoport,

ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport,

R^{11} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, metoxi- vagy etoxycsoport vagy halogénatom,

R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy metoxycsoport vagy halogénatom, vagy

R^{11} és R^{12} együtt metilén-dioxi-csoportot képez,

R^9 jelentése $-CH_2-R^{13}$, $-(CH_2)_2-R^{13}$, $-S-CH_2-R^{13}$, $-CH_2-S-R^{13}$, vagy

$-(C_5-C_8)$ alkilcsoport,

ahol R^{13} jelentése (C_5-C_7) cikloalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R^{10} , R^{11} és R^{12} egyszerre nem lehet hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű N-(amino-tioxo-metil)-1H-indol-2-karboxamidot, mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (III) általános képletű α -halogén-ketonnal, mely képletben X jelentése halogénatom, R^8 és R^9 jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy szolvátját sójává alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük.

3. Az 1.-2. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy oldószerként aprotikus oldószereket, előnyösen N,N-dimetil-formamidot vagy N-metil-2-pirrolidont alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 80 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

5. A (II) általános képletű vegyületek, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-,

acetiloxi-, metoxi-, etoxi-, metiltio-, trifluormetil- vagy aminocsoport vagy

halogénatom,

R jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_n R^6$ vagy a.) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése karboxil- vagy $-COOR^7$ csoport,

R^7 jelentése (C_{1-4}) alkilcsoport,

$n = 1, 2, 3, 4$ vagy 5 ,

$m =$ zéro vagy 1 .

6. Eljárás a (II) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2, R^3, R^4, R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, hidrox-, acetiloxi-, metoxi-, etoxi-, metiltio-, trifluormetil- vagy aminocsoport vagy halogénatom,

R jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_n R^6$ vagy a.) általános képletű csoport,

ahol

R^6 jelentése karboxil- vagy $-COOR^7$ csoport,

R^7 jelentése (C_{1-4}) alkilcsoport,

$n = 1, 2, 3, 4$ vagy 5 ,

$m =$ zéro vagy 1 ,

azzal jellemezve, hogy valamely (V) általános képletű 1H-indol-2-karbonsavat, mely képletben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és R jelentése a tárgyi körben megadott, (VI) általános képletű 1H-indol-2-karbonsavhalogeniddé alakítjuk, mely képletben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és R jelentése a tárgyi körben megadott, és Hlg jelentése halogén, a kapott (VI) általános képletű vegyületet kálium-tiocianáttal reagáltatjuk és a kapott (VIII) általános képletű izotiocianátot, mely képletben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és R jelentése a tárgyi körben megadott, ammóniával vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (VII) általános képletű vegyület és a kálium-tiocianát reakcióját dipoláros-aprotikus oldószerben végezzük, oldószerként előnyösen acetont vagy metil-etil-ketont alkalmazva.

8. (III) általános képletű α -halogén-ke-ton-származékok, mely képletben

R^8 jelentése b.) általános képletű szubsztituált fenil-csoport,

ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport,

R^{11} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, metoxi- vagy etoxicsoport vagy halogénatom,

R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy metoxicsoport vagy halogénatom, vagy

R^{11} és R^{12} együtt metilén-dioxi-csoportot képez,

R^9 jelentése $-S-CH_2-R^{13}$, vagy $-CH_2-S-R^{13}$, csoport,

ahol R^{13} jelentése (C_5-C_7) cikloalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R^{10} , R^{11} és R^{12} egyszerre nem lehet hidrogénatom.

9. Eljárás a (III) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R^8 jelentése b.) általános képletű szubsztituált fenil-csoport,

ahol

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport,

R^{11} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, metoxi- vagy etoxicsoport vagy halogénatom,

R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy metoxicsoport vagy halogénatom, vagy

R^{11} és R^{12} együtt metilén-dioxi-csoportot képez,

R^9 jelentése $-S-CH_2-R^{13}$, vagy $-CH_2-S-R^{13}$ csoport,

ahol R^{13} jelentése (C_5-C_7) cikloalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R^{10} , R^{11} és R^{12} egyszerre nem lehet hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy valamely (X) általános képletű metoxi-benzolt, mely képletben R^{10} , R^{11} és R^{12} jelentése a tárgyi körben megadott, (XI) általános képletű savkloriddal, mely képletben R^{14} jelentése (C_{5-7}) cikloalkil-csoport, o jelentése 1 vagy 2 és p jelentése zero vagy 1, Lewis savak jelenlétében acilezzük, majd a kapott R^9 helyén $-S-CH_2-R^{13}$ vagy $-CH_2-S-R^{13}$ csoportot tartalmazó (IX) általános vegyületet, mely képletben R^8 jelentése a tárgyi körben megadott, önmagában ismert módon halogénezzük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy Lewis savként titán-tetrakloridot vagy alumínium-kloridot alkalmazunk.

A bejelentő helyett a meghatalmazott

Sanofi-Syntelabo

72. 4. 1989

Dr. János K.

a Sanofi-Syntelabo vállalatcsoport tagja

4. 12. 1989

PC 4344

Sanofi-Synthelabo, Párizs Franciország

00/6

1/4

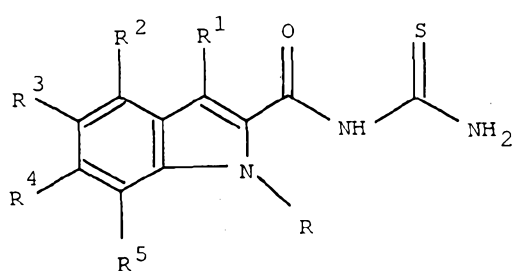
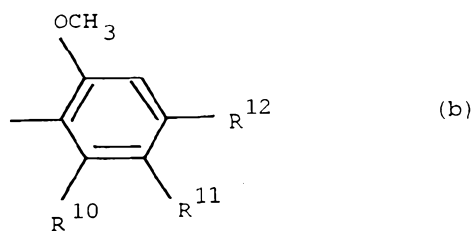
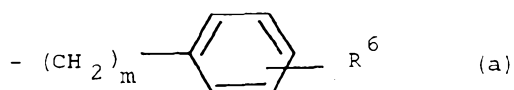
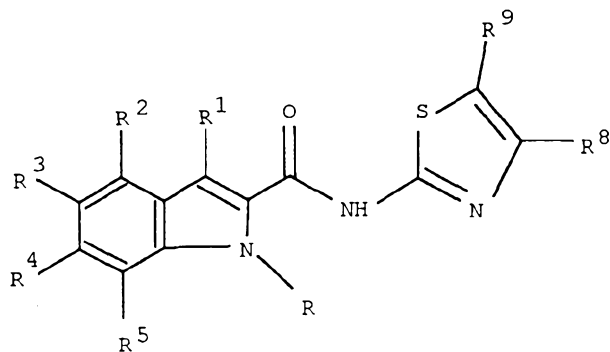
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Sanofi-Synthelabo

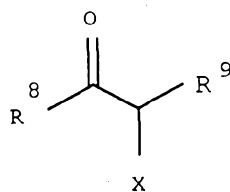
CHIMIE
Sanofi-Synthelabo

Sanofi-Synthelabo, Párizs Franciország

(I)

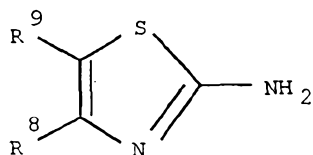


(II)

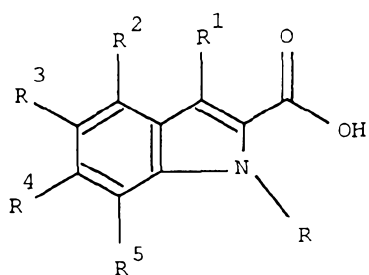


(III)

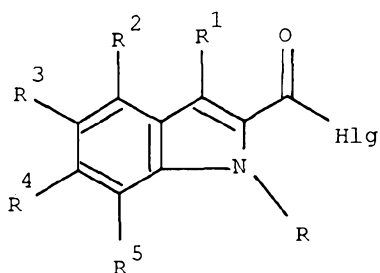
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



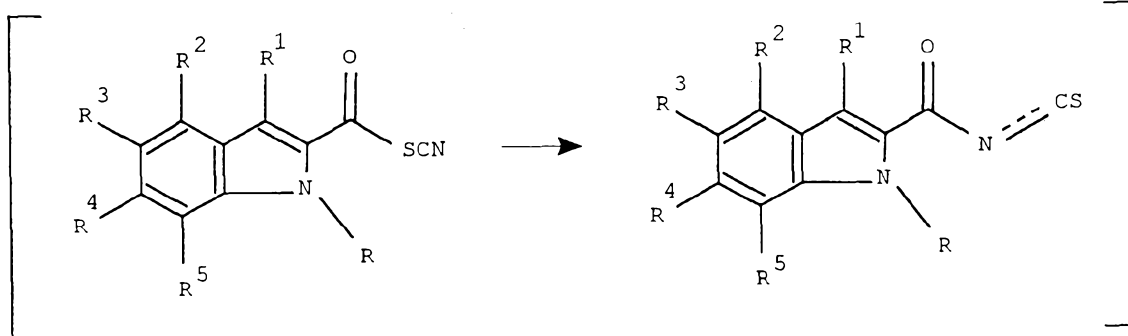
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

(VIII)

9cc 1771

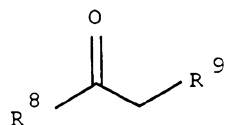
Sanofi-Synthelabo, Párizs Franciország

00/6

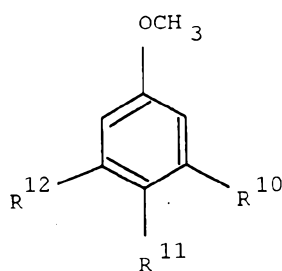
3/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

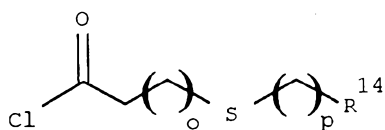
Sanofi-Synthelabo, Párizs Franciország



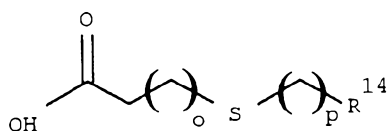
(IX)



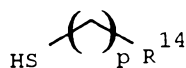
(X)



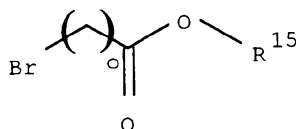
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

Proc. 17th

Sanofi-Synthelabo, Párizs Franciország

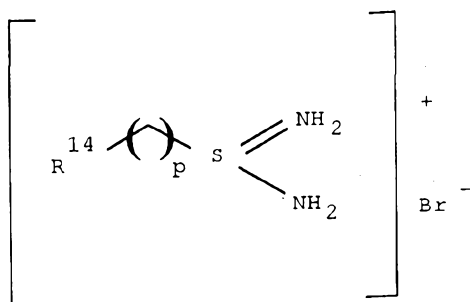
00/6 000000

4/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XV)



(XVI)