

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 191 209

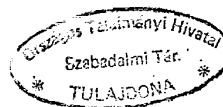
A bejelentés napja: (22) 83. 04. 18.

(21) (1341/83)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US 82. 04. 19. (369, 448); 83. 01. 10
(456, 121)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 01. 28.

Megjelent: (45) 88. 12. 15.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄C 07 D 491/048
A 61K 31/40

Feltaláló(k): (72)

UNANGST Paul C., Ann Arbor, Michigan, US

Szabadalmaz: (73)

Warner-Lambert Company, Ann Arbor, Michigan, US

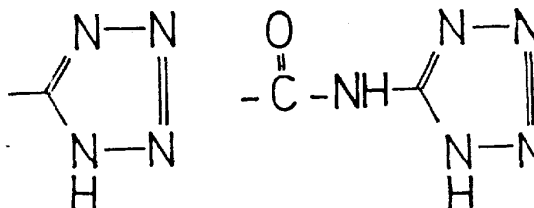
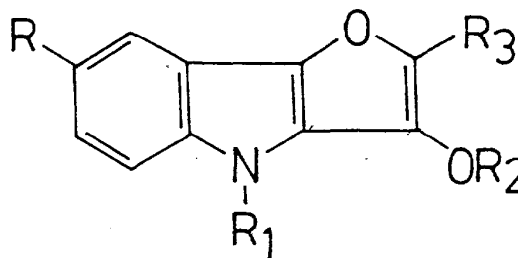
(54) ELJÁRÁS ALLERGIA-ELLENES HATÁSÚ 4H-FURO[3,2-B]INDOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű antiallergiás hatású 4H-furo[3,2-b]indolok – ahol a képletben

R jelentése 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport,
R₁ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport,
R₂ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, R₃ jelentése valamely -COOA csoport,
ahol A jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, vagy valamely gyógyászatilag alkalmazható aminkation, vagy R₃ jelentése (VI) vagy (VII) képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R jelentése hidrogénatom, R₁ és R₂ jelentése metilcsoport R₃ jelentése -COOA-tól eltérő – és a (VII) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható bázisokkal alkotott sóinak előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet alkilezünk és a kapott, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (V) általános képletű észtert – ahol a képletekben R, R₁, R₂ jelentése a fenti és R₄ valamely rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel – kívánt esetben a megfelelő karbonsavvá hidrolizáljuk, majd az észtert vagy a karbonsavat kívánt esetben a) amiddá, majd nitrillé, végül a megfelelő 1H-tetrazol-5-il vegyületté vagy b) N-(1H-tetrazol-5-il)-karboxamiddá alakítjuk, és kívánt esetben ezt követően egy bázissal elkészítjük a kapott (I) általános képletű amid valamely gyógyászatilag alkalmazható sóját, vagy c) a savból valamely aminnal sőt készítünk.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű anti-allergiás hatású 4H-furo[3,2-b]indolok – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport, R₁ jelentése 1–4 szénatomszámú alkil- vagy fenilcsoport, R₂ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, R₃ jelentése valamely -COOA-csoport, ahol A jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, vagy valamely gyógyászati alkalmazható aminkation, vagy R₃ jelentése (VI) vagy (VII) képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R jelentése hidrogénatom, R₁ és R₂ jelentése metilcsoport, R₃ jelentése -COOA-tól eltérő – és a (VII) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmazható, bázisokkal alkotott sóinak előállítására oly módon, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületek közé tartozó (V) általános képletű észtert – ahol a képletekben R, R₁, R₂ jelentése a fenti és R₄ rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel – kívánt esetben a megfelelő karbonsavvá hidrolizáljuk, majd az észtert vagy a karbonsavat kívánt esetben a megfelelő 1H-tetrazol-5-il-vegyületté vagy N-(1H-tetrazol-5-il)-karboxamidá alakítjuk és kívánt esetben ezt követően egy bázissal elkészítjük a kapott (I) általános képletű N-(1H-tetrazol-5-il)-amid valamely gyógyászati alkalmazható sóját.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek bármelyikét hatékony mennyiségben tartalmazó anti-allergiás hatású gyógyszerkészítmények előállítására, oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyületek bármelyikét valamely gyógyászati alkalmazható vívőanyag-gal keverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti legértékesebb vegyületek az alábbiak:

3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászati alkalmazható sói,

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászati alkalmazható sói,

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászati alkalmazható sói,

3-etoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászati alkalmazható sói,

3-metoxi-4-fenil-2-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol,

3-etoxi-4-fenil-2-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol,

3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászati alkalmazható sói,

3-metoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászati alkalmazható sói,

3-metoxi-4-metil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászati alkalmazható sói,

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászati alkalmazható sói,

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászati alkalmazható sói,

3-metoxi-4-metil-2-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol,

3,7-dimetoxi-4-fenil-2-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo[3,2-b]indol

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-trisz/-hidroxi-metil/-amino-metán-só,

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo

2

[3,2-b]indol-2-karboxamid-nátriumsó,

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo

[3,2-b]indol-2-karboxamid-L-/-arginin-só,

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo

5 [3,2-b]indol-2-karboxamid-piperidin-só,

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo

[3,2-b]indol-2-karboxamid-hemi-1,2-etán-diamin-só,

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-/1H-tetrazol-5-il/-4H-furo

[3,2-b]indol-2-karboxamid-L-/-arginin-só.

10 Hasonló szerkezetű gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatású furo[3,2-b]indol származékokról a 4 288 596 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírás számol be.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek 15 – ahol R₃ jelentése karboxilcsoport – előállítását az (A) reakcióséma illusztrálja.

A (II) általános képlettel jellemzett kiindulási anyagok a szakirodalomból ismert módszerekkel könnyen előállíthatók. A (II) általános képletű vegyületek körébe

20 tartozó – ahol R jelentés hidrogénatom – vegyületek előállításáról a Berichte, 55 1597 (1922) irodalmi hely tudósít.

A (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyületté valamely halogénezett ecetsavészterrel 25 – például metil-brómacetáttal – kezelve, vízmentes káliumkarbonát jelenlétében, valamely szokásos oldószerben, így például acetons közegben, állítjuk elő.

A (III) általános képletben a két R₄ helyettesítő azonos, vagy egymástól eltérő 1–4 szénatomos alkilcsoportot, így például metil-, vagy etilcsoportot jelent.

A (IV) általános képletű vegyület előállítására a (III) általános képletű vegyületet erős bázissal, így például kálium-terc-butoxiddal valamely szokásos oldószerben 30 így például tetrahydrofurános közegben kezeljük. A (IV) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját ezután önmagában ismert módon alkilezve állítjuk elő az (V) általános képletű vegyületeket.

Az alkilezést ismert módon egy dialkil-sulfáttal, így például dimetil-sulfáttal bázis, így például káliumkarbonát jelenlétében, szokásos oldószerben, így például 40 acetonban végezzük.

Az (V) általános képletű észtert kívánt esetben hidrolizálhatjuk, például alkoholos-bázisos közegben, így metanolos nátrium-hidroxidban és olyan (I) általános 45 képletű vegyületeket nyerünk, melyek képletében R₃ karboxilcsoportot jelent.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R₃ jelentése (VI) képletű csoport, a megfelelő savakból vagy észterekből önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

A megfelelően szubsztituált karbonsav például a megfelelő sav-halogenid, így kloriddá alakítható riónil-kloridos, vagy oxalil-kloridos kezeléssel, melyből amonias kezeléssel savamid állítható elő.

55 Az amidból a megfelelő nitrilt dehidratálással, például p-toluol-szulfonil-kloriddal és piridinnel dimetilform-amidos közegben állítjuk elő. A nitril nátrium-aziddal és alumínium-kloriddal történő reagáltatása útján nyerjük például a megfelelő tetrazolt.

60 A fentiekben leírt amidok a megfelelő észterből közvetlenül is előállíthatók, például az észter cseppfolyós amoniasban oldott lítium-amiddal történő kezelésével a szakirodalomból ismert módszereket alkalmazva.

A karbonsavaknak vagy észtereknek a megfelelő tetrazolokká történő átalakítására szolgáló egyéb eljárások

és az azokban alkalmazott reagensek önmagukban ismeretek.

Azok a találmány szerinti (I) általános képlettel jellemzett vegyületek, melyekben R_3 jelentése (VII) képletű csoport, a megfelelő halogenidből, így az előzőekben ismertetett savkloridból 5-amino-tetrazolos kezeléssel állíthatók elő.

Egy másik eljárásváltozat szerint a megfelelően szubsztituált karbonsav N-etoxikarbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolon (EEDQ), diciklohexil-karbo-diimid (DCC), vagy 1,1'-karbonil-diimidazol és hasonló vegyületek alkalmazásával közvetlenül is az 5-amino-tetrazolhoz kapcsolható.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek – melyek képletben R_3 jelentése karboxilcsoport, (VI) vagy (VII) képletű csoport – savas természetűek, és mind szerves, mind szervetlen bázisokkal, így alkil-aminokkal – előnyösen tercier-alkil-aminokkal, például trietil-ammal – hidroxilcsoporttal ellátott alkil-aminokkal, így trisz-(hidroxil-metil)-amino-metánnal, cikloalifás aminokkal, így piperidinnel, alkilén-diaminokkal, így 1,2-etán-diaminnal, bázikus aminosavakkal, így L-argininnel gyógyászati lag elfogadható sókat képezhetnek. A sók a karbonsav, a tetrazol, vagy a karboxamido-tetrazol és bázis reakciójával önmagában ismert módon állíthatók elő. A karbonsavak, a tetrazolok és a karboxamido-tetrazolok sóiktól bizonyos fizikai tulajdonságaikban, így poláris oldószerekben való oldhatóságukban eltérnek, a sók a megfelelő savakkal a találmányban ismertetett célnak megfelelően azonban egymással ekvivalensek.

A találmány szerinti vegyületek antiallergiás hatással rendelkeznek, melyet az alábbi [módosított Shultz-Dale eljárás, Agents and Actions, 8, 171 (1978) módszerrel vizsgáltunk.

Egy hetes környezethez történő szoktatás után tengeri malacokat 1 mg nyers ovalbumint (OA) tartalmazó 50%-os komplett Freund Adjuváns és salin 1 ml-ének IP adásával immunizáltunk. Az állatokat huszonegy napelteltével megöltük (leütöttük), a légcsövet és a tüdőt eltávolítottuk és pH=7 értékű Tyrode oldatba helyeztünk, melyen 5% széndioxidot tartalmazó oxigént buborékolattunk át.

Légcső: A kötőszövetet és érszövetet eltávolítottuk és a nyílásba fapálcát helyeztünk. A légcső egyik részét tűvel rögzítettük. A pálcát sebész késsel szemben spirálisan forgattuk. A képződött spirálokat mindkét végén levágtuk, mindegyik vég a légcsőizom transzverzális szalagjából két vagy több sávot tartalmazott. A szövetet jelátalakítóhoz kötöttük és 5 g nyomást tartottunk fenn. Az előerősítő érzékenysége 2,0 mv/cm, az erősítő 0,02 mv/cm volt (20 mg erő/1 mm kimozdulásra kalibrálva), 45 perces ekvilibrálás után a szövetet antigénnel kezeltük.

Tüdő: A szívet és a tüdőt, mint egységet távolítottuk el, a tüdőt pufferrel itattuk át, miközben a szív néhány percig spontán vert. A tüdő diafragmatikus lebenyéből 0,3 cm széles és 3 cm hosszú hosszanti csíkokat metszettünk ki, és jelátalakítóhoz kötöttük. Az előterhelés 0,3 g tenzió volt, 0,02 mv/cm érzékenységgel és erősítőn, és 0,5 mv/cm az előerősítőn. (Kalibráció: 1 mm=1 mg erőmozdulás)

Teszt-tervezés a gyógyhatás értékelésére:

Valamennyi szövetet ugyanazon koncentrációjú antigénnel kezeltük. Minden egyes kezelés után a szövetet

mostuk és stabilizáltuk. Az eredeti, alaptenziót a következő kezelés előtt újra beállítottuk.

A tüdőkontroll összehúzóadásainak minimum 10 mg erőre kellett kifejlődni, a légcső pedig 40 mg tenzióra, az alapvonal felett.

Az összehúzóadások reprodukálhatóságakor a gyógyszerelést megkezdtük, és a hatást a bázisvonalon nyomon követtük.

Tíz perccel később a szövetet ismét antigénnel kezeltük, miután a perccenkénti leolvasásoknak megfelelően az alaptenziót módosítottuk. A koncentrációt legalább 15 percn át nyomon követtük és a szövetet antigén- és gyógyszermentesre mostuk.

Amennyiben a gyógyszer nem mutatott S-D reakciót, a kísérletet befejezettnek tekintettük.

Az alkalmazott szöveteket ismét nem használtuk fel. Ha gátlást figyelünk meg, az utolsó antigénkezelést megismételjük a szövet antigénnel szembeni aktivitásának megállapítására.

A fenti vizsgálati eljárás alapján a találmány szerinti vegyületekre az alábbi eredményeket kaptuk:

	R	R_1	R_2	R_3	% Gátlás 3×10^{-5} M
25	H	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-COOH	100
	CH ₃ O-	-C ₆ H ₅	-CH ₃	"	100
	CH ₃ O-	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	"	100
	H	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	"	100
30	H	-CH ₃	-CH ₃	O N N -C-NH- N N H	38
35	H	-C ₆ H ₅	-CH ₃	"	100
	CH ₃ O-	-C ₆ H ₅	-CH ₃	"	100
	CH ₃ O-	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	"	100
	H	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	"	100
40	H	-CH ₃	-CH ₃	N N N N H	26
45	CH ₃ O-	-C ₆ H ₅	-CH ₃	"	100
	H	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	"	100

A találmány szerinti vegyületek oldatlan és oldott formában – beleértve a hidratált formát is – fordulhatnak elő.

A találmány szerinti célokra az oldott formák – melyek gyógyászati lag elfogadható oldószereket, így vizet, etilalkoholt és hasonló anyagokat tartalmaznak – az oldatlan formákkal egyenértékűek.

A találmány szerinti vegyületek alkil- és alkoxycsoportjai 1–4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó lánciak. Ilyen csoportok a metil-, etil-, izopropil-, metoxi-, etoxi-, izo-propoxi- és más hasonló típusú csoportok.

A találmány szerinti vegyületek közül néhány, aszimmetriás szénatommal rendelkezik. A tiszta D-izomernek, a tiszta L-izomernek és ezek keverékeinek előállítása szintén a találmány tárgyát képezi. Az aszimmetriás szénatomok helyettesítőt, így alkilcsoportot hordozhatnak. Valamennyi ilyen izomer és ezek keveréke a találmány szerinti vegyületek körébe tartozik.

A találmány szerinti vegyületek különböző gyógyszerkészítményekké alakíthatók, melyek számos formá-

ban, orálisan, vagy parenterálisan adhatók.

Az alábbi – akár az (I) általános képletű vegyületek valamelyikét, vagy annak gyógyászati elfogadható sóját, akár az (I) képletű vegyületeket és/vagy sóikat tartalmazó – gyógyszerkészítmények önmagában ismert módon állíthatók elő.

A gyógyszerkészítmények előállítása során, jelen leírásban ismertetett módon a hatóanyagokat gyógyászati elfogadható szilárd, vagy folyékony vivőanyagokkal keverjük. Az előállított szilárd gyógyszerforma por, tabletta, diszpergálható granula, kapszula, ostya és végbélkúp lehet.

Szilárd vivőanyagként egy vagy több anyagot használhatunk, így hígítóanyagokat, aromaanyagokat, szolubilizáló-szereket, lubrikánsokat, szuszpendáló-szereket, kötőanyagokat, vagy tabletta-dezintegráló szereket, továbbá mikrokapszulázási anyagokat. A porokban a vivőanyag finoman eloszlalt szilárd részecskékből áll, és az aktív vegyületet finoman eloszlalt formában tartalmazza.

A tabletta-formában az aktív anyagot megfelelő mennyiségű, kompakt alakot és méretet biztosító, a szükséges kötési tulajdonságokkal rendelkező vivőanyaggal keverjük. A porok és tabletták előnyösen 5% vagy 10–70% hatóanyagot tartalmaznak.

Jól alkalmazható szilárd vivőanyag a magnézium-karbonát, a magnézium-sztearát, a talkum, a cukor, a laktóz, pektin, dextrin, a keményítő, a zselatin, a tragant, a metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, valamint alacsony olvadáspontú viasz, a kakaóvaj és más hasonló tulajdonságú anyag lehet.

Az „előállítás” kifejezésbe az aktív anyag mikrokapszulázási anyaggal, mint vivőanyaggal történő formulázása is beleértendő, mely az aktív anyagot tartalmazó (más vivőanyagot is tartalmazó, vagy nem tartalmazó), vivőanyaggal körülvett kapszulát eredményez. A vivőanyag ebben az esetben így kötődik a hatóanyaghoz.

Az „előállítás” kifejezésbe hasonlóan az ostyák előállítását célzó eljárások is beletartoznak.

A tabletták, a porok, az ostyák és a kapszulák, mint szilárd gyógyszerformák orális adagolásra alkalmasak.

Folyékony gyógyszerformák az oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek. Példaként említhető a vizes, vagy a víz-propilénlikolos oldat parenterális injektálási célra. A vizes polietilénlikolos oldat is folyékony gyógyszerformának tekinthető. Az orális használatra alkalmas vizes oldatok a hatóanyag vízben történő oldásával, és megfelelő színező-, aroma-, stabilizáló- és sűrítőanyagoknak az oldatba adagolásával állíthatók elő.

Az orális adagolásra alkalmas szuszpenziók a finomra aprított hatóanyag-részecskék vízben történő diszpergálásával és viszkózus anyagok, például természetes, vagy szintetikus gumik, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metilcellulóz és más, jól ismert szuszpendáló szereknek a diszperzióhoz történő adagolásával állíthatók elő.

A gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózt tartalmaznak. Ezen készítmények előállításakor a készítményt a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazó dózis-egységekre osztjuk. A dózis-egységet tartalmazó készítmények csomagolhatók, a csomagok a készítmény diszkrét mennyiségét tartalmazzák, ilyenek például a csomagolt tabletták, kapszulák, porok (fiolákban), vagy a csomagolt ampullák.

A dózis-egységet tartalmazó forma kapszula, ostya, vagy maga a tabletta is, továbbá ezek megfelelő számú darabjai.

A hatóanyag mennyisége a dózis-egységet tartalmazó készítményben a hatóanyag hatáserősségétől és az adagolás sajátosságaitól függően 1 mg – 100 mg között változhat, illetve ilyen határok közé állítható be.

Az antiallergiás szerként történő terápiás alkalmazásra a találmány szerinti vegyületek napi dózisa a kezdő 0,1 mg és 100 mg között van, testsúlykilogrammonként.

Az előnyös napi dózis értéke 0,5–25 mg/kg.

Az adagolás a beteg szükségleteiből, a kezelt betegség súlyosságától és az alkalmazott vegyülettől függően is változhat. A megfelelő dózis meghatározása az adott körülmények között a szakirodalomból jól ismert. A kezelés általában kisebb dózissal kezdődik, mely a vegyület optimális dóziséhoz képest kisebb érték. Az adagolás mértéke a továbbiakban az optimális hatás eléréséig fokozatosan növekedhet.

Kívánt esetben, a kényelem kedvéért a teljes napi-dózis adagokra osztható, és a nap folyamán adagokban adható.

A találmány szerinti vegyületek előállítását az alábbi példákban mutatjuk be, anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk.

1. példa

5-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxo-etoxi)-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

59,5 g (0,20 mól) 3-hidroxi-5-metoxi-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metilészter, 32,0 g (0,23 mól) víztmentes kálium-karbonát és 19 ml (34,7 g, 0,23 mól) metil-bróm-acetát 800 ml acetonban elkészített elegyét visszafolyatási hőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet hűtjük, és az oldhatatlan anyagot szűrjük, majd friss acetonnal többször mossuk. A szűrletet bepárolva olaj formában a nyers diészter-terméket nyerjük, amely lassan kristályosodik. A metanolból többször átkristályosított minta analitikai tisztaságú, olvadáspontja 97–100 °C.

2. példa

3-hidroxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

30 g (0,27 mól) kálium-terc-butoxid 400 ml tetrahidrofuránban elkészített szuszpenziójához keverés és jeges-űtés közben 45 perc alatt 67,0 g (0,18 mól) 5-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxo-etoxi)-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metilésztert tartalmazó oldatot adunk. Az adagolási sebességet úgy választjuk meg, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 15 °C maradjon.

A reakcióelegyet ezután ismét jéggel lehűtjük, 25 ml jégcettel kezeljük és 2,75 kg jeges vízbe öntjük. Néhány óras keverés után a szilárd részecskéket szűrjük, 1 liter friss vízben továbbkeverjük, és ismét szűrjük.

N,N-dimetil-formamid/víz elegyből történő átkristályosítás után sárgaszínű furoindol-terméket nyerünk, melynek olvadáspontja 141–144 °C.

Súly: 49,8 g

Kitermelés: 74%

2-metoxi-etanol/víz elegyből történő további átkristályosítás után analitikai tisztaságú 141–143 °C olvadáspontú terméket kapunk.

3. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

30 g (0,089 mól) 3-hidroxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter, 13,4 g (0,098 mól) vízmentes kálium-karbonát és 9,0 ml (12,0 g, 0,095 mól) dimetil-szulfát 525 ml acetonban elkészített elegyét visszafolyatási hőmérsékleten 42 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, és az oldhatatlan anyagot friss acetonnal többször mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a párlási maradékot metil-alkohol/víz elegyből átkristályosítva 89–92 °C olvadáspontú 3-metoxi-2-karbonsav-észter-terméket nyerünk.

Súly: 25,0 g

Kitermelés: 80%

Többszöri átkristályosítás után analitikai tisztaságú 93–95 °C olvadáspontú terméket kapunk.

4. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav előállítása

11,5 g (0,033 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter 200 ml 50%-os vizes etilalkoholban elkészített szuszpenziójához 25 ml 10%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk.

90 perces, visszafolyatási hőmérsékleten történő keverés után a reakcióelegyet lehűtjük és 750 ml víz 250 ml diklór-metán rendszerben extraháljuk. Az oldhatatlan anyagot (amely elsősorban a termék nátrium sója) kiszűrjük. A szűrlet rétegeit elválasztjuk, és a szerves fázist félretesszük. A vizes fázist friss diklór-metánnal többször átmoszuk, jégen hűtjük és 4N sósavval megsavanyítjuk. A kicsapódott nyers terméket szűrjük és vízzel mossuk.

Az eredeti oldhatatlan nátrium-sót 400 ml hideg 1N sósavban néhány órát keverjük, majd a szabad savat szűrjük, vízzel mossuk, és az eredeti vizes fázis savanyításából nyert termékkel egyesítjük. A nyers furoindol-sav súlya 9,4 g.

Kitermelés: 85%.

A termék aceton/víz elegyből átkristályosítva analitikai tisztaságú, olvadáspontja 148 °C (bomlik).

5. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-1H-tetrazol-5-il-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

7,5 g (0,022 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és 7,5 g (0,046 mól) 1,1'-karbonil-dimidazol 50 ml N,N-dimetil-formamidban készült elegyét vízfürdőn melegítve 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 2,6 g (0,026 mól) 5-amino-tetrazol-monohidrátot adagolunk, majd a melegítést további 30 percen keresztül folytatjuk. Hűtés után a reakcióelegyet 350 g víz/jég rendszerbe öntjük, és 4N sósavval savanyítjuk. A kicsapódott terméket szűrjük, vízzel mossuk és N,N-dimetil-formamid/víz rendszerből – aktív szerves kezeléssel – átkristályosítva 6 g tetrazol-amid-terméket nyerünk, 0,5 mól N,N-dimetil-formamidot tartalmazó komplex formájában.

Kitermelés: 61%

Fenti módon ismételt átkristályosítás után a nyert termék analitikai tisztaságú, olvadáspontja: 231 °C (bomlik).

6. példa

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-kar-

bonsav-metil-észter előállítása

A 3. példában ismertetett módon – azzal az eltéréssel, hogy dietil-szulfát helyett dimetil-szulfátot alkalmazunk – eljárva 12,9 g (0,038 mól) 3-hidroxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észterből 5 g etoxi-észter-terméket nyerünk.

Kitermelés: 36%

Többszöri, vizes metanolból történő átkristályosítás után fehér, tűs kristályokat kapunk analitikai tisztaságban.

Olvadáspont: 119–120,5 °C.

7. példa

3-/2-metoxi-2-oxo-etoxi/-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

Az 1. példában ismertetett módon eljárva, 120 g (0,45 mól) 3-hidroxi-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észterből kiindulva, a nyers végtermék etilacetát/hexán elegyből történt átkristályosítása után 102 g diésztert nyerünk.

Kitermelés: 67%

Olvadáspont: 76–80 °C.

8. példa

3-hidroxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

29,0 g (0,085 mól) 3-(2-metoxi-2-oxo-etoxi)-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észterből kiindulva a 2. példában ismertetett eljárást alkalmazva, a kapott nyers termék etilalkoholból történő átkristályosítása után analitikai tisztaságban 15,9 g fenolésztert nyerünk.

Kitermelés: 60%

Olvadáspont: 152–154 °C.

9. példa

3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

16,0 g (0,052 mól) 3-hidroxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-metil-észterből a 3. példa szerint eljárva vizes etilalkoholos átkristályosítás után 13,5 g analitikai tisztaságú metoxi-észtert kapunk.

Kitermelés: 81%

Olvadáspont: 131–133 °C.

10. példa

3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

24,3 g (0,079 mól) 3-hidroxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter és 10,7 g (0,095 mól) kálium-terc-butoxid 240 ml dimetil-szulfoxidban elkészített elegyéhez keverés közben 45 perc alatt 64,6 g (54,7 ml, 0,42 mól) dietil-szulfátot adunk. 24 órást követően a keverést 1,5 kg jeges vízbe öntjük. A képződött gumiszerű termékből a tiszta felülúszót dekantáljuk. A gumimaradékot vizes etilalkoholból átkristályosítva 18,8 g analitikai tisztaságú etoxiésztert kapunk.

Kitermelés: 71%

Olvadáspont: 82–84 °C.

11. példa

3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav előállítása

13,5 g (0,042 mól) 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter 75 ml metanolban elkészí-

tett szuszpenziójához 70,6 ml 1N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd 1,4 liter vízbe öntjük. Az oldhatatlan anyagot szűrjük, 1,0 liter vízhez adjuk, ecetsavval jeges hűtés közben megsavanyítjuk. A nyers savvégterméket szűrőssel különítjük el. A reakcióelegyből nyert eredeti szűrletet 1,4 liter vízzel hígítjuk és ugyancsak hűtés közben ecetsavval savanyítjuk.

A nyersterméket kiszűrjük és a korábbi csapadékkal egyesítjük. Az egyesített nyerstermékeket 400 ml vízben keverjük, szűrjük és metanolból átkristályosítjuk.

A nyert analitikai tisztaságú sav súlya: 5,8 g.

Kitermelés: 45%

Olvadáspont: 154–155 °C.

12. példa

3-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

6,1 g (0,020 mól) 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavból indulunk ki és az 5. példában leírtak szerint járunk el.

A nyers termék N,N-dimetil-formamid/víz elegyből történő átkristályosítása után 4,4 g analitikai tisztaságú tetrazol-amidot kapunk.

Kitermelés: 59%

Olvadáspont: 270 °C (bomlik)

13. példa

3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav előállítása

35,8 g (0,13 mól) 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-etil-észterből (ld. 15. pld.) indulunk ki és a 4. példában leírtak szerint járunk el. A kapott nyers sav súlya 23 g.

Kitermelés: 72%

N,N-dimetil-formamid/víz elegyből történő átkristályosítás után a minta analitikai tisztaságú.

Olvadáspont: 141 °C (bomlik).

14. példa

3-metoxi-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

1,9 g (0,0078 mól) 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és 1,4 g (0,0086 mól) 1,1'-karbonil-diimidazol 20 ml N,N-dimetil-formamidban készült elegyet 20 percen keresztül keverjük és vízfürdőn melegítjük. Az elegyet lehűtjük és 0,85 g (0,0083 mól) 5-amino-tetrazol-monohidráttal adunk hozzá, vízfürdőn felmelegítjük és 20 percen át ezen a hőfokon tartjuk.

A reakcióelegyet lehűtve a tetrazol-amid kicsapódik; csapadékot szűrjük és vízzel mossuk.

N,N-dimetil-formamid/víz elegyből történő átkristályosítás után 1,1 g végterméket kapunk.

Kitermelés: 38%

Olvadáspont: 235 °C (bomlik)

További fentiek szerinti átkristályosítás után analitikai tisztaságú, azonos olvadáspontú terméket kapunk 1,0 mól N,N-dimetil-formamidot tartalmazó komplex formájában.

15. példa

3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-etil-észter előállítása

47 g (0,18 mól) 3-hidroxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-etil-észterből (ld. 16. pld.) indulunk ki,

és a 3. példában leírtak szerint járunk el.

A nyers termék vizes etilalkoholból történő átkristályosítása után 42,2 g metoxi-észter végterméket kapunk.

Kitermelés: 85%

5 Olvadáspont: 90–92 °C

További, fentiek szerinti átkristályosítás után analitikai tisztaságú mintát nyerünk.

Olvadáspont: 93–95 °C.

10 16. példa

3-hidroxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-etil-észter előállítása

10,8 g (0,096 mól) kálium-terc.-butoxid 200 ml benzolban készült szuszpenzióját 15 percen keresztül 22,4 g

15 (0,074 mól) 3-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter 100 ml benzolban elkészített oldatával reagáltatjuk. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 18 órán át keverjük.

Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a párlási maradékot jégen hűtjük, majd 300 ml jeges vízzel és 200 ml kloroformmal kezeljük. Ecetsavval történő savanyítás után a rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist további adag kloroformmal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, 5%-os vizes nátrium-bikarbonáttal

25 (kétszer), majd ismét vízzel mossuk.

Vízmentes nátrium-szulfáton történő szárítás után a szerves fázist bepároljuk és a párlási maradékot vizes metanolból átkristályosítjuk.

A kapott enol-észter súlya 8,2 g.

30 Kitermelés: 43%

Olvadáspont: 116–119 °C

Többszörös, fenti módon elvégzett átkristályosítás után 121–123 °C olvadáspontú, analitikai tisztaságú anyagot kapunk.

35

17. példa

3-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter előállítása

40 3-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észterből és etil-bróm-acetáttól indulunk ki és az 1. példában leírtak szerint járunk el. A bepárlás után kapott nyers olajos terméket tisztítás nélkül, további szintézisre használjuk fel.

45 18. példa

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav előállítása

4,9 g (0,013 mól) 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metilészterből indulunk ki, és a 4. példában leírtak szerint járunk el.

A kapott nyers sav súlya 4,0 g

Kitermelés: 85%

2-metoxi-metanolból történő átkristályosítás után analitikai tisztaságú, 166–167 °C olvadáspontú anyagot

55 kapunk.

19. példa

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

60 3,0 g (0,085 mól) 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavból indulunk ki és az 5. példában leírtak szerint járunk el. A nyers termék N,N-dimetil-formamid/víz elegyből történő átkristályosítása után 2,3 g analitikai tisztaságú tetrazol-amidot kapunk 1,0 mól N,N-dimetil-formamidot tartalmazó komplex formá-

jában.

Kitermelés: 64%

Olvadáspont: 248–247 °C.

20. példa

3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

Száraz-jég/acetone Dewar hűtővel ellátott, száraz-jég/acetone hűtőfolyadékba helyezett lombikba 350 ml vízmentes ammóniát töltünk. A lombikba ezután hidrátált ferri-nitrát-katalizátort adunk és a hűtőfűdőt eltávolítjuk. Frissen vágott lítium fém-lemezek adagolásával – adagolási idő 1 óra – 1,78 g (0,26 mól) lítium-amidot képzünk, majd 65 ml tetrahydrofuránt adagolunk. A reakcióelegyhez ezután 16,5 g (0,060 mól) 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-etil-észter 75 ml tetrahydrofuránban elkészített oldatát adjuk 30 perc alatt. A Dewar hűtőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük, míg a fölös ammónia eltávozik. A reakcióelegyet ezután 600 g jég/víz rendszerbe öntjük, a nyert nyers amidot szűrjük és vízzel mossuk. Vizes etilalkoholból történő átkristályosítás után 11,7 g végterméket nyerünk.

Kitermelés: 79%

Olvadáspont: 174–177 °C

További, fentiek szerinti átkristályosítás után analitikai tisztaságú 179–182 °C olvadáspontú anyagot kapunk.

21. példa

3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitril előállítása

11,7 g (0,048 mól) 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]-indol-2-karboxamid, 11,7 ml (11,5 g, 0,15 mól) piridin és 14,0 g (0,073 mól) para-toluol-szulfonil-klorid 70 ml N,N-dimetil-formamidban elkészített elegyét vízfűdön, nitrogénatmoszférában négy órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 500 g jég/víz rendszerbe öntjük. A kivált nyers nitrilt szűrjük és vízzel mossuk. Etilalkoholból történő átkristályosítás után 9,5 g analitikai tisztaságú nitrilt kapunk.

Kitermelés: 88%

Olvadáspont: 144–146 °C.

22. példa

3-metoxi-4-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]-indol előállítása

11,3 g (0,050 mól) 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]-indol-2-karbonitril, 10,0 g (0,15 mól) nátrium-azid és 8,5 g (0,16 mól) ammónium-klorid 225 ml N,N-dimetil-formamidban elkészített elegyét nitrogénatmoszférában 90 órán át vízfűdön melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 1500 g jég/víz rendszerbe öntjük és 0–5 °C hőmérséklet tartása közben 6N sósavval megsavanyítjuk. (Hidrazonsav fejlődik.)

A nyert nyers tetrazolt szűrjük és vízzel mossuk. Etilalkohol/víz elegyből történő átkristályosítás után 7,5 g végterméket kapunk.

Kitermelés: 56%

Aceton/víz rendszerből történő többszöri átkristályosítás után analitikai tisztaságú, 0,25 mól vizet hidrát formájában tartalmazó anyagot nyerünk.

Olvadáspont: 173 °C (bomlik).

23. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítása

19,5 g (0,056 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észterből indulunk ki és a 20. példában leírtak szerint járunk el.

A nyers termék vizes etilalkoholból történő átkristályosítása után 13,4 g amidot kapunk.

Kitermelés: 72%

Olvadáspont: 210–211 °C.

24. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitril előállítása

12,5 g (0,037 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamidból indulunk ki és a 21. példában leírtak szerint járunk el.

A nyers terméket etilalkoholból átkristályosítjuk és 8,6 g nitrilt kapunk.

Kitermelés: 73%

Olvadáspont: 137–139 °C

Fentiek szerinti további átkristályosítás után azonos olvadáspontú, analitikai tisztaságú anyagot nyerünk.

25. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol előállítása

7,2 g (0,023 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitrilből indulunk ki és a 22. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a melegítési időt 19 órára csökkentjük. A nyers tetrazol-terméket vizes mosás után először 2-metoxi-etanol/víz elegyből, majd acetone/víz elegyből átkristályosítjuk és 3,3 g végterméket kapunk.

Kitermelés: 40%

Olvadáspont: 189–191 °C

Aceton/víz elegyből történő további átkristályosítás után analitikai tisztaságú, hidrát formájában 0,5 mól vizet tartalmazó anyagot nyerünk.

Olvadáspont: 191–192 °C.

26. példa

1,2-dihidro-6-metoxi-1-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-on előállítása

15,0 g (0,062 mól) 5-metoxi-2-fenil-amino/benzoesav és 75 ml 37%-os vizes formaldehid-oldat 75 ml etilalkoholban készített elegyét vízfűdön 75 percen keresztül melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és 400 g jég/víz rendszerbe öntjük.

A nyers oxazin-terméket kiszűrjük, 75 ml 5%-os vizes nátrium-bikarbonát-oldatban keverjük és ismét szűrjük; így módon 13 g végterméket kapunk.

Kitermelés: 83%

Olvadáspont: 99,5–181 °C

A terméket hexánból átkristályosítva analitikai tisztaságú anyagot nyerünk.

Olvadáspont: 100–102 °C.

27. példa

2-(ciano-metil)-fenil-amino]-5-metoxi-benzoesav előállítása

268 g (4,1 mól) kálium-cianid 1,6 l vízben készült oldatához 1021 g (4,0 mól) 1,2-dihidro-6-metoxi-1-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-on-t adunk, olyan adagolási sebességet választva, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 35–40 °C-tól ne térjen el. Az így kapott oldatot kever-

jük és hőmérsékletét két órán keresztül 35–40 °C-on tartjuk, majd cseppenként 8,0 liter jeges víz és 800 ml ecetsav oldatához adjuk. A kapott szilárd részecskéket tartalmazó szuszpenziót szűrjük, a csapadékot mossuk, és így módon 1084 g nyers nitrilt kapunk.

Kitermelés: 96%

Olvadáspont: 122–130 °C

A terméket további szintézisre tisztítás nélkül használjuk fel.

28. példa

2-(karboxi-metil)-fenil-amino]-5-metoxi-benzoészter előállítás

3,4 liter 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldathoz keverés közben visszafolyatási hőmérsékleten részletenként, 1 óra alatt 1936 g (6,86 mól) 2-[(ciano-metil)-fenil-amino]-5-metoxi-benzoészter adunk. 1,0 liter víz hozzáadása után a kapott oldatot további 1 órán keresztül visszafolyatási hőmérsékleten keverjük. Az oldatot ezután hűtjük, 18 kg jég/víz rendszerbe öntjük és a pH-t ecetsavval 7-es értékre állítjuk.

A reakciókeveréket szűrjük, a szűrletet jégen hűtjük, és koncentrált sósavval erősen megsavanyítjuk. A kapott anyagot ezután diészterre alakítjuk, további tisztítás nélkül.

29. példa

5-metoxi-2-[N-(2-metoxi-2-oxo-etil)-N-fenil-amino]-benzoészter előállítás

113 g (0,40 mól) 2-[(karboxi-metil)-fenil-amino]-5-metoxi-benzoészter 800 ml N,N-dimetil-formamidban készült elegyét 128 g (0,80 mól) 25%-os vizes nátrium-hidroxiddal kezeljük. 30 percig tartó, szobahőmérsékleten történő keverés után 156 g (1,10 mól) metil-jodidot adagolunk. A reakcióelegyet külső melegítés nélkül 3 órán át keverjük, majd a hőmérsékletet 30 percre 50–55 °C-ra emeljük.

A reakcióelegyet ezután 1 kg jég/víz rendszerbe öntjük, és a célterméket többszöri diklór-metános mosással extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket telített nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, majd vizes mosás után vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázis bepárlása olajformájú nyers, 106 g súlyú diészter eredményez 80%-os kitermeléssel. Az anyagot további szintézishez használjuk. Az olaj egy részletét metanolból átkristályosítva analitikai tisztaságú, szilárd végterméket kapunk.

Olvadáspont: 85–87 °C.

30. példa

3-hidroxi-5-metoxi-1-fenil-1H-indol-3-karbonsav-metil-észter előállítás

1,7 kg (5,2 mól) 5-metoxi-2-[N-(2-metoxi-2-oxo-etil)-N-fenil-amino]-benzoészter és 303 g (5,6 mól) nátrium-metoxid 10 liter vízmentes metanolban elkészített elegyét visszafolyatási hőmérsékleten 90 percen át keverjük. A reakcióelegyet ezután 20 °C-ra hűtjük, szűrjük és 336 g (320 ml, 5,6 mól) jégcettel kezeljük.

Jeges hűtés után a kicsapódott nyersterméket szűrjük, és hideg metanollal, majd hexánnal mossuk.

Fenti módon eljárva 1267 g analitikai tisztaságú indolvégterméket kapunk.

Kitermelés: 82%

Olvadáspont: 114–116 °C.

8

31. példa

3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítás

23,3 g (0,073 mól) 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észterből indulunk ki és a 20. példában leírtak szerint járunk el, és a kapott nyerstermék vízmentes etilalkoholból történő átkristályosítása után 13,7 g analitikai tisztaságú amidot nyerünk, 0,20 mól vizet tartalmazó hidrátja formájában.

10 Kitermelés: 61%

Olvadáspont: 207–208 °C.

32. példa

3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitril előállítás

13,4 g (0,044 mól) 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamidból indulunk ki és a 21. példában leírtak szerint járunk el.

A nyerstermék etilalkohol/N,N-dimetil-formamid 20 elegyből történő átkristályosítása után 10,3 g analitikai tisztaságú nitrilt kapunk.

Kitermelés: 82%

Olvadáspont: 182–184 °C

25 33. példa

3-metoxi-4-fenil-2-[1H-tetrazol-5-il]-4H-furo[3,2-b]indol előállítás

8,9 g (0,031 mól) 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitrilből indulunk ki és a 25. példában leírtak szerint járunk el. A nyersterméket diklór-metán/metanol/hexán elegyből átkristályosítjuk és 3,0 g analitikai tisztaságú tetrazolt kapunk.

Kitermelés: 29%

Olvadáspont: 212 °C (bomlik)

35

34. példa

3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav előállítás

12,0 g (0,036 mól) 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észter 100 ml metanolban készült szuszpenzióját 60 ml 1N vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. 20 órás, visszafolyatási hőmérsékleten történő keverés után a reakcióelegyet lehűtjük és 1,2 kg jég/víz rendszerbe öntjük, majd az elegyet ecetsavval megsavanyítjuk.

A kapott nyersterméket szűrjük, 600 ml vízben keverjük, majd ismét kiszűrjük. Etilalkoholból történő átkristályosítás után 5,1 g súlyú hidrát formájában 0,35 mól vizet tartalmazó, analitikai tisztaságú savat kapunk.

50 Olvadáspont: 146–147 °C

Az átkristályosítási szűrletből kinyert 1,8 g anyaggal együtt a céltermék összsúlya 6,9 g.

Kitermelés: 59%.

55 35. példa

3-etoxi-4-fenil-N-[1H-tetrazol-5-il]-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítás

4,7 g (0,015 mól) 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavból indulunk ki és az 5. példában leírtak szerint járunk el.

A nyerstermék N,N-dimetil-formamidból történő átkristályosítása után 3,4 g súlyú analitikai tisztaságú tetrazol-amidot kapunk 1,0 mól N,N-dimetil-formamidot tartalmazó komplex formájában.

65

Kitermelés: 50%
Olvadáspont: 244–247 °C.

36. példa

3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid előállítás

8,5 g (0,025 mól) 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-2-izomerből indulunk ki és a 20. példában leírtak szerint járunk el. Vizes mosás és szárítás után a nyers amid súlya 7,5 g.

Kitermelés: 92%

A kapott anyagot további tisztítás nélkül nitrillé alakítjuk. A nyers amid egy részét etilalkoholból átkristályosítva analitikai tisztaságú anyagot kapunk.

Olvadáspont: 187–188 °C.

37. példa

3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitril előállítás

6,5 g (0,020 mól) 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamidból indulunk ki és a 21. példában leírtak szerint járunk el. A 90%-os kitermeléssel kapott 5,5 g súlyú nyers terméket vizes mosás és szárítás után további tisztítás nélkül a megfelelő tetrazollá alakítjuk. A nyers nitril egy részét metanolból átkristályosítva analitikai tisztaságú mintát kapunk.

Olvadáspont: 121–122 °C.

38. példa

3-etoxi-4-fenil-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol előállítás

5,3 g (0,018 mól) 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonitrilből indulunk ki és a 23. példában leírtak szerint járunk el.

A nyers terméket az elreagálatlan nitril eltávolítása céljából szilikagélén kromatografáljuk. A termék egy részét etilalkoholból átkristályosítva analitikai tisztaságú anyagot kapunk.

Olvadáspont: 189–192 °C.

39. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-trisz-(hidroximetil)-amino-metán-só előállítás

0,67 g (0,0020 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav 100 ml meleg metanolban elkészített szuszpenzióját 0,25 g (0,0021 mól) trisz/hidroximetil-amino-metán 30 ml meleg metanolban készített oldatával reagáltatjuk. A keveréket vízfürdőn melegítjük, amíg közelítőleg egy fázist kapunk, és forrón szűrünk. A szűrletet hűtjük, bepároljuk és a párlási maradékot metanol/éter elegyből átkristályosítva 0,50 g higroszkópos „trisz” sót nyerünk.

Kitermelés: 53%

Olvadáspont: 151–153 °C.

40. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-nátrium-só előállítás

11,0 g (0,027 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid 300 ml meleg metanolban elkészített szuszpenzióját 28 ml (0,028 mól) meleg, 1N vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk. Az elegyet vízfürdőn melegítve átdolgozzuk, majd forrón szűrjük. Hűtés közben a céltermék kicsapódik. A csapadékot szűrjük és hideg acetonnal többször mossuk.

Fenti módon eljárva 5,2 g karbox-amido-tetrazol-nátrium-sót kapunk.

Kitermelés: 45%

Olvadáspont: 268 °C (bomlik).

41. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-2-izomer-arginin-só előállítás

11,0 g (0,027 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid 500 ml metanolból elkészített oldatából és 5,1 g (0,029 mól) L-izomer-arginin 15 ml meleg vízben készített oldatából kiindulva, a 40. példában leírtak szerint eljárva, 6,8 g higroszkópos arginin-sót kapunk.

Kitermelés: 42%

Olvadáspont: 170 °C (bomlik).

42. példa

3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-L-izomer-arginin-só előállítás

3,0 g (0,0072 mól) 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid 350 ml metanolban elkészített oldatából és 1,4 g (0,0080 mól) L-izomer-arginin 3,0 ml vízben készített oldatából kiindulva, a 39. példában leírtak szerint járunk el.

A bepárlási maradék egy részének metanol/acetonelegyből történő átkristályosítása után higroszkópos arginin-sót nyerünk.

Olvadáspont: 155 °C (bomlik).

43. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-piperidin-só előállítás

2,54 g (0,0063 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid 200 ml metanolból elkészített oldatához 3,0 ml (2,58 g, 0,030 mól) piperidint adunk és a 39. példában leírtak szerint járunk el.

A bepárlási maradék metanol/acetonelegyből történő átkristályosítása után 1,75 g higroszkópos piperidin-sót kapunk.

Kitermelés: 55%

Olvadáspont: 161–164 °C.

44. példa

3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid-hemi-1,2-etán-diamin-só előállítás

3,0 g (0,0074 mól) 3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid 200 ml metanolban készített oldatához 0,6 ml (0,54 g, 0,0090 mól) 1,2-etán-diamint adunk és a 39. példában leírtak szerint járunk el. A bepárlási maradék metanol/éter elegyből történő átkristályosítása után 1,8 g higroszkópos hemi-1,2-etándiamin-sót kapunk.

Kitermelés: 56 °C

Olvadáspont: 150 °C (bomlik).

Szabadalmi igénypontok

1 Eljárás az (I) általános képletű antiallergiás hatású 4H-furo[3,2-b]indolok – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport, R₁ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenil-

csoport, R_2 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, R_3 jelentése valamely -COOH csoport, ahol A jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, vagy valamely gyógyászatilag alkalmazható aminkation, vagy R_3 jelentése (VI) vagy (VII) képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R jelentése hidrogénatom, R_1 és R_2 jelentése metilcsoport R_3 jelentése -COOH-tól eltérő – és a (VII) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható, bázisokkal alkotott sóinak előállítására, azzal *jellemezve*, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet alkilezünk és a kapott, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (V) általános képletű észtert – ahol a képletekben R, R_1 , R_2 jelentése a fenti és R_4 valamely rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel – kívánt esetben a megfelelő karbonsavvá hidrolizáljuk, és az észtert vagy a karbonsavat kívánt esetben a) – előnyösen tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal a megfelelő savkloridon keresztül – amiddá alakítjuk, az amidot nitrillé, végül 1H-tetrazol-5-il-vegyületté, vagy b) 5-amino-tetrazollal N-(1H-tetrazol-5-il)-karboxamiddá alakítjuk, és kívánt esetben ezt követően egy bázissal elkészítjük a kapott (I) általános képletű N-(1H-tetrazol-5-il)-amid valamely gyógyászatilag alkalmazható sóját, vagy c) a savból valamely aminnal sót készítünk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászatilag alkalmazható amin sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a 3-hidroxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metilésztert dietil-szulfáttal reagáltatjuk, a kapott terméket hidrolizáljuk, majd kívánt esetben elkészítjük a hidrolizátum valamely amin bázissal alkotott, gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászatilag alkalmazható amin sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metilésztert hidrolizáljuk, és kívánt esetben elkészítjük a kapott termék valamely amin bázissal alkotott, gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3,7-dimetoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, a savat 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd 5-amino-tetrazollal reagáltatjuk és kívánt esetben elkészítjük a kapott termék egy bázissal alkotott, gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbség: 1983. január 10.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-etoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, a savat 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd 5-amino-tetrazollal reagáltatjuk és kívánt esetben a kapott terméket egy bázissal gyógyászatilag alkalmazható sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-metoxi-4-fenil-

-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavésztert hidrolizáljuk, a savat nitrillé alakítjuk, majd azt nátrium-aziddal és ammónium-halogeniddal reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-etoxi-4-fenil-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-etoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavésztert elhidrolizáljuk, a savat ammóniából és fém-lítumból képzett lítium-amiddal reagáltatjuk ferri-nitrát jelenlétében, a kapott amidot nitrillé alakítjuk, majd egy amiddal reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászatilag alkalmazható amin sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metilésztert hidrolizáljuk és kívánt esetben egy amin bázissal elkészítjük a hidrolizátum gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, a savat 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd 5-amino-tetrazollal reagáltatjuk és kívánt esetben egy bázissal elkészítjük a kapott termék gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-metoxi-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, a savat 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd 5-amino-tetrazollal reagáltatjuk és kívánt esetben egy bázissal elkészítjük a kapott termék gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav és gyógyászatilag alkalmazható amin sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-metil-észtert hidrolizáljuk és kívánt esetben egy amin bázissal elkészítjük a hidrolizátum gyógyászatilag alkalmazható sóját.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-N-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxivegyület alkilezésével kapott 3-etoxi-7-metoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert 1,1'-karbonil-diimidazollal, majd 5-amino-tetrazollal reagáltatjuk a kívánt esetben a kapott terméket egy bázissal gyógyászatilag alkalmazható sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3-metoxi-4-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol előállítására,

azzal *jellemezve*, hogy a hidroxí-vegyület alkilezésével kapott 3-metoxi-4-metil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, a savat nitrillé alakítjuk, majd azt nátrium-aziddal és ammónium-halogeniddel reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, 3,7-dimetoxi-4-fenil-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-furo[3,2-b]indol előállítására, azzal *jellemezve*, hogy a hidroxí-vegyület alkilezésével kapott 3,7-dimetoxi-4-fenil-4H-furo[3,2-b]indol-2-karbonsavésztert amiddá alakítjuk, azt nitrillé, s a nitrilt nátrium-aziddal és ammónium-halogeniddel reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

15. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy sóképzőszerként trisz(hidroxí-metil)-amino-metánt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983. január 10.)

16. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy sóképzőszerként L-(+)-arginint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983. január 10.)

17. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy sóképzőszerként piperidint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983. január 10.)

5 18. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy sóképzőszerként 1,2-etán-diamint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983. január 10.)

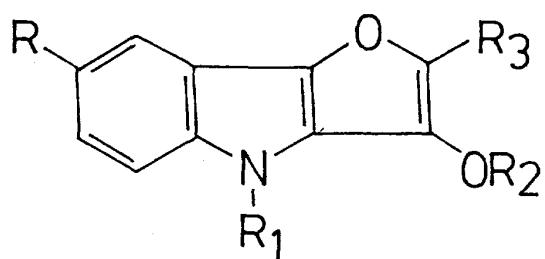
19. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy sóképzőszerként L-(+)-arginint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1983. január 10.)

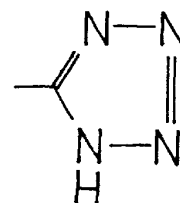
10 20. Eljárás antiallergiás hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal *jellemezve*, hogy az 1–19. igénypontok bármelyike szerint előállított, valamely (I) általános képletű – ahol a képletben az R, R₁, R₂ és R₃ szubsztituensek jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott – vegyületet vagy a (VII) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1982. április 19.)

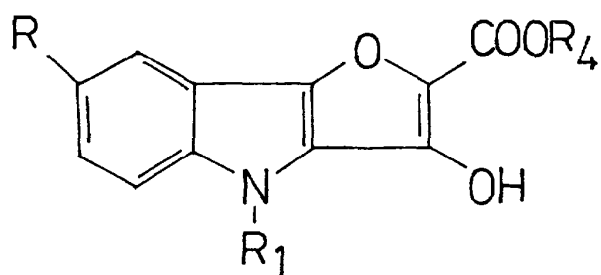
2 db rajz



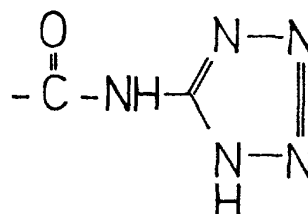
(I)



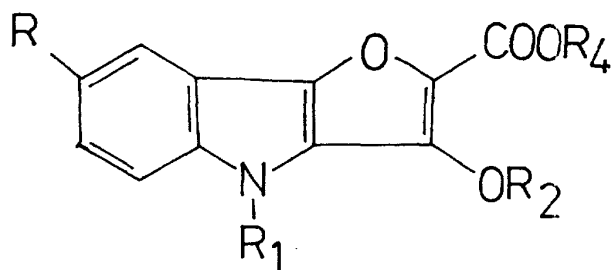
(VI)



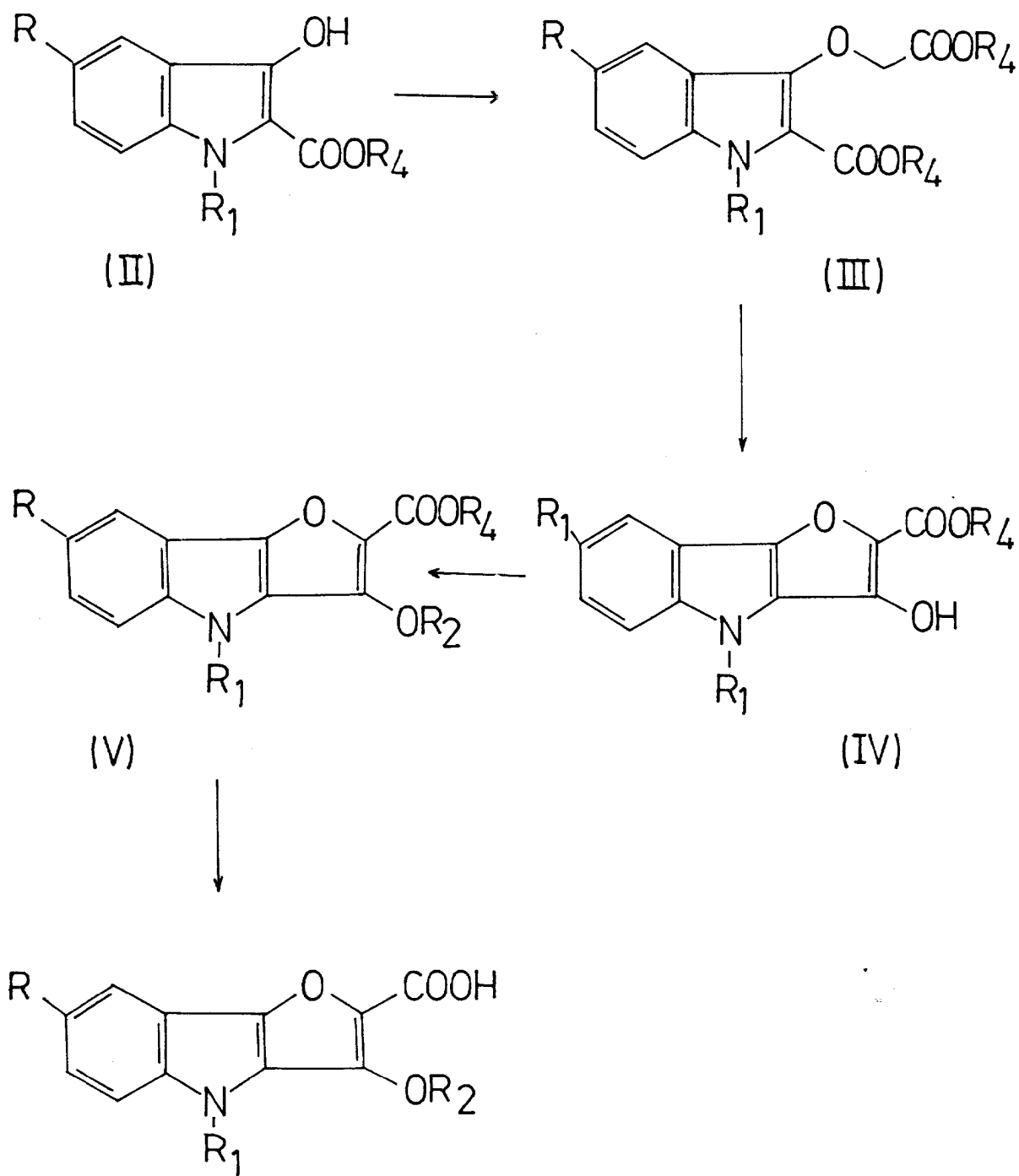
(IV)



(VII)



(V)



/A/ reakciósema

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
UNIPROP Reklám Kiszövegkezelés – 58/88