

248/97

35371

76923

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

MUSZKARIN-RECEPTOROKRA ALLOSZTERIKUS HATÁST KIFEJTŐ
HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben
Z jelentése metilénecsoporth, metincsoport, >NH- vagy >N-
csoport, és

W jelentése metilénecsoporth, metincsoport, kénatom vagy egy
 $\mu\text{S}-(\text{O})_v$ általános képletű csoport, a képletben
v értéke 1 vagy 2;

... jelentése egyszeres vagy kétszeres vegyértékkötés;

γ^1 , γ^2 , γ^3 és γ^4 legalább egyikének a jelentése karboxil-
csoport, szulfonamidcsoport vagy egy $-(\text{A})_p-\text{B}^1-\text{T}^1$ álta-
lános képletű csoport, amelyben A jelentése S vagy O,
 T^1 jelentése karboxil-, tiokarboxil-, ditiokarboxil-,
szulfonamid- vagy tetrazolilcsoport, B^1 jelentése
közvetlen vegyértékkötés, adott esetben helyettesített
alkilénecsoporth, és p értéke 0 vagy 1; a fennmaradó

γ^1 , γ^2 , γ^3 és γ^4 azonos vagy különböző, és jelentése hidro-
génatom, halogénatom, nitrocsoport, hidroxilcsoport,
merkaptocsoport, aminocsoport, adott esetben helyettesí-
tett alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-,
alkil-szulfonil-, aril-, aralkil-oxi-, aralkil-tio-

csoport, és

Y^1 és Y^2 együtt lakton- vagy ketocsoportot jelenthet;

R^1 és R^2 egyikének a jelentése hidrogénatom, alkil-, alkanoil-, aril-, aril-karbonil-, aralkil-, karboxil-, szulfonamid- vagy egy $-(O)_q-B^2-T^2$ általános képletű csoport, amelyben T^2 jelentése karboxil-, szulfonamid- vagy tetrazolilcsoport, B^2 jelentése adott esetben helyettesített alkiléncsoport, és q értéke 0 vagy 1;

R^1 és R^2 másikának a jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt (Ib') általános képletű csoportot jelent [amelyben R^{10} , R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-csoport, adott esetben helyettesített alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport;

és gyógyászatiilag elfogadható sóik és észtereik alloszterikus effektorként hatnak a muszkarin receptorokon, és a muszkarin receptorokkal kapcsolatos rendellenességek kezelésére és megelőzésére használhatók.

248/97

2000.01.11

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

MUSZKARIN-RECEPTOROKRA ALLOSZTERIKUS HATÁST KIFEJTŐ
HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK

85176-3096A TF/SM

A jelen találmány muszkarin receptorokon alloszterikus effektorként ható vegyületekre, ilyen vegyületek alkalmazására és szintézisére vonatkozik.

Az acetil-kolinról ismert, hogy a memóriával kapcsolatban van, és az is, hogy az Alzheimer-kórban szenvedők agyában csökken az acetil-kolin szint.

Az Alzheimer-kór gyógyítási lehetőségének keresése során számos kutatócsoport kísérelte meg a kolinerg hiányt *in vivo* csökkenteni. Ezt például úgy tették, hogy kolinészteráz gátlókat (az acetil-kolin lebomlási sebességének csökkentésére) vagy alternatív agonistákat használtak az acetil-kolin kiegészítésére.

A beavatkozási módok egyike sem bizonyult sikeresnek, mivel mindegyik hatás általános volt, úgyhogy az acetil-kolin lebomlását az egész testben és minden receptor-helyen meggátolta vagy az acetil-kolint kiegészítette (vagy mindkettőt tette) anélkül, hogy specifikusan megcélozta volna az Alzheimer-kórban szerepet játszó receptorokat. Bizonyos receptoroknál például az acetil-kolin hatásának fokozása depressziót okozhat, így ezeket a beavatkozási módokat a továbbiakban nem erőltették.

Az acetil-kolin közelebbről olyan receptoroknál hat, amelyek két csoportba, a muszkarin és a nikotin receptorok csoportjára oszthatók. Úgy tartják, hogy a muszkarin receptorok játszanak szerepet az Alzheimer-kórban.

A muszkarin receptorok a G-fehérje kapcsoló receptorok családjába tartoznak, és ezeket a receptorokat farmakológiai

tulajdonságaik alapján három, molekulaszervezetük alapján pedig öt altípusba sorolták. A muszkarin receptorok altípusainak nevezéktana nem volt világos, ezért a Negyedik Nemzetközi Muszkarin Receptor Szimpóziumon azt ajánlották, hogy az antagonisták kötési tulajdonság alapján megkülönböztetett altípusokat M_1 , M_2 , M_3 , M_4 -gyel, a molekulaszervezet alapján megkülönböztetett altípusokat pedig m1-m5-tel jelöljük (ld. alább). A továbbiakban ezt a nevezéktant használjuk.

Muszkarin receptor nomenklatura

Farmakológiai jellemzés

Altípus	M_1	M_2	M_3	M_4
Szelektív				
antagonisták	pzpine	AF-DX 116,	p-fluor-	tropikamid
	(+)-tzipne	himbacin,	-hexahidro-	
		m/tramin,	sziladife-	
		gallamin*	nidol,	
			hexahidro-	
			sziladife-	
			nidol	

Molekuláris jellemzés

Szekvenciák	m1	m2	m3	m4	m5
Az aminosavak száma	460	466	589/590	478/479	531/532

pzpine = pirenzepin; tzipne = telenzepin;

m/tramin = metoktramin; * nem kompetitív

Újabban lehetőség nyílt m1-m5 receptorokat kifejező sejtek alkalmazására. Ezek a sejtek az egyes receptor altípusok tiszta preparátumai, és nagyon hasznosak az egyes altípusok jellemzése szempontjából, és az altípusra specifikus szerek screenelésére jól alkalmazhatók.

Vizsgálatokat végeztünk szívben levő muszkarin receptorokon (M2), antagonistaként N-metil-szkopolamint (NMS) használva, és ezek a kísérletek azt mutatták, hogy ezen antagonisták kötődése más szerekkel is kiváltható, de hogy ezek a szerek nem szükségképpen az NMS kötőhelyen hatnak. Az ilyen eltérő kötőhelyen kifejtett hatás alloszterikus hatásként vagy alloszterizmusként ismert. Tucek és munkatársai [J. Neurochem. (1993), 61, Suppl. S19] kimutatták, hogy a neuromuszkuláris blokkoló szer, az alkurónium alloszterikusan növeli a szívben az M2 muszkarin receptorok NMS-sel szembeni affinitását.

Riker és Wescoe számolt be 1951-ben arról, hogy a gallamin negatív hatást fejtett ki a szív receptorokra [Ann. N. Y. Acad. Sci., 54, 373-94 (1951)]. Ezt követően megállapították, hogy a gallamin nem volt az acetyl-kolin kompetitív antagonistája.

Waelbroeck és munkatársai [J. Recep. Res., 8, 787-808 (1988)] azt közölték, hogy a kurare alloszterikusan hat a muszkarin receptorok ellen az agyban, de ezek az eredmények nem ismételhetők.

A tubokurarinról és a batrachotoxinról szintén azt írták, hogy negatív alloszterikus hatást fejt ki antagonisták

kötődésre.

Birdsall és munkatársai [Pierre Fabre Monograph Series, 1, New Concepts in Alzheimer's Disease, Ed's Briley M. et al., Macmillan Press, Chapter 9, 103-121] azon elmélkednek, hogy a "muszkarin receptor altípusok szelektivitást mutatnak a kötés profiljukban az alloszterikus szerekkel szemben, és ezért lehetséges lehet a muszkarin válaszok szelektív felerősítése". Ebben a tekintetben a szerzők a CNS-ben és a test más részében található receptorok között mutatkozó különbségre utaltak.

Valójában mi most azt találtuk, hogy bizonyos vegyületek képesek az m1 receptornál hatni. Emellett bizonyos vegyületek képesek az m1 receptorokon az acetil-kolin szempontjából pozitív alloszterikus effektorként szelektíven hatni, azonban más receptorokon nem.

A találmány első tárgya olyan vegyületek rendelkezésre bocsátása, amelyek a fentebb leírt bármelyik muszkarin receptoron alloszterikus hatást fejtenek ki.

A találmány második tárgya olyan vegyületek képezi, amelyek oly módon hatnak a muszkarin receptorokra, hogy segítik a fentebb leírt bármely állapot vagy bármely, a muszkarin receptorokkal valamilyen formában kapcsolatban levő állapot megelőzését és/vagy kezelését.

Így a jelen találmány első megvilágításban emlős egyedekben m1 receptor válaszok *in vivo* szabályzási eljárására vonatkozik, amelyre jellemző, hogy a fenti egyednek a szelektív alloszterikus effektor hatásos mennyiségét adagoljuk

a receptor regulálására. Egyik előnyös megvalósítási mód szerint az alloszterikus effektor pozitív együttműködést mutat az acetil-kolinnal az említett receptoron.

A jelen találmány szerinti vegyületek egyik csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik és észtereik képezik, amelyekben

Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely ketocsoporttal vagy legalább egy, a későbbiekben meghatározott α helyettesítővel helyettesített, 1-6 szénatomos halogén-alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport, ebben

T¹ jelentése karboxilcsoport, tiokarboxilcsoport, ditiokarboxilcsoport, védett karboxilcsoport, védett tiokarboxilcsoport, védett ditiokarboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport,

B¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsoport,
amely helyettesítetlen vagy legalább

egy, a későbbiekben meghatározott α

helyettesítővel helyettesített, és

p értéke 0 vagy 1;

R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkilcsoport, oxazolilcsoport, helyettesített oxazolilcsoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $-(A)_p-B^2-T^2$ általános képletű csoport, amelyben A jelentése oxigénatom vagy kénatom, T^2 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, B^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy az aminocsoportok, védett aminocsoportok, hidroxilcsoportok, védett hidroxilcsoportok, oxazolilcsoportok és helyettesített oxazolilcsoportok közül választott egy vagy több helyettesítővel helyettesített, és p értéke a fenti; és

R^1 és R^2 másikának a jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport vagy helyettesített aralkilcsoport;

vagy

R^1 és R^2 együtt (Ia) általános képletű csoportot jelent

[a képletben

R^4 és R^4 , azonos vagy különböző, és jelentése
hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-
csoport;

R^5 és R^5 , azonos vagy különböző, és jelentése
hidrogénatom vagy egy $-(O)_p-(CH_2)_n-T^3$
általános képletű csoport, amelyben
 T^3 jelentése karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport,
védett szulfonamidcsoport vagy tetra-
zolilcsoport, és
 n értéke 0, 1 vagy 2, és
 p értéke a fenti;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett
szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^3-T^4$ általá-
nos képletű csoport, amelyben

T^4 jelentése karboxilcsoport, védett karboxil-
csoport, szulfonamidcsoport, védett szulfon-
amidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

B^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsopott,
amely helyettesítetlen vagy legalább egy α
helyettesítővel helyettesített, és

p értéke a fenti;

R^8 jelentése hidrogénatom; vagy amikor R^9 jelentése
1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, R^7 és R^8

együtt laktoncsoportot jelent;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos
alkil-tio-csoport; vagy

R^8 és R^9 együtt oxocsoportot jelent];

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ib) általános képletű csoportot jelent
[a képletben

R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} azonos vagy különböző, és
jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxil-
-alkil-csoport, 1-6 szénatomos alkil-
-tio-csoport, hidroxilcsoport, karboxil-
csoport, védett karboxilcsoport, szulfon-
amidcsoport, védett szulfonamidcsoport
vagy egy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű
csoport, ebben

T^5 jelentése karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport,
védett szulfonamidcsoport vagy tetra-
zolilcsoport,

B^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-
csoport, amely helyettesítetlen vagy
legalább egy a helyettesítővel
helyettesített, és

p értéke a fenti];

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ic) általános képletű csoportot jelent

[a képletben

R^{14} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport, ebben

T^5 , B^4 és p jelentése a fenti;

R^{15} és R^{16} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy arilcsoport;

X jelentése metilén-csoport, $>NH$ csoport, vagy $>N$ -csoport, és

W jelentése metilén-csoport, kénatom vagy egy $>S-(O)_q$ általános képletű csoport, ahol q értéke 0, 1 vagy 2, előnyösen 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy W és X legalább egyikének a jelentése metilén-csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport; és az α helyettesítők hidroxilcsoportok, arilcsoportok, aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok.

Egy előnyös fogantatósítási módnak megfelelően olyan (I') általános képletű vegyületeket, gyógyászati lag elfogadható sóikat és észtereiket bocsátjuk rendelkezésre, amelyekben

Z jelentése metilén-csoport, metincsoport, $>NH$ vagy $>N$ -csoport, és

W jelentése metilénecsport, metincsport, kénatom vagy egy $>S(O)_v$ általános képletű csoport, ahol v értéke 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy Z nem jelent $>NH$ csoportot, amikor W jelentése $>S-(O)_v$ általános képletű csoport; mindegyik ... jelentése egyszeres vegyértékkötés vagy kettős vegyértékkötés, azzal a feltétellel, hogy amikor W jelentése kénatom vagy egy $>S-(O)_v$ általános képletű csoport, akkor a ... kötés W és Z között egyszeres vegyértékkötést jelent;

Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 leglább egyikének jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $-(A)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport, ebben

A jelentése oxigénatom vagy kénatom,

T^1 jelentése karboxilcsoport, tiokarboxilcsoport, ditiokarboxilcsoport, védett karboxilcsoport, védett tiokarboxilcsoport, védett ditiokarboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport,

B^1 jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-4 szénatomos alkilénecsport vagy olyan 1-4 szénatomos alkilénecsport, amely legalább egy, a későbbiekben meghatározott α helyettesítővel helyettesített, és

p értéke 0 vagy 1;

az Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 csoport bármelyik tagja, amelyet az előzőekben nem határoztunk meg, azonos vagy

különböző, és jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoporth, hidroxilcsoporth, tiolcsoporth, aminocsoporth, 1-6 szénatomos alkilcsoporth, olyan 1-6 szénatomos alkilcsoporth, amely ketocsoporttal vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ helyettesítővel helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxicsoporth, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, arilcsoporth, aralkil-oxi-csoport, aralkil-tio-csoport, és Y^1 és Y^2 együtt laktoncsoporthot vagy ketocsoportot jelenthet;

R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoporth, 1-6 szénatomos alkanoilcsoporth, arilcsoporth, 7-15 szénatomos aril-karbonil-csoport, aralkilcsoporth, karboxilcsoporth, védett karboxilcsoporth, szulfonamidcsoporth, védett szulfonamidcsoporth, vagy egy $-(O)_q-B^2T^2$ általános képletű csoporth, ebben

T^2 jelentése karboxilcsoporth, védett karboxilcsoporth, szulfonamidcsoporth, védett szulfonamidcsoporth vagy tetrazolilcsoporth,

B^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilénscoporth vagy 1-6 szénatomos alkilénscoporth, amely egy vagy több, az aminocsoporthok, védett aminocsoporthok, hidroxilcsoporthok és védett hidroxilcsoporthok közül választott helyettesítővel helyettesített, és

q értéke 0 vagy 1;

R^1 és R^2 másikának jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ib') általános képletű csoportot jelent [a képletben

R^{10} , R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott helyettesítővel helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport;

a fenti arilcsoportok 6-14 szénatomos karbociklusos aromás csoportok, amelyek helyettesíthetetlenek vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott β helyettesítővel helyettesítettek lehetnek;

az aralkilcsoportok alkilrésze 1-3 szénatomos, az arilrész jelentése a fenti;

α helyettesítők

hidroxilcsoportok, 1-6 szénatomos alkilcsoportok, 1-6

szénatomos alkoxicsoportok, 1-6 szénatomos alkil-tio-
-csoportok, a fentebb meghatározott arilcsoportok és a
fentebb meghatározott aralkilcsoportok;

β helyettesítők

halogénatomok, nitrocsoportok, hidroxilcsoportok, aminocsoportok, védett aminocsoportok, 1-6 szénatomos alkilcsoportok, 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, karboxilcsoportok, karboxamidcsoportok és aralkoxicssoportok, amelyekben az aralkilrész jelentése a fenti;

γ helyettesítők

hidroxilcsoportok, halogénatomok és a fentebb meghatározott arilcsoportok.

A jelen tanulmány további céljai, tárgyai, vonatkozásai és kiviteli módjai a leírás előrehaladásával válnak világossá.

Előnyösnek tartjuk, amikor W jelentése metincsoport, metilénsoport vagy kénatom, előnyösen metilénsoport.

A találmány szerinti vegyületekben előnyösnek tekintjük, ha a ... kötések előnyösen kettős vegyértékkötések.

Előnyösen Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 legalább egyikének jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy előnyösen egy $-(A)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport.

A előnyösen oxigénatomot jelent, ahol jelen van.

T² jelentése előnyösen karboxilcsoport, tiokarboxilcsoport, ditiokarboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport, előnyösen

karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport.

B^1 jelentése előnyösen 1-4 szénatomos alkiléncsoport vagy olyan 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amely legalább egy alkilcsoporttal helyettesített, bár az 1-2 szénatomos alkiléncsoportokat részesítjük előnyben.

Előnyösnek tartjuk, ha p értéke 0.

Ahol az Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 bármelyik tagját nem határoztuk meg, előnyben részesítjük, ha azok azonosak vagy különbözőek, és mindegyikük jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonyl-csoport, aralkil-oxi-csoport, aralkil-tio-csoport, Y^1 Y^2 -vel együtt adott esetben ketocsoportot jelent. Különösen előnyösen az Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 csoport további tagjai azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport.

R^1 és R^2 egyikének a jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

R^1 és R^2 másikának a jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Különösen előnyben részesítjük, amikor R^1 és R^2 együtt (Ia) általános képletű csoportot jelent. Azt is előnyösnek tartjuk, amikor R^{10} , R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, és

jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport.

R^3 jelentése előnyösen aralkilcsoport, különösen benzil- vagy fenetilcsoport vagy olyan benzil- vagy fenetilcsoport, amely legalább egy, a halogénatomok és nitrocsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített. Különösen előnyösnek tekintjük, amikor R^3 helyettesítetlen benzilcsoportot jelent.

A jelen találmány szerinti vegyületekben előnyben részesítjük, ha az arilcsoportokat 6-10 szénatomos karbociklusos aromás csoportok és olyan 6-10 szénatomos karbociklusos aromás csoportok közül választjuk, amelyek legalább egy fentebb meghatározott β helyettesítővel helyettesítettek.

A jelen találmány szerinti vegyületekben előnyösnek tartjuk, ha bármelyik aralkilcsoport helyettesítetlen vagy legalább egy, a halogénatomok és nitrocsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített.

Előnyösek azok az (I') általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik, amelyekben

W jelentése $-S-$, $-C_{...}$ vagy egy $>S(O)_v$ általános képletű csoport, ahol v értéke 1 vagy 2;

Z jelentése $C_{...}$, $>N-$ vagy $=N-$;

a pontozott vonalak önmagukban arra utalnak, hogy a kötés,

amellyel szomszédosak, egyszeres vagy kettős

vegyértékkötés;

Y^1 jelentése hidrogénatom, tiolcsoport, hidroxilcsoport, cianocsoport, acetyl csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-2 szénatomos perhalogén-alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, olyan alkilcsoport, amely 1 vagy 2, az alábbiakban meghatározott g helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, aralkilcsoport vagy olyan aralkilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített;

Y^2 és Y^3 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, karboxilcsoport, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, olyan alkoxycsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott g helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, cianocsoport, karbamoilcsoport, $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ általános képletű csoport, amelyben R^{30} és R^{31} jelentése az alábbiakban meghatározott, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, olyan alkil-tio-csoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, vagy alkilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott h helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített;

Y^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6

szénatomos alkoxicsoport, aril-oxi-csoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, metil-szulfonil-csoport, metil-szulfinil-csoport vagy aril-tio-csoport;

R^3 jelentése (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, hidrogénatom, metil-szulfonil-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzoilcsoport, olyan benzoilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, arilcsoport, olyan arilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott h helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, aralkilcsoport, ahol az alkilrész 1-6 szénatomos és az arilrész egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített;

R^2 és R^1 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^2 és R^1 együtt egy fenilcsoportot alkot, amely az R^2 és R^1 kapcsolódásánál kondenzált, ez a fenilcsoport adott esetben egy vagy több, az alábbiakban meghatározott f helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesített, a gyűrűszénatomok egyikét adott esetben nitrogénatom helyettesíti;

az arilcsoportok és az aralkilcsoportok arilrészei 6-14

szénatomos karbociklusos aromás csoportok,
amelyek helyettesíthetetlenek vagy legalább
egy, az alábbiakban meghatározott f helyet-
tesítők közül választott helyettesítővel
helyettesítettek;

f helyettesítők

aril-oxi-csoportok, nitrocsoportok, halogénatomok, kar-
bamoilcsoportok, hidroxilcsoportok, 1-6 szénatomos
alkoxicssoportok, tetrazolilcsoportok, karboxilcsoportok
és arilcsoportok;

g helyettesítők

arilcsoportok, karboxilcsoportok, cianocsoportok, hid-
roxilcsoportok, halogénatomok, tiolcsoportok, aminocso-
portok és mono- vagy dialkil-amino-csoportok, ahol az
alkilcsoportok 1-6 szénatomosak, $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ általános
képletű csoportok, amelyekben R^{30} és R^{31} jelentése 1-6
szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt,
amelyhez kapcsolódnak gyűrűs vagy heterogyűrűs csopor-
tot alkotnak, vagy $\text{CSNR}^{30}\text{R}^{31}$ általános képletű csoport,
amelyben R^{30} és R^{31} jelentése a fenti;

h helyettesítők

tetrazolilcsoportok, karboxilcsoportok, fenilcsoportok,
olyan fenilcsoportok, amelyek egy vagy több, a fentebb
meghatározott f helyettesítők közül választott helyet-
tesítővel helyettesítettek, karbamoilcsoportok, szul-
fonamidcsoportok, védett szulfonamidcsoportok, karbo-
nil-szulfonamid-csoportok, hidroxilcsoportok, 1-6 szén-

atomos alkoxicsoportok, tiolcsoportok, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoportok, arilcsoportok, heterociklusos csoportok, karbonilcsoportok, tiokarbonilcsoportok, $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ általános képletű csoportok, amelyekben R^{30} és R^{31} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, ciklusos vagy heterociklusos csoportot képeznek, vagy $\text{CSNR}^{30}\text{R}^{31}$ általános képletű csoport, amelyben R^{30} és R^{31} jelentése a fenti;

azzal a megkötéssel, hogy Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 és R^3 nem mindegyikének jelentése hidrogénatom, és, amikor a pontozott vonal egyszeres vegyértékkötést jelent, akkor Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 bármelyike ketocsoportot is jelenthet és/vagy Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 bármelyike két Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 csoportot is jelenthet.

A fenti képletben, érthetően, az Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 helyettesítők bizonyos helyzetekben kapcsolódnak, amelyek előnyös helyzetek.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy másik csoportját a (II) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik alkotják, a képletben

Y^3 , jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, hidroxilcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkilcsoport, vagy, amikor R^1 , és R^2 , jelentése egyaránt hidrogénatom, -B-T álta-

lános képletű csoport, ahol T jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és B jelentése 1-4 szénatomos alkilencsoport, amely adott esetben fenil- vagy benzilcsoporttal helyettesített, a fenil- vagy benzilcsoport pedig adott esetben egy vagy több, a halogénatomok, nitrocsoportok, hidroxilcsoportok, aminocsoportok és metilcsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített;

R¹, jelentése hidrogénatom vagy -B'-T' általános képletű csoport, amelyben

T' jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

B' jelentése 1-4 szénatomos alkilencsoport, amely adott esetben aminocsoporttal helyettesített;

R², jelentése hidrogénatom; vagy

R¹, és R², együtt (Ia) általános képletű csoportot jelent

[a képletben

R⁴ és R⁴, azonos vagy különböző és jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R⁵ és R⁵, azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy -(CH₂)_n-T'' általános képletű csoport, amelyben

T'' jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

n értéke 0, 1 vagy 2;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_m-T''$,

általános képletű csoport, amelyben

T'' jelentése karboxilcsoport, szulfonamid-
csoport, védett szulfonamidcsoport vagy
tetrazolilcsoport, és

m értéke 0, 1 vagy 2;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy R^6 -tal együtt
laktoncsoport;

R^9 jelentése hidrogénatom, ketocsoport vagy
metil-tio-csoport];

vagy

R^1 , és R^2 , jelentése együtt egy (Ib'') általános képletű
csoport [amelyben

R^{10} , jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos
alkilcsoport;

R^{11} , jelentése hidrogénatom vagy egy $-(CH_2)_n-T'''$
általános képletű csoport, amelyben

T''' jelentése karboxilcsoport, szulfonamid-
csoport, védett szulfonamidcsoport vagy
tetrazolilcsoport, és

n jelentése a fenti;

R^{12} , jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport,
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett
szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B''-T''''$,
általános képletű csoport, amelyben

T'''' jelentése karboxilcsoport, szulfonamid-

csoport, védett szulfonamidcsoport vagy
tetrazolilcsoport,

p értéke 0 vagy 1, és

B" jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport,
amely adott esetben hidroxilcsoporttal,
fenilcsoporttal vagy benzilcsoporttal
helyettesített, a fenilcsoport vagy
benzilcsoport pedig adott esetben egy
vagy több, a halogénatomok, nitrocsoportok,
hidroxilcsoportok, aminocsoportok
és metilcsoportok közül választott
helyettesítővel helyettesített;

R¹³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkilcsoport vagy metil-tio-csoport]; és

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
amely ketocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal helyettesít-
tett, a fenilcsoport viszont adott esetben egy vagy több,
a halogénatomok, nitrocsoportok, hidroxilcsoportok, ami-
nocsoportok és metilcsoportok közül választott helyette-
sítővel helyettesített.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy másik cso-
portját azok a (II) általános képletű vegyületek, gyógyásza-
tilag elfogadható sóik és észterek alkotják, amelyekben

R¹, és R², egyikének jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített aril-
csoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkil-
csoport, oxazolilcsoport, helyettesített oxazo-

lilcsoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott β helyettesítővel helyettesített, $-(A)_p-B^5-COOH$ általános képletű csoport, amelyben A jelentése oxigénatom vagy kénatom, p értéke 0 vagy 1, B^5 jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az aminocsoportok, védett aminocsoportok, hidroxilcsoportok, védett hidroxilcsoportok, oxazolilcsoportok és helyettesített oxazolilcsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített; és az R^1 , és R^2 , másikának a jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport vagy helyettesített aralkilcsoport; vagy R^1 , és R^2 , együtt egy (Id), (Ie) vagy (Ic) általános képletű csoportot jelent, a képletekben R^{14} és R^{10} , azonos vagy különböző, és jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy $-(O)_p-B^6-T^6$ általános képletű csoport, amelyben B^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen

vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ helyettesítővel helyettesített,

T^6 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

p értéke a fenti;

R^{15} és R^{12} , azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport vagy arilcsoport,

X jelentése metilén-csoport, $>NH$ vagy $>N-$ csoport;

W jelentése metilén-csoport, kénatom vagy $>S-(O)_q$ általános képletű csoport, amelyben

q jelentése a fenti;

azzal a megkötéssel, hogy W és X legalább egyikének a jelentése metilén-csoport;

R^{11} , jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^6 jelentése hidroxilcsoport;

R^7 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy $-B^7-T^7$ általános képletű csoport, ebben

B^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport,

amely helyettesítetlen vagy legalább egy,
az alábbiakban meghatározott γ helyette-
sítővel helyettesített, és

T^7 jelentése karboxilcsoport, védett kar-
boxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett
szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos
alkil-tio-csoport; vagy

R^7 és R^8 együtt laktoncsoportot jelent, amikor R^9
jelentése 1-6 szénatomos alkil-tio-cso-
port; vagy

R^9 és R^8 együtt oxocsoportot jelent;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport;

Y^3 , jelentése hidrogénatom, halogénatom, karboxilcsoport,
védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szul-
fonamidcsoport vagy egy $-B^8-T^8$ általános képletű
port, ebben

B^8 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely
helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban
meghatározott γ helyettesítővel helyettesített, és

T^8 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport,
szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy
tetrazolilcsoport;

a β helyettesítőket az 1-6 szénatomos alkilcsoportok,

aralkilcsoportok, helyettesített aral-
kilcsoportok, karboxilcsoportok, nitro-
csoportok, halogénatomok és cianocso-

portok közül választjuk;

a γ helyettesítőket hidroxilcsoportok, aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok közül választjuk.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy másik csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben

R^1 , jelentése hidrogénatom;

R^2 , jelentése hidrogénatom; vagy

R^1 , és R^2 , együtt egy (If) képletű csoportot jelent;

R^3 jelentése hidrogénatom, aralkilcsoport, olyan aralkilcsoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott ϵ helyettesítővel helyettesített vagy aromás acilcsoport;

Y^1 jelentése hidrogénatom, tiolcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy -E-COOH általános képletű csoport;

Y^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy -E-COOH vagy -E-Tet általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése tetrazolilcsoport;

Y^3 jelentése 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport, -E-COOH vagy -E-Tet általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése a fenti;

Y^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport vagy halogénatom; és
 E jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott helyettesítővel helyettesített, 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ helyettesítővel helyettesített;

azzal a megkötéssel, hogy

- (1) amikor R^1 , és R^2 , egyaránt hidrogénatomot jelent, Y^1 , Y^2 és Y^3 legalább egyikének a jelentése $-E-COOH$ általános képletű csoport és R^3 jelentése nem hidrogénatom;
- (2) amikor R^1 , és R^2 , együtt (If) képletű csoportot jelent, Y^3 jelentése karboxilcsoport, és R^3 jelentése hidrogénatom, Y^1 , Y^2 és Y^4 nem mindegyike jelent hidrogénatomot;
- (3) amikor R^1 , és R^2 , együtt (If) képletű csoportot jelent, Y^3 jelentése karboxilcsoport, Y^2 jelentése hidrogénatom és Y^1 és Y^4 egyikének jelentése karboxilcsoport, R^3 jelentése nem hidrogénatom;
- (4) amikor R^1 , és R^2 , együtt (If) képletű csoportot jelent, Y^3 jelentése karboxilcsoport, és Y^1 , Y^2 és Y^4 legalább egyikének jelentése alkilcsoport, R^3 jelentése nem hidrogénatom;
- (5) amikor R^1 , és R^2 , együtt (If) képletű csoportot jelent, Y^3 jelentése karboxilcsoport, és Y^4 jelentése halogénatom, Y^1 és Y^2 mindegyike nem jelent hidrogénatomot;

a γ helyettesítőket 1-6 szénatomos alkilcsoportok, aralkil-

csoportok és legalább egy, az alábbiak-
 ban meghatározott ϵ helyettesítővel
 helyettesített aralkilcsoportok közül
 választjuk;

az ϵ helyettesítőket halogénatomok és nitrocsoportok közül
 választjuk.

A jelen találmány szerinti vegyületek legelőnyösebb
 csoportját a (III) általános képletű vegyületek alkotják, a
 képletben

a szaggatott kör arra utal, hogy a gyűrű, amelyben jelen
 van, teljesen telítetlen;

R^{20} jelentése benzilcsoport, amely adott esetben egy vagy
 több, a halogénatomok, aminocsoportok, nitrocsoportok és
 hidroxilcsoportok közül választott helyettesítővel
 helyettesített;

R^{21} jelentése $-Q-Alk-COOH$ általános képletű csoport, ebben
 Q jelentése oxigénatom vagy közvetlen vegyértékkötés, és
 Alk jelentése kevés szénatomos alkilénecsoprt, amely
 adott esetben benzilcsoporttal helyettesített, amely
 benzilcsoport viszont adott esetben egy vagy több, a
 halogénatomok, aminocsoportok, nitrocsoportok és
 hidroxilcsoportok közül választott helyettesítővel
 helyettesített;

R^{22} jelentése hidrogénatom;

R^{23} jelentése hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkil-
 csoport; és

r értéke 0 vagy 1;

vagy

a szaggyalított kör arra utal, hogy a magot alkotó három gyűrű-
ből álló szerkezet 1,2,3,4-tetrahidro-
karbazol;

R^{20} , R^{21} és R^{23} jelentése egyaránt hidrogénatom; és
 R^{22} jelentése kevés szénatomos alkilcsoport,
 amely karboxilcsoporttal helyettesített; és
 r értéke 1.

Azon (III) általános képletű vegyületek közül, amelyekben a szaggatott kör arra utal, hogy a magot alkotó három gyűrűből álló szerkezet 1,2,3,4-tetrahidrokarbazol, a jelen találmány szerinti terápiás indikációra történő felhasználás szempontjából előnyben részesítjük azokat a vegyületeket is, amelyekben r értéke 0.

Azokban a (III) általános képletű vegyületekben, amelyekben R^{20} jelentése helyettesített benzilcsoport, vagy az Alk helyettesített benzilcsoporttal helyettesített, a benzilcsoport előnyös helyettesítői a halogénatomok, különösen előnyösen a klóratomok, fluoratomok és a brómatomok, vagy a nitrocsoportok, a helyettesítők előnyös száma pedig 0 vagy 1.

A (III) általános képletű vegyületekben Alk jelentése előnyösen metilén-, etilén- vagy propilénsoport, különösen előnyösen etilénsoport, és Z jelentése előnyösen szén-szén egyszeres vegyértékkötés.

A (III) általános képletű vegyületekben R^{23} jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, előnyösen hidro-

génatom.

A jelen találmány a fenti vegyületcsoportokat demencia kezelésére való alkalmazásra is rendelkezésre bocsátja.

A jelen találmány a fenti vegyületcsoportokat Alzheimer-kór és delírium kezelésére és a központi idegrendszer szedálására is rendelkezésre bocsátja.

A jelen találmány továbbá a fenti vegyületcsoportokat Alzheimer-kór kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására történő alkalmazásra is rendelkezésre bocsátja.

A találmány azokra a vegyületekre is kiterjed, amelyek a fentebb leírtak közül újak.

A jelen találmány szerinti vegyületekben, ahol az Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y , R^3 , R^{12} , B , B'' , az ϵ helyettesítő vagy a β helyettesítő halogénatomot jelent, a halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet, és előnyösen fluor- vagy klóratom.

Ahol az Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , a β helyettesítő vagy a γ helyettesítő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, ez az alkilcsoport egyenes vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos csoport lehet, ilyen például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, 2-metil-butil-, 1-etil-propil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 2-etil-butil-, hexil- és az

izohexilcsoport. Ezek közül az 1-4 szénatomos alkilcsoportokat, előnyösen a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- és izobutilcsoportokat, és legelőnyösebben a metilcsoportot részesítjük előnyben.

Ahol az Y^1 , Y^2 , X^3 , Y^4 , Y , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} vagy R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, ez egyenes vagy elágazólánccú 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos csoport lehet, ezekre példaként a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, izobutil-tio-, szek-butil-tio-, terc-butil-tio-, pentil-tio-, izopentil-tio-, neopentil-tio-, 2-metil-butil-tio-, 1-etil-propil-tio-, 4-metil-pentil-tio-, 3-metil-pentil-tio-, 2-metil-pentil-tio-, 1-metil-pentil-tio-, 3,3-dimetil-butil-tio-, 2,2-dimetil-butil-tio-, 1,1-dimetil-butil-tio-, 1,2-dimetil-butil-tio-, 1,3-dimetil-butil-tio-, 2,3-dimetil-butil-tio-, 2-etil-butil-tio-, hexil-tio- és izohexil-tio-csoportokat említjük. Ezek közül előnyben részesítjük az 1-4 szénatomos alkil-tio-csoportokat, előnyösen a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio- és az izobutil-tio-csoportot, és legelőnyösebben a metil-tio-csoportot.

Ahol Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , T , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , R^1 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} jelentése védett karboxilcsoport, az alkalmazott karboxil-védőcsoport természetére vonatkozóan nincs különösebb megkötés, és bármilyen, a szakterületen ismert karboxil-védőcsoport használható ebben a reakcióban. Nem-korlátozó példaként az alábbiakat említjük:

1-25 szénatomos alkilcsoportok, előnyösebben 1-6 széna-

tomos alkilcsoportok, így a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, 2-metil-butil-, 1-etil-propil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 2-etil-butil-, hexil-, izohexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, dodecil-, tridecil-, pentadecil-, oktadecil-, nonadecil-, ikozil-, henikozil-, dokozil-, trikozil-, tetrakozil- és pentakozilcsoport, de legelőnyösebb a metil-, etil- és terc-butil-csoport;

3-7 szénatomos cikloalkilcsoportok, például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és a cikloheptilcsoport;

aralkilcsoportok, amelyekben az alkilrész 1-3 szénatomos, és az arilrész 6-14 szénatomos karbociklusos aromás csoport, amely helyettesítetlen vagy helyettesített, és ha helyettesített, legalább egy, a fentebb meghatározott és példával szemléltetett β helyettesítővel helyettesített, noha a helyettesítetlen csoportok előnyösek; ilyen aralkilcsoport például a benzil-, fenetil-, 1-fenil-etil-, 3-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 1-naftil-metil-, 2-naftil-metil-, 2-(1-naftil)-etil-, 2-(2-naftil)-etil-, benzhidril- (azaz difenil-metil-), trifenil-metil-, bisz(o-nitro-fenil)-metil-, 9-antril-metil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, 4-bróm-benzil-, 2-nitro-benzil-, 4-nitro-benzil-, 3-nitro-benzil-, 4-metoxi-benzil- és a piperonilcsoport;

2-6 szénatomos alkenilcsoportok, például a vinil-, allil-, 2-metil-allil-, 1-propenil-, izopropenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 1-pentenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 4-pentenil-, 1-hexenil-, 2-hexenil-, 3-hexenil-, 4-hexenil- és az 5-hexenil-csoport, amelyek közül a vinil-, allil-, 2-metil-allil-, 1-propenil-, izopropenil- és butenilcsoportok előnyösek, az allil- és a 2-metil-allil-csoport a legelőnyösebb;

1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoportok, amelyekben az alkilrész az alkilcsoportokkal kapcsolatban fentebb meghatározott és példákkal szemléltetett csoport, és a halogénatom klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, így a 2,2,2-triklór-etil-, 2-halogén-etil- (például 2-klór-etil-, 2-fluor-etil-, 2-bróm-etil- vagy 2-jód-etil-), 2,2-dibróm-etil- és a 2,2,2-tribróm-etil-csoport;

helyettesített szilil-alkil-csoportok, amelyekben az alkilrész a fentebb meghatározott és példákkal szemléltetett, és a szililcsoport legfeljebb 3 helyettesítőt tartalmaz, amelyeket az 1-6 szénatomos alkilcsoportok és fenilcsoportok közül választunk, a fenilcsoportok helyettesíthetnek vagy legalább egy, a fentebb meghatározott és példákkal szemléltetett β helyettesítők közül választott helyettesítővel helyettesítettek, ilyen például a 2-(trimetil-szilil)-etil-csoport;

fenilcsoportok, amelyekben a fenilcsoport, helyettesíthetetlen vagy előnyösen legalább egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy acil-amino-csoporttal helyettesített, ilyen

a fenil-, tolil- és a benzamido-fenil-csoport;

fenacilcsoportok, amelyek helyettesíthetetlenek vagy legalább egy, a fentebb meghatározott és példákkal szemléltetett β helyettesítővel helyettesítettek, ilyen például maga a fenacilcsoport vagy a p-bróm-fenacil-csoport;

gyűrűs és nemgyűrűs terpenilcsoportok, például a geranil-, neril-, linalil-, fitil-, mentil- (különösen a m- és p-mentil-), tujil-, karil-, pinanil-, bornil-, norkaril-, norpinanil-, norbornil-, mentenil-, kamfenil- és a norbornenilcsoport;

alkoxi-metil-csoportok, amelyekben az alkoxirész 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos, és önmaga is helyettesített lehet egyetlen helyettesíthetetlen alkoxicssoporttal, ilyen a metoxi-metil-, etoxi-metil-, propoxi-metil-, izopropoxi-metil-, butoxi-metil- és metoxi-etoxi-metil-csoport;

alifás acil-oxi-alkil-csoportok, amelyekben az acilcsoport előnyösen alkanoilcsoport, és előnyösebben 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, amelyben az alkilrész 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos, ilyen az acetoxi-metil-, propionil-oxi-metil-, butiril-oxi-metil-, izobutiril-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil-, 1-(pivaloil-oxi)-etil-, 1-acetoxi-etil-, 1-izobutiril-oxi-etil-, 1-(pivaloil-oxi)-propil-, 2-metil-1-(pivaloil-oxi)-propil-, 2-pivaloil-oxi-propil-, 1-izobutiril-oxi-etil-, 1-(izobutiril-oxi)-propil-, 1-acetoxi-propil-, 1-acetoxi-2-metil-propil-, 1-(propionil-oxi)-etil-, 1-(propionil-oxi)-propil-, 2-acetoxi-propil- és az 1-(butiril-oxi)-etil-csoport;

cikloalkilcsoporttal helyettesített alifás acil-oxi-alkil-csoportok, amelyekben az acilcsoport előnyösen alkanoil-csoport, és előnyösebben 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, a cikloalkil helyettesítő 3-7 szénatomos, és az alkilrész 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos, ilyen a (ciklohexil-acetoxi)-metil-, 1-(ciklohexil-acetoxi)-etil-, 1-(ciklohexil-acetoxi)-propil-, 2-metil-1-(ciklohexil-acetoxi)-propil-, (ciklopentil-acetoxi)-metil-, 1-(ciklopentil-acetoxi)-etil-, 1-(ciklopentil-acetoxi)-propil- és a 2-metil-1-(ciklopentil-acetoxi)-propil-csoport;

alkoxi-karbonil-oxi-alkil-csoportok, különösen az 1-(alkoxi-karbonil-oxi)-etil-csoportok, amelyekben az alkoxi-rész 1-10 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos, előnyösebben 1-4 szénatomos, és az alkilrész 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos, ilyen az 1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(propoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(izopropoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(butoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(izobutoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(szek-butoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(terc-butoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(1-etil-propoxi-karbonil-oxi)-etil- és az 1-(1,1-dipropil-butoxi-karbonil-oxi)-etil-csoport, és más alkoxi-karbonil-alkil-csoportok, amelyekben mind az alkoxi, mind az alkil-csoport 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos, ilyen a 2-metil-1-(izopropoxi-karbonil-oxi)-propil-, 2-(izopropoxi-karbonil-oxi)-propil-, izopropoxi-karbonil-oxi-metil-, terc-butoxi-karbonil-oxi-metil-, metoxi-karbonil-oxi-metil- és az etoxi-karbonil-oxi-metil-csoport;

cikloalkil-karbonil-oxi-alkil- és cikloalkil-oxi-karbonil-oxi-alkil-csoportok, amelyekben a cikloalkilcsoport 3-10 szénatomos, előnyösen 3-7 szénatomos, mono- vagy policiklusos, és adott esetben legalább egy (és előnyösen csak egy) 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, (például a fentebb példaként felsorolt alkilcsoportok közül választott alkilcsoporttal) helyettesített, és az alkilrész 1-6 szénatomos, előnyösebben 1-4 szénatomos (például a fentebb példaként felsorolt alkilcsoportok közül választott alkilcsoport), és legelőnyösebben metil-, etil- vagy propilcsoport, például 1-metil-ciklohexil-karbonil-oxi-metil-, 1-metil-ciklohexil-oxi-karbonil-oxi-metil-, ciklopentil-oxi-karbonil-oxi-metil-, ciklopentil-karbonil-oxi-metil-, 1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklohexil-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklopentil-oxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklopentil-karbonil-oxi)-etil-, 1-(cikloheptil-oxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(cikloheptil-karbonil-oxi)-etil-, 1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi-metil-, 1-metil-ciklopentil-oxi-karbonil-oxi-metil-, 2-metil-1-(1-metil-ciklohexil-karbonil-oxi)-propil-, 1-(1-metil-ciklohexil-karbonil-oxi)-propil-, 2-(1-metil-ciklohexil-karbonil-oxi)-propil-, 1-(ciklohexil-karbonil-oxi)-propil-, 2-(ciklohexil-karbonil-oxi)-propil-, 2-metil-1-(1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi)-propil-, 1-(1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi)-propil-, 2-(1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi)-propil-, 1-(ciklopentil-karbonil-oxi)-propil-, 2-(ciklopentil-karbonil-oxi)-propil-, 1-(1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi)-etil-, 1-(1-metil-ciklopentil-karbonil-oxi)-

-propil-, adamantil-oxi-karbonil-oxi-metil-, adamantil-karbonil-oxi-metil-, 1-(adamantil-oxi-karbonil-oxi)-etil- és az 1-(adamantil-karbonil-oxi)-etil-csoport;

cikloalkil-alkoxi-karbonil-oxi-alkil-csoport, amelyben az alkoxicsoport egyetlen cikloalkilcsoporttal helyettesített, a cikloalkil helyettesítő 3-10 szénatomos, előnyösen 3-7 szénatomos, és mono- vagy policiklusos, ilyen például a ciklopropil-metoxi-karbonil-metil-, ciklobutil-metoxi-karbonil-oxi-metil-, ciklopentil-metoxi-karbonil-oxi-metil-, ciklohexil-metoxi-karbonil-oxi-metil-, 1-(ciklopropil-metoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklobutil-metoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklopentil-metoxi-karbonil-oxi)-etil- és az 1-(ciklohexil-metoxi-karbonil-oxi)-etil-csoport;

terpenil-karbonil-oxi-alkil- és terpenil-oxi-karbonil-oxi-alkil-csoportok, amelyekben a terpenilcsoport a fentebb példákkal szemléltetett csoport, és előnyösen gyűrűs terpenilcsoport, például 1-(mentil-oxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(mentil-karbonil-oxi)-etil-, mentil-oxi-karbonil-oxi-metil-, mentil-karbonil-oxi-metil-, 1-(3-pinanil-oxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(3-pinanil-karbonil-oxi)-etil-, 3-pinanil-oxi-karbonil-oxi-metil- és 3-pinanil-karbonil-oxi-metil-csoport;

5-alkil- vagy 5-fenil-csoport (amely legalább egy, a fentebb meghatározott és példával bemutatott β helyettesítővel helyettesített lehet), (2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-alkil-csoportok, amelyekben minden alkilcsoport (amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek) 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4

szénatomos, ilyen például az (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-metil-, (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-metil-, 5-izopropil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-metil-, [5-(terc-butyl)-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il]-metil- és az 1-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-etil-csoport; és

más csoportok, így ftalidil-, indanil- és a 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzodioxolén-4-il-csoport.

Ahol T, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T', T'', T''', T'''' vagy Tet jelentése tetrazolilcsoport, ez előnyösen tetrazol-5-il-csoport.

Ahol R¹, B² vagy B⁵ jelentése oxazolilcsoport, ez előnyösen egy oxazol-5-il-csoport, amely helyettesített vagy helyettesítetlen lehet. Amennyiben a helyettesítők a szénatomhoz kapcsolódnak, azokat az 1-6 szénatomos alkilcsoportok (amelyeket az előzőekben példaként felsoroltunk) és aralkilcsoportok és acilcsoportok (amelyeket az alábbiakban felsorolunk), valamint nitrocsoportok, halogénatomok és cianocsoportok közül választhatjuk.

Ahol B¹, B², B³, B⁴, B⁵, B⁶, B⁷, B⁸, B, B', B'' vagy E jelentése alkilén-csoport, ez egyenes vagy elágazóláncú 1-3 vagy 1-4 szénatomos alkilén-csoport lehet. Ilyen csoportokra példaként a metilén-, etilén-, etilidén-, trimetilén-, propilén-, propilidén-, izopropilidén-, tetrametilén-, butilidén-, 1-metil-etilén-, 2-metil-etilén-, 1-metil-trimetilén-, 2-metil-trimetilén-, 3-metil-trimetilén-, pentametilén- és a hexametilén-csoportot említjük, amelyek közül a metilén- és az etilén-csoport előnyös.

Ahol E jelentése oxi-alkilén-csoport, ez egyenes- vagy elágazóláncú 1-3 vagy 1-4 szénatomos oxi-alkilén-csoport lehet, ilyen például többek között az oxi-metilén-, oxi-etilén-, oxi-trimetilén-, oxi-propilén-, oxi-tetrametilén-, 1-(metil-oxi)-etilén-, 2-(metil-oxi)-etilén-, 1-(metil-oxi)-trimetilén-, 2-(metil-oxi)-trimetilén- és a 3-(metil-oxi)-trimetilén-csoport, amelyek közül az oxi-metilén- és az oxi-etilén-csoport előnyös.

Ahol a B^2 vagy B^5 által képviselt alkiléncsoport védett aminocsoporttal helyettesített, vagy ahol R^3 és R^{13} jelentése amino-védőcsoport, az alkalmazott védőcsoport nem kritikus a jelen találmány szempontjából, és bármely, az ilyen típusú vegyületekben használt védőcsoport lehet. Megfelelő védőcsoportokra példaként az alábbiakat említjük:

acilcsoportok, így kevés szénatomos alifás karbonsavból származó acilcsoportok, előnyösen alkanoilcsoportok, és különösen 1-6 szénatomos alkanoilcsoportok; vagy aromás karbonsavak acilcsoportjai, előnyösen aril-karbonil-csoportok, amelyekben az arilrész az alábbiakban, R^1 , R^2 , R^{12} , R^{15} , Y vagy az a helyettesítővel kapcsolatban meghatározott és példával bemutatott, például: alifás kevés szénatomos acilcsoportok, így a formil, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril- és a pivaloilcsoport; és aromás acilcsoportok, így a benzoil-, 4-acetoxi-benzoil-, 4-metoxi-benzoil-, 3-metoxi-benzoil-, 2-metoxi-benzoil-, 4-metil-benzoil-, 3-fluor-benzoil-, 4-fluor-benzoil-, 3-klór-benzoil-, 4-klór-benzoil-, 3,4-diklór-benzoil-, 3,4-di-

fluor-benzoil-, 3,4-dimetoxi-benzoil-, 4-nitro-benzoil-, 4-amino-benzoil-, 4-acetamido-benzoil- és az 1-naftoil-csoport. Ezek közül az acetil-, a benzoil- és az izobutiril-csoportot részesítjük előnyben.

Az R^3 által képviselt aromás acilcsoport a jelen találmány egyik foganatosítási módjában a fentebb meghatározott és példával bemutatott is lehet.

Ahol R^1 , R^2 , R^{12} , R^{15} , Y vagy az a helyettesítő arilcsoport, az 6-14 szénatomos, előnyösebben 6-10 szénatomos, legelőnyösebben 6 vagy 10 szénatomos lehet, egy vagy több, előnyösen egy, kettő vagy három, és előnyösebben egy karbociklusos gyűrűből áll, és a helyettesítetlen csoportokra példaként a fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, indenil-, acenaf-tenil-, antril-, és fenantrilcsoportot említjük, előnyös a fenil- vagy naftil(1- vagy 2)-csoport, és még előnyösebb a fenilcsoport. Az ilyen csoportok helyettesítetlenek lehetnek vagy a gyűrűn legalább egy helyettesítőt, előnyösen 1-3 helyettesítőt tartalmaznak, amelyeket az alábbiakban meghatározott és példával bemutatott Ψ helyettesítők közül választunk. Ilyen helyettesített csoportok többek között a fenil-, 2-metil-fenil-, 3-metil-fenil-, 4-metil-fenil-, 2-metoxi-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-nitro-fenil-, 3-nitro-fenil-, 4-nitro-fenil-, 2-fluor-fenil-, 3-fluor-fenil-, 4-fluor-fenil-, 2-klór-fenil-, 3-klór-fenil- és a 4-klór-fenil-csoport. Azonban a helyettesítetlen csoportok, különösen a fenilcsoport előnyös.

Ψ helyettesítők például a következők:

1-4 szénatomos alkilcsoportok, így a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoport, amelyek közül a metil-, etil-, propil- és az izopropilcsoport előnyös;

1-4 szénatomos alkoxics csoportok, így a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és a terc-butoxi-csoport, amelyek közül a metoxi- és az etoxi-csoport előnyös, és

halogénatomok, így a fluor-, klór-, bróm- és a jódatomok, amelyek közül a fluor-, klór- és a brómatomok előnyösek; és

nitrocsoportok.

Ahol R^1 , R^2 , R^3 , Y, az α helyettesítő, a β helyettesítő vagy a γ helyettesítő aralkilcsoport, az olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet, amely legalább egy, és előnyösen 1-3, még előnyösebben 1 vagy 2, és legelőnyösebben egy arilcsoporttal helyettesített, amely a fentebb meghatározott és példával bemutatott arilcsoportok bármelyike lehet. Ilyen helyettesített alkilcsoport például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- és a szek-butil-csoport. Az előnyös aralkilcsoportokra példaként a benzil-, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil- (= fenetil-), 1-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-butil-, 2-metil-2-fenil-etil-, 1-metil-2-fenil-etil-, 1-naftil-metil-, 2-naftil-metil-, indenil-metil-, acenaftenil-metil-, antril-metil-, fenantril-metil-, benzhidril- és a tritil- (= trifenil-metil)-csoportot említjük, előnyös a benzil- vagy a

naftil-metil-(1- vagy 2-naftil-metil)-csoport, és előnyösebb a benzilcsoport. Az ilyen csoportok helyettesíthetetlenek vagy a gyűrűn legalább egy helyettesítőt, előnyösen 1-3 helyettesítőt tartalmazhatnak, amelyeket a fentebb meghatározott és példával bemutatott Ψ helyettesítők közül választunk. Ilyen helyettesített csoportok a következők: a benzil-, 2-metil-benzil-, 3-metil-benzil-, 4-metil-benzil-, 2-metoxi-benzil-, 3-metoxi-benzil-, 4-metoxi-benzil-, 2-nitro-benzil-, 3-nitro-benzil-, 4-nitro-benzil-, 2-fluor-benzil-, 3-fluor-benzil-, 4-fluor-benzil-, 2-klór-benzil-, 3-klór-benzil- és a 4-klór-benzil-csoport. Azonban a helyettesíthetetlen csoportok előnyösek, különösen a benzilcsoport.

Ahol az R^7 és R^8 vagy az R^8 és R^6 jelentése laktoncsoport, ez a csoport $-O-C(O)-$ csoportot és adott esetben egy vagy több metilénecsoportot tartalmaz, például $-(CH_2)_s-O-C(O)-(CH_2)_t-$ általános képletű csoport, ahol s és t azonos vagy különböző, és mindegyik értéke 0, 1, 2 vagy 3, előnyösen 1 vagy 2 lehet, azzal a megkötéssel, hogy $(s+t)$ értéke 5-nél nem nagyobb.

Ahol R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} vagy R^{14} jelentése 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, ez a csoport egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos csoport, és többek között 1-hidroxil metil- vagy 2-hidroxil-etil-, 1-, 2- vagy 3-hidroxil-propil-, 1- vagy 2-hidroxil-2-metil-etil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-hidroxil-butil-, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-hidroxil-pentil- vagy 1-, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-hidroxil-hexil-csoport. Ezek közül az 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-cso-

portokat részesítjük előnyben, előnyös a hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-propil- és a 4-hidroxil-butyl-csoport, és legelőnyösebb a hidroxil-metil-csoport.

Ahol az Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} vagy R^{15} jelentése halogén-alkil-csoport, ez a csoport egyenes vagy elágazó lánccú 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos csoport lehet, amelyben az alkilrész fentebb az alkilcsoporttal kapcsolatban meghatározott és bemutatott csoport, és a halogénatom klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, ilyen csoport a trifluor-metil-, triklór-metil-, tribróm-metil-, trijód-metil-, difluor-metil-, diklór-metil-, dibróm-metil-, dijód-metil-, fluor-metil-, klór-metil-, bróm-metil-, jód-metil-, 2,2,2-triklór-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, pentafluor-etil-, 2-halogén-etil- (például 2-klór-etil-, 2-fluor-etil-, 2-bróm-etil- vagy 2-jód-etil-), 2,2-dibróm-etil-, 2,2,2-tribróm-etil-, 3-fluor-propil-, 4-fluor-butyl-, 5-fluor-pentil-, 6-fluor-hexil-, 3-klór-propil-, 4-klór-butyl-, 5-klór-pentil- és a 6-klór-hexil-csoport.

Ahol B_2 vagy B_5 védett hidroxilcsoporttal helyettesített, ott az alkalmazott hidroxil-védőcsoport természetére vonatkozóan nincs különösebb megkorlátás, és bármely, a szakterületen ismert hidroxil-védőcsoport használható. Alkalmazható csoportok az olyan védőcsoportok, amelyek kémiai módszerekkel (így hidrogenolízissel, hidrolízissel, elektroízissel vagy fotolízissel) hasíthatók a szabad hidroxilcsoport gerencálására, és azok a védőcsoportok is, amelyek *in vivo* biológiai módszerekkel, például hidrolízissel hasít-

hatók.

Megfelelő hidroxil-védőcsoportok, amelyek kémiai eszközökkel hasíthatók, például az alifás acilcsoportok, előnyösen az 1-25 szénatomos, előnyösebben 1-20 szénatomos, még előnyösebben az 1-6 szénatomos, és legelőnyösebben az 1-4 szénatomos alkanoilcsoportok (így a formil-, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, pivaloil-, valeril-, izovaleril-, hexanoil-, heptanoil-, oktanoil-, lauroil-, mirisztoil-, tridekanoil-, palmitoil- és sztearoilcsoport, amelyek közül az acetilcsoport a legelőnyösebb);

2-6 szénatomos halogénezett alkanoilcsoportok, különösen a halogénezett acetilcsoportok (így a klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- és a trifluor-acetil-csoport);

kevés szénatomos alkoxi-alkanoil-csoportok, amelyekben az alkoxirész 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos, és az alkanoilrész 2-6 szénatomos, és előnyösen acetilcsoport, (ilyen a metoxi-acetilcsoport);

a fenti csoportok telítetlen analógjai, különösen a 3-6 szénatomos alkenoil- vagy alkinoilcsoport, [így az akri-loil-, metakri-loil-, propioloil-, krotonoil-, izokrotonoil- és az (E)-2-metil-2-butenoil-csoport];

aromás acilcsoportok, előnyösen aril-karbonil-csoportok, amelyekben az arilrész 6-14 szénatomos, előnyösen 6-10 szénatomos, és legelőnyösebben 6 gyűrűszénatomos, és karbonciklusos csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-5, előnyösen 1-3 helyettesítővel helyettesített, amelyet az előzőekben

meghatározott és példákkal bemutatott Υ csoportok közül választunk, ezek az aromás acilcsoportok például a következők:

helyettesítetlen csoportok (ilyen a benzoil-, α -naftoil- és a β -naftoil-csoport), halogénezett aril-karbonil-csoportok (ilyen a 2-bróm-benzoil- és a 4-klór-benzoil-csoport); kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok, amelyekben az alkilcsoport 1-6, előnyösen 1-4 szénatomos (ilyen a 2,4,6-trimetil-benzoil- és a 4-toluil-csoport); kevés szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok, amelyekben az egyes alkoxi helyettesítők előnyösen 1-6, előnyösebben 1-4 szénatomosak (ilyen a 4-anizoil-csoport); karboxilcsoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok (ilyen a 2-karboxi-benzoil-, 3-karboxi-benzoil- és a 4-karboxi-benzoil-csoport); nitrocsoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok (ilyen a 4-nitro-benzoil- és a 2-nitro-benzoil-csoport); kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok, amelyekben az egyes alkoxi-karbonil helyettesítők előnyösen 2-6 szénatomosak [ilyen a 2-(metoxi-karbonil)-benzoil-csoport]; és az arilcsoporttal helyettesített aril-karbonil-csoportok, amelyekben az aril helyettesítő a fenti, kivéve, ha az egy további arilcsoporttal helyettesített, amely arilcsoport maga már arilcsoporttal nem helyettesített (ilyen a 4-fenil-benzoil-csoport);

5-6 gyűrűatomot tartalmazó heterciklusos csoportok, amelyek közül 1 vagy 2 az oxigén-, kén- és nitrogénatom kö-



zül, előnyösen az oxigén- és kénatom közül választott heteroatom, ezek a csoportok helyettesíthetetlenek vagy legalább egy, a Y helyettesítők és az oxigénatom, előnyösen halogénatomok és alkoxicsoporthoz közül választott csoporttal helyettesítettek, és ahol a heterociklusos csoport például a következő lehet:

tetrahidropiránilcsoport, amely helyettesíthetett vagy helyettesíthetetlen, ilyen a tetrahidropirán-2-il-, 3-bróm-tetrahidropirán-2-il- és a 4-metoxi-tetrahidropirán-4-il-csoport, tetrahidrotiopiránilcsoportok, amelyek helyettesíthetnek vagy helyettesíthetetlenek lehetnek, ilyen a tetrahidrotiopirán-2-il- és a 4-metoxi-tetrahidrotiopirán-4-il-csoport; tetrahidrofuranil-csoportok és tetrahidrotienilcsoportok, amelyek helyettesíthetettek vagy helyettesíthetetlenek lehetnek, ilyen a tetrahidrofuran-2-il-csoport és a tetrahidrotien-2-il-csoport;

háromszorosan helyettesített szililcsoportok, amelyekben a helyettesítők közül mind a három vagy kettő vagy egy alkilcsoport, és egy sem, egy vagy kettő arilcsoport, amint azt az előzőekben meghatároztuk, de előnyösen fenil- vagy helyettesített fenilcsoport, előnyösen tri(kevés szénatomos alkil)-szilil-csoportok, így trimetil-szilil-, trietil-szilil-, izopropil-dimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, metil-diizopropil-szilil-, metil-di(terc-butil)-szilil- és triizopropil-szilil-csoport; és tri(kevés szénatomos alkil)-szilil-csoportok, amelyekben az alkilcsoportok közül egy vagy kettő helyén arilcsoport áll, ilyen a difenil-

-metil-szilil-, difenil-butil-szilil-, difenil-(terc-butil)-szilil-, difenil-izopropil-szilil- és a fenil-diizopropil-szilil-csoport;

alkoxi-alkil-csoportok, amelyekben az alkoxi- és az alkilrészek 1-6, előnyösen 1-4 szénatomosak, különösen alkoxi-metil-csoportok, és az olyan csoportok, amelyek legalább egy, előnyösen 1-5, előnyösebben 1-3, és legelőnyösebben 1 helyettesítőt tartalmaznak, előnyösen: kevés szénatomos alkoxi-metil-csoportok, és más alkoxi-alkil-csoportok (így metoxi-metil-, etoxi-metil-, propoxi-metil-, izopropoxi-metil-, butoxi-metil- és terc-butoxi-metil-csoport); kevés szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített kevés szénatomos alkoxi-metil-csoportok (így a 2-metoxi-etoxi-metil-csoport); halogénezett kevés szénatomos alkoxi-metil-csoportok [így a 2,2,2-triklór-etoxi-metil- és a bisz(2-klór-etoxi)-metil-csoport] és kevés szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített etilcsoportok (így az 1-etoxi-etil-, 1-metil-1-metoxi-etil- és az 1-izopropoxi-etil-csoport);

más helyettesített etilcsoportok, előnyösen halogénezett etilcsoportok (így a 2,2,2-triklór-etil-csoport); és aril-szelenil-csoporttal helyettesített etilcsoportok, amelyekben azt arilrész jelentése a fenti, ilyen a 2-(fenil-szelenil)-etil-csoport;

aralkilcsoportok, előnyösen 1-4 szénatomos, előnyösebben 1-3 szénatomos, és legelőnyösebben 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoportok, amelyek 1-3 arilcsoporttal helyettesítettek, amint azt az előzőekben meghatároztuk és példákkal bemutat-

tuk, amely aralkilcsoport helyettesítetlen (ilyen a benzil-, fenetil-, 1-fenil-etil-, 3-fenil-propil-, α -naftil-metil-, β -naftil-metil-, difenil-metil-, trifenil-metil-, α -naftil-difenil-metil- és a 9-antril-metil-csoport) vagy az aril-részen kevés szénatomos alkilcsoporttal, kevés szénatomos alkoxicssoporttal, nitrocssoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal vagy 1-3 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal, előnyösen metilén-dioxi-csoporttal helyettesített lehet, ilyen például: a 4-metil-benzil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, 3,4,5-trimetil-benzil-, 4-metoxi-benzil-, (4-metoxi-fenil)-difenil-metil-, 2-nitro-benzil-, 4-nitro-benzil-, 4-klór-benzoil-, 4-bróm-benzil-, 4-ciano-benzil-, (4-ciano-benzil)-di-fenil-metil-, bisz(2-nitro-fenil)-metil- és a piperonilcsoport;

alkoxi-karbonil-csoportok, különösen olyanok, amelyek 2-7, előnyösebben 2-5 szénatomosak és amelyek helyettesítetlenek (ilyen a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- és az izobutoxi-karbonil-csoport) vagy halogénatommal vagy triszubsztituált szililcsoporttal, például tri(keves szénatomos alkil)-szilil-csoporttal helyettesítettek lehetnek [ilyen a 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil- és a 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-csoport];

alkenil-oxi-karbonil-csoportok, amelyekben az alkenil-rész 2-6, előnyösen 2-4 szénatomos (ilyen a vinil-oxi-karbonil- és az allil-oxi-karbonil-csoport);

szulfocsoportok; és

aralkoxi-karbonil-csoportok, amelyekben az aralkilrész

jelentése a fentebb meghatározott és példával bemutatott, és amelyben az arilgyűrű, amennyiben helyettesített, legalább egy, a fentebb meghatározott és példákkal bemutatott Y helyettesítők, egy vagy több kevés szénatomos alkoxicsoport, vagy nitrocsoport közül választott helyettesítővel helyettesített, ilyen a benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 3,4-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 2-nitro-benzil-oxi-karbonil- és a 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport.

Az *in vivo* biológiai eljárásokkal, például enzimatisz hidrolízissel hasítható hidroxil-védőcsoportok többek között:

az acil-oxi-alkil-csoportok, amelyekben az alkilrész 1-6 szénatomos, ilyen az acetoxi-metil-, dimetil-amino-acetoxi-metil-, propionil-oxi-metil-, butiril-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil- és az 1-acetoxi-etil-csoport;

1-(alkoxi-karbonil-oxi)-alkil-csoportok, amelyekben az alkoxirész és az alkilrész is 1-6 szénatomos, ilyen a metoxi-karbonil-oxi-metil-, etoxi-karbonil-oxi-metil-, propoxi-karbonil-oxi-metil-, izopropoxi-karbonil-oxi-metil-, butoxi-karbonil-oxi-metil-, izobutoxi-karbonil-oxi-metil-, ciklohexil-oxi-karbonil-oxi-metil-, ciklohexil-oxi-karbonil-oxi-ciklohexil-metil-, 1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(propoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(izopropoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(butoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(izobutoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(terc-butoxi-karbonil-oxi)-etil-, 1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil- és az 1-(etoxi-karbonil-oxi)-propil-csoport;

karbonil-oxi-alkil-csoportok, ezen belül az oxo-dioxolenil-metil-csoportok, például a 4-metil-oxo-dioxolenil-metil-, 4-fenil-4-oxo-dioxolenil-metil- és az oxo-dioxolenil-metil-csoport;

dioxolenil-alkil-csoportok, alifás acilcsoportok és aromás acilcsoportok;

bármely maradék, amely sót vagy félésztert képez dikarbonsavval, így borostyánkőssavval;

bármilyen maradék, amely sót képez foszfáttal;

egy aminosav-észter-maradék; és

karbonil-oxi-alkil-oxi-karbonil-csoportok, ilyen a pivaloil-oxi-metoxi-karbonil-csoport.

A fentiek közül előnyben részesítjük az alifás acilcsoportokat, a triszubsztituált szililcsoportokat, és legelőnyösebbek a triszubsztituált szililcsoportok.

Ahol $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, R^1, R^2, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, T, T', T'', T''', T'''$ vagy T'''' jelentése védett szulfonamidcsoport, nincs különösebb megszorítás az alkalmazott szulfonamid-védőcsoport természetére vonatkozóan, és bármilyen, a szakterületen ismert szulfonamid-védőcsoport egyaránt használható.

Szulfonamidok védésére alkalmas csoportok nem-korlátozó jellegű példái a következők: acilcsoportok, amelyek helyettesíthetetlenek vagy legalább egy (és előnyösen csak egy) 6-14 szénatomos arilcsoporttal (legelőnyösebben fenilcsoporttal) helyettesítettek, ilyenek a kevés szénatomos alifás acilcsoportok vagy az aromás acilcsoportok, például az alifás

kevés szénatomos acilcsoportok, így a formil-, acetil-, fenil-acetil-, difenil-acetil-, propionil-, 3-fenil-propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril- és a pivaloilcsoport; és az aromás acilcsoportok, így a benzoil-, 4-acetoxi-benzoil-, 4-metoxi-benzoil-, 3-metoxi-benzoil-, 2-metoxi-benzoil-, 4-metil-benzoil-, 3-fluor-benzoil-, 4-fluor-benzoil-, 3-klór-benzoil-, 4-klór-benzoil-, 3,4-diklór-benzoil-, 3,4-difluor-benzoil-, 3,4-dimetil-benzoil-, 4-nitro-benzoil-, 4-amino-benzoil-, 4-acetamido-benzoil-, 4-fenil-benzoil- és az 1-naftoil-csoport. Ezek közül az acetil-, a fenil-acetil-, a benzoil- és az izobutiril-csoportot részesítjük előnyben, legelőnyösebb a fenil-acetil-csoport.

Azok a jelen találmány szerinti vegyületek, amelyek karboxilcsoportot tartalmaznak, észtereket képezhetnek. Az olyan csoportokra, amelyekkel az ilyen vegyületek észtert képezhetnek, példaként a fentebb felsorolt karboxil-védőcsoportokat említhetjük. A legtöbb esetben a vegyület szabad sav formájában történő adagolását részesítjük előnyben; azonban, amikor a vegyület észter formájában adagolandó, előnyös, ha az észtercsoport azon csoportok közül kerül ki, amelyek *in vivo* könnyen eltávolíthatók, és ez a csoport legelőnyösebben alifás acil-oxi-alkil-csoport, alkoxi-karbonil-oxi-alkil-csoport, cikloalkil-karbonil-oxi-alkil-csoport, ftalidilcsoport és (5-helyettesített-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)-metil-csoport.

A jelen találmány szerinti azon vegyületek, amelyek

karboxilcsoportot tartalmaznak, sőt képezhetnek. Ilyen sók az alkálifémsók, így a nátrium-, kálium- vagy lítiumsók; az alkáliföldfémsók, így a bárium- vagy kalciumsók; más fém-, így a magnézium- vagy alumíniumsók; az ammóniumsók; szerves bázissal alkotott sók, így a trietil-amin-, diizopropil-amin-, ciklohexil-amin- vagy diciklohexil-amin-sók; és a bázikus aminosavak sói, így a lizin- vagy argininsók. Az a jelen találmány szerinti vegyület, amelynek molekulájában bázikus csoport van, savaddíciós sókat alkothat. Ilyen sók például az ásványi savak sói, különösen a hidrogén-halogenidek (így a hidrogén-fluorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid vagy hidrogén-klorid), salétromsav, szénsav, kénsav vagy foszforsav sói; kevés szénatomos alkil-szulfonsavakkal, így a metánszulfonsavval, trifluor-metánszulfonsavval vagy etánszulfonsavval alkotott sók; az aril-szulfonsavakkal, így a benzolszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval alkotott sók; szerves karbonsavak, így az ecetsav, fumársav, borkősav, oxálsav, maleinsav, almasav, borostyánkősav, benzoésav, mandulasav, aszkorbinsav, tejsav, glükonsav vagy citromsav sói; és az aminosavak, így a glutaminsav vagy aszparaginsav sói.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy előnyös csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható sóik és észtereik alkotják, amelyekben y^1 , y^2 és y^4 jelentése hidrogénatom;

y^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, hidroxilcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos

alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport, amelyben T^1 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport,

B^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott a helyettesítővel helyettesített, és

p értéke 0 vagy 1;

R^1 , jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkilcsoport, $-B^2-COOH$ általános képletű csoport amelyben T^2 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport, B^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy aminocsoporttal vagy védett aminocsoporttal helyettesített;

R^2 , jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport vagy helyettesített aralkilcsoport; vagy

R^1 , és R^2 , együtt (Id) általános képletű csoportot jelent

[a képletben

R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport,

védett karboxilcsoport vagy $-B^3-T^4$ általános

képletű csoport, amelyben

T^4 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

B^3 jelentése 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy γ helyettesítővel helyettesített;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

amikor R^9 jelentése alkil-tio-csoport, R^7 és R^8 együtt laktoncsoportot jelent; vagy

R^8 és R^9 együtt oxocsoportot jelent];

vagy

R^1 , és R^2 , együtt egy (Ie) általános képletű csoportot alkot [amelyben

R^{10} , jelentése 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport, ebben

T^5 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport,

B^4 jelentése 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy γ helyettesítővel helyettesített, és

p értéke a fenti];

vagy

R^1 , és R^2 , együtt (Ic) általános képletű csoportot jelent [a képletben

R^{14} jelentése 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-
-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport,
védett karboxilcsoport vagy egy $(O)_p-B^4-T^5$
általános képletű csoport, amelyben
 T^5 , B^4 és p jelentése a fenti;

R^{15} és R^{16} azonos vagy különböző, és jelentése
hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-
csoport vagy arilcsoport; és

Z jelentése metiléncsoport, $>NH$ vagy
 $>N-$ csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport; és az
a helyettesítők hidroxilcsoportok, arilcsoportok és
aralkilcsoportok.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy további
előnyös csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek,
gyógyászatiilag elfogadható sóik és észtereik alkotják,
amelyekben

R^1 , jelentése hidrogénatom;

R^2 , jelentése hidrogénatom;

vagy

R^1 , és R^2 , együtt (If) képletű csoportot jelent,

R^3 jelentése hidrogénatom, aralkilcsoport, olyan aralkil-
csoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatá-
rozott ϵ helyettesítővel helyettesített, vagy egy aromás
acilcsoport;

Y^1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy
egy $-E'-COOH$ általános képletű csoport;

- Y^2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport vagy egy $-E'-COOH$ vagy $-E'-Tet$ általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése tetrazolilcsoport;
- Y^3 jelentése $-E'-COOH$ vagy $-E'-Tet$ általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése a fenti;
- Y^4 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; és
- E' jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ helyettesítővel helyettesített, vagy 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ helyettesítővel helyettesített.

A jelen találmány szerinti vegyületek különösen előnyös csoportjait alkotják azok a vegyületek, amelyekre a következő megszorítások egyike vagy kettőnek vagy többnek a kombinációja érvényes:

- (1) R^1 , és R^2 , együtt (If) általános képletű csoportot jelent, amint azt fentebb megmutattuk.
- (2) R^3 jelentése aralkilcsoport, egy vagy több β helyettesítővel helyettesített aralkilcsoport vagy aromás acilcsoport.
- (3) R^3 jelentése aralkilcsoport vagy egy vagy több β helyettesítővel helyettesített aralkilcsoport.
- (4) R^3 jelentése benzilcsoport vagy egy vagy több β

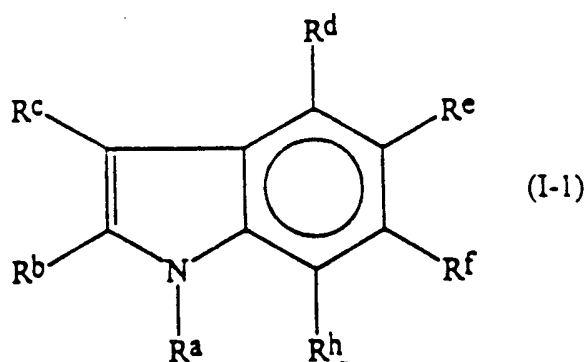
helyettesítővel helyettesített benzilcsoport.

- (5) Y^1 jelentése hidrogénatom, $-E'-COOH$ általános képletű csoport vagy $-E'-Tet$ általános képletű csoport, amelyben E' és Tet jelentése a fenti.
- (6) Y^1 jelentése hidrogénatom.
- (7) Y^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, $-E'-COOH$ általános képletű csoport vagy $-E'-Tet$ általános képletű csoport, ahol E' és Tet jelentése a fenti.
- (8) Y^2 jelentése 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport.
- (9) Y^4 jelentése 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom.
- (10) Y^4 jelentése 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport.
- (11) E' jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, 1-3 szénatomos helyettesített alkilén-csoport, amely legalább egy, az előzőekben meghatározott a helyettesítővel helyettesített, 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, vagy 1-3 szénatomos helyettesített oxi-alkilén-csoport, amely legalább egy, az előzőekben meghatározott a helyettesítővel helyettesített.
- (12) E' jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy, az előzőekben meghatározott a helyettesítővel helyettesített, vagy egy 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport.

- (13) E' jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott α' helyettesítővel helyettesített, 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport vagy helyettesített 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott α' helyettesítővel helyettesített.
- (14) E' jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott α' helyettesítővel helyettesített, vagy egy 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport.

Az α' helyettesítők, amelyekre a (13) és (14) szakaszokban utaltunk, aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok, amelyek legalább egy, az előzőekben meghatározott β helyettesítővel helyettesítettek.

A jelen találmány szerinti speciális vegyületek példái az (I-1) általános képletű indolszármazékok, amelyekben a helyettesítőcsoportok jelentése az alábbiakban megadott, a nem említettek jelentése pedig hidrogénatom:



- 1-1. $R^a = CH_3$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-2. $R^a = Et$; $R^e = COOH$;
- 1-3. $R^a = Et$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-4. $R^a = Et$; $R^e = CH_2CH_2COOH$;
- 1-5. $R^a = iBu$; $R^e = CH_2COOH$;
- 1-6. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$;
- 1-7. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$; $R^h = CH_3$;
- 1-8. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-9. $R^a = Bz$; $R^e = CH_2COOH$;
- 1-10. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-11. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = CH_3$;
- 1-12. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-13. $R^a = Bz$; $R^h = CH_2COOH$;
- 1-14. $R^a = 2-ClBz$; $R^e = CH_2COOH$; $R^h = Et$;
- 1-15. $R^a = 4-ClBz$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-16. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = Ph$;
- 1-17. $R^a = 3-FBz$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-18. $R^a = 4-FBz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-19. $R^a = 3-MeOBz$; $R^e = CH_2COOH$;
- 1-20. $R^a = 4-MeOBz$; $R^e = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-21. $R^a = 3,4-diMeOBz$; $R^f = CH_2COOH$;
- 1-22. $R^a = Bz$; $R^f = CH(CH_3)COOH$;
- 1-23. $R^a = Bz$; $R^d = CH(Bz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-24. $R^a = Bz$; $R^e = CH(Bz)COOH$;
- 1-25. $R^a = Bz$; $R^d = Cl$; $R^f = CH(Bz)COOH$;
- 1-26. $R^a = Bz$; $R^d = Cl$; $R^h = CH(Bz)COOH$;
- 1-27. $R^a = Bz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-28. $R^a = Bz$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH(4-FBz)COOH$;
- 1-29. $R^a = Bz$; $R^d = Ph$; $R^e = CH(3-MeOBz)COOH$;
- 1-30. $R^a = Bz$; $R^e = Cl$; $R^f = CH(3,4-diMeOBz)COOH$;
- 1-31. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$;
- 1-32. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3-FBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-33. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3,4-diMeOBz)COOH$;
- 1-34. $R^a = 4-ClBz$; $R^f = CH(4-ClBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
- 1-35. $R^a = 3-FBz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$;
- 1-36. $R^a = 3-FBz$; $R^f = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^h = CH_3$;
- 1-37. $R^a = 4-FBz$; $R^f = CH(4-FBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;

- 1-38. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-39. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-40. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{F}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-41. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-42. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-43. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-44. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-45. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-46. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-47. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-48. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-49. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-50. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-51. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-52. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-53. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-54. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-55. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-56. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-57. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-58. $R^a = 2\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-59. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-60. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$;
 1-61. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-62. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-63. $R^a = 2\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-64. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-65. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{Pr}$;
 1-66. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-67. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-68. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-69. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-70. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
 1-71. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-72. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-73. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;

- 1-74. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-75. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-76. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
 1-77. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-78. $R^a = 3\text{-MeOBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-79. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
 1-80. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-81. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-82. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-83. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
 1-84. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-85. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-86. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-87. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-88. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-89. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-90. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-91. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-92. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-93. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-94. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-95. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-96. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
 1-97. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;

- 1-98. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-99. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^d = \text{SCH}_3$;
 $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-100. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{Ph}$
 1-101. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-102. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{Et}$;
 1-103. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-104. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-105. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-106. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-107. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 3\text{-FPhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-108. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-109. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-110. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = 3\text{-MeOBz}$; $R^c = \text{Bz}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-111. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-112. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-113. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-114. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-115. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-116. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{F}$;
 1-117. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-118. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-119. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-120. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-121. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-122. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;

- 1-123. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-124. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$;
 1-125. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$;
 1-126. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOCH}_3$;
 1-127. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOEt}$;
 1-128. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-129. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOEt}$;
 1-130. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOEt}$;
 1-131. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOEt}$;
 1-132. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOEt}$;
 1-133. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 1-134. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-135. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 1-136. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
 1-137. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-138. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-139. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-140. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-141. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$;
 1-142. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$;
 1-143. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-144. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$;
 1-145. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{CONHCH}_3$;
 1-146. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-147. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-148. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-149. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-150. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-151. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-152. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-153. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-154. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-155. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-156. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-157. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$;
 1-158. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$;

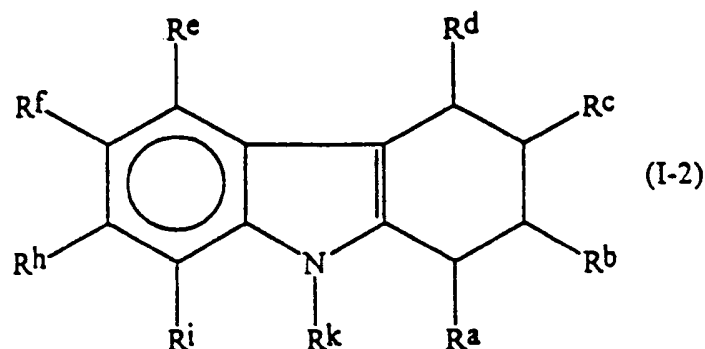
- 1-159. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-160. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$;
 1-161. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-162. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-163. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-164. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{OCH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-165. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-166. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-167. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-168. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-169. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$;
 1-170. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-171. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-172. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-173. $R^a = \text{COPh}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-174. $R^a = \text{COPh}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-175. $R^a = \text{CO}(2\text{-Cl-Ph})$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-176. $R^a = \text{CO}(3\text{-Cl-Ph})$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-177. $R^a = \text{CO}(4\text{-Cl-Ph})$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$;
 1-178. $R^a = \text{CO}(2\text{-F-Ph})$; $R^f = \text{CH}(3\text{-F-Ph})\text{COOH}$;
 1-179. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-180. $R^a = \text{CO}(2\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-181. $R^a = \text{CO}(4\text{-MeO-Ph})$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-182. $R^a = \text{CO}(3,4\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Pr}$;
 1-183. $R^a = \text{CO}(4\text{-NH}_2\text{-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-184. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-185. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-186. $R^a = \text{CO}(2\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;

- 1-187. $R^a = \text{COCH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-188. $R^a = \text{COCH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-189. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-190. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-191. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-192. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
- 1-193. $R^a = \text{COCHet}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-194. $R^a = \text{COCHet}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
- 1-195. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-196. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-197. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-198. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-199. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
- 1-200. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-201. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-202. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-203. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-204. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-205. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-206. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{Tet}$;
- 1-207. $R^a = (3\text{-MeO})\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{Tet}$;
- 1-208. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-209. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{Tet}$;
- 1-210. $R^a = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
- 1-211. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
- 1-212. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
- 1-213. $R^a = (4\text{-NO}_2)\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
- 1-214. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
- 1-215. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
- 1-216. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
- 1-217. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
- 1-218. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
- 1-219. $R^a = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;

- 1-220. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-221. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-222. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-223. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-224. $R^a = 4-(\text{CF}_3)\text{PhCH}_2$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-225. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-226. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-227. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-228. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-229. $R^a = (4-\text{MeO})\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-230. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-231. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-232. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-233. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-234. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{Tet}$;
 1-235. $R^a = 4-(\text{MeO}_2\text{C})\text{Bz}$;
 1-236. $R^a = 4-(\text{HOOC})\text{Bz}$;
 1-237. $R^a = 4\text{-Tet-Bz}$;
 1-238. $R^a = 4\text{-Ph-Bz}$; $R^d = \text{CN}$;
 1-239. $R^a = 4\text{-Ph-Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-240. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Me}$; $R^c = \text{Me}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-241. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Me}$; $R^c = \text{Me}$; $R^f = \text{CH}_2\text{Tet}$.

Ezek közül az 1-12, 1-23, 1-33, 1-34, 1-37, 1-51, 1-54, 1-68, 1-71, 1-74, 1-77, 1-81, 1-93, 1-99, 1-111, 1-117, 1-123, 1-134, 1-138, 1-148, 1-159, 1-168, 1-173, 1-197, 1-202, 1-208, 1-212, 1-219, 1-223, 1-239 és az 1-241 számú vegyületek előnyösek, és az 1-12, 1-34, 1-37, 1-77, 1-93, 1-202, 1-208, 1-219 és az 1-239 számú vegyületek a legelőnyösebbek.

A jelen találmány szerinti specifikus vegyületek további példái az (I-2) általános képletű tetrahidrokarbazol-származékok, amelyekben a helyettesítők jelentése az alábbiakban megadott, a nem említettek jelentése hidrogénatom:



- 2-1. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_3$;
- 2-2. $R^c = \text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-3. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-4. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-5. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = i\text{Bu}$;
- 2-6. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-7. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-8. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-9. $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$; -
- 2-10. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-11. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-12. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-13. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-14. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{SCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-15. $R^a = \text{Et}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-ClBz}$;
- 2-16. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-17. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-18. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;

- 2-19. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-20. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
 2-21. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-22. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-23. $R^b = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-24. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-25. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-26. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{Cl}$ $R^k = \text{Bz}$;
 2-27. $R^a = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Cl}$ $R^k = \text{Bz}$;
 2-28. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-29. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-30. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{Ph}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-31. $R^b = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{Cl}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-32. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$ $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-33. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-34. $R^c = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-35. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 2-36. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-37. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-38. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-39. $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-40. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-41. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-42. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-43. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-44. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 2-45. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
 2-46. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
 2-47. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{Cl}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-48. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-49. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-50. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{F}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-51. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-52. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-53. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-54. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;

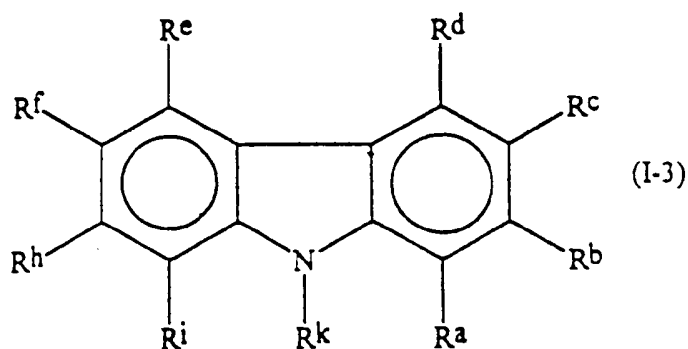
- 2-55. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-56. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
- 2-57. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-58. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-59. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-ClBz}$;
- 2-60. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-61. $R^c = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-62. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
- 2-63. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-64. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-MeOBz}$;
- 2-65. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
- 2-66. $R^a = \text{Pr}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-67. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
- 2-68. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-69. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
- 2-70. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-71. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-72. $R^c = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-73. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
- 2-74. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
- 2-75. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-76. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-77. $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^d = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-78. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Bz}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-79. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^h = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
- 2-80. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Bz}$;
 $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-81. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^8 = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-82. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-83. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-84. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$;
 $R^k = \text{Bz}$;
- 2-85. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-86. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$;
 $R^k = \text{Bz}$;

- 2-87. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^k = Bz$;
 2-88. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^h = CH_3$;
 $R^k = 3-FBz$;
 2-89. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 4-NH_2Bz$;
 2-90. $R^a = SCH_3$; $R^b = 4-FBz$; $R^c = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
 2-91. $R^a = CH_3$; $R^b = CH(2-PhEt)COOH$; $R^f = OH$; $R^k = Bz$;
 2-92. $R^a = F$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-ClBz$;
 2-93. $R^c = CH(3-ClBz)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$; $R^k = 4-MeOBz$;
 2-94. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(2-PhEt)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$;
 $R^k = Bz$;
 2-95. $R^b = CH(4-FBz)COOCH_3$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 2-96. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOEt$; $R^k = 3-ClBz$;
 2-97. $R^b = CH(2-PhEt)COOEt$; $R^k = Bz$;
 2-98. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOCH_2CH_2OCOCH_3$; $R^k = 3-ClBz$;
 2-99. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 3-ClBz$;
 2-100. $R^c = CH(3-ClBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 4-MeOBz$;
 2-101. $R^b = CH(4-FBz)CONHCH_3$; $R^k = Bz$;
 2-102. $R^a = CH_3$; $R^b = CH(4-FBz)CONHCH_2CH_2OH$; $R^k = Bz$;
 2-103. $R^b = CH_2CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 3-ClBz$;
 2-104. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;
 2-105. $R^b = OCH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 2-106. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH(4-FBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$;
 $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 2-107. $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 2-108. $R^a = CH_3$; $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 2-109. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = CO(4-Cl-Ph)$;
 2-110. $R^c = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^k = CO(2-F-Ph)$;
 2-111. $R^b = CH(Ph)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = COCH_3$;
 2-112. $R^b = CH(CH_2COOH)$; $R^d = CH_3$; $R^k = COEt$;
 2-113. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = COEt$;
 2-114. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CH_2(tiofén-2-il)$;
 2-115. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = CH_2(tiofén-2-il)$;
 2-116. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CH_2(piridin-3-il)$;
 2-117. $R^a = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-118. $R^b = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-119. $R^c = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-120. $R^d = COOH$; $R^k = Bz$;

- 2-121. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-122. $R^a = CH_3$; $R^c = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-123. $R^a = CH_3$; $R^d = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-124. $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 2-125. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 2-126. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^k = 4-FBz$;
 2-127. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2CH_2Tet$; $R^k = 4-FBz$;
 2-128. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 2-129. $R^c = CH_2COOH$; $R^d = O$; $R^k = Bz$;
 2-130. $R^c = CH_2COOH$; $R^d = O$;
 2-131. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
 2-132. $R^b = CH(COOH)_2$; $R^k = Bz$.

Ezek közül a 2-10, 2-13, 2-14, 2-19, 2-32, 2-36, 2-46, 2-57, 2-68, 2-80, 2-94, 2-100, 2-122, 2-125, 2-126 és a 2-128 számú vegyületek előnyösek, és a 2-10, 2-94 és a 2-122 számú vegyületek a legelőnyösebbek.

A jelen találmány szerinti specifikus vegyületek további példái az (I-3) általános képletű karbazolszármazékok, amelyekben a helyettesítők jelentése az alábbiakban megadott, a nem említett helyettesítők jelentése hidrogénatom:



- 3-1. $R^b = CH_2COOH; R^k = CH_3;$
- 3-2. $R^c = COOH; R^k = Et;$
- 3-3. $R^b = CH_2COOH; R^k = Et;$
- 3-4. $R^c = CH_2CH_2COOH; R^k = Et;$
- 3-5. $R^c = CH_2COOH; R^k = iBu;$
- 3-6. $R^a = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-7. $R^b = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-8. $R^c = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-9. $R^d = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-10. $R^a = SCH_3; R^b = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-11. $R^c = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-12. $R^a = SCH_3; R^b = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-13. $R^a = SCH_3; R^c = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-14. $R^a = SCH_3; R^b = CH_2COOH; R^d = SCH_3; R^k = Bz;$
- 3-15. $R^a = Et; R^c = CH_2COOH; R^k = 3-ClBz;$
- 3-16. $R^b = CH_2COOH; R^k = 4-ClBz;$
- 3-17. $R^a = Ph; R^b = CH_2COOH; R^k = Bz;$
- 3-18. $R^b = CH_2COOH; R^k = 3-FBz;$
- 3-19. $R^a = SCH_3; R^b = CH_2COOH; R^k = 4-FBz;$
- 3-20. $R^c = CH_2COOH; R^k = 3-MeOBz;$
- 3-21. $R^a = SCH_3; R^c = CH_2COOH; R^k = 4-MeOBz;$
- 3-22. $R^b = CH_2COOH; R^k = 3,4-diMeOBz;$
- 3-23. $R^b = CH(CH_3)COOH; R^k = Bz;$
- 3-24. $R^a = SCH_3; R^d = CH(Bz)COOH; R^k = Bz;$
- 3-25. $R^c = CH(Bz)COOH; R^k = Bz;$
- 3-26. $R^b = CH(Bz)COOH; R^e = Cl \quad R^k = Bz;$
- 3-27. $R^a = CH(Bz)COOH; R^h = Cl \quad R^k = Bz;$
- 3-28. $R^a = SCH_3; R^c = CH(3-ClBz)COOH; R^k = Bz;$
- 3-29. $R^b = CH(4-FBz)COOH; R^d = CH_3; R^e = OH; R^k = Bz;$
- 3-30. $R^c = CH(3-MeOBz)COOH; R^d = Ph; R^e = OCH_3; R^k = Bz;$
- 3-31. $R^b = CH(3,4-diMeOBz)COOH; R^e = Cl; R^k = Bz;$
- 3-32. $R^c = CH(3-ClBz)COOH; R^f = F \quad R^k = 3-ClBz;$
- 3-33. $R^a = SCH_3; R^c = CH(3-FBz)COOH; R^k = 3-ClBz;$
- 3-34. $R^c = CH(3,4-diMeOBz)COOH; R^k = 3-ClBz;$

- 3-35. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(4-ClBz)COOH$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-36. $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^k = 3-FBz$;
 3-37. $R^a = CH_3$; $R^b = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^k = 3-FBz$;
 3-38. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = 4-FBz$;
 3-39. $R^b = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^k = 4-FBz$;
 3-40. $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-41. $R^c = CH(3-FBz)COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-42. $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^f = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-43. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-44. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-45. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-46. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = 3-FBz$;
 3-47. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^f = Cl$; $R^k = 3-FBz$;
 3-48. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-49. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = 4-FBz$;
 3-50. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^e = F$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-51. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-52. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-53. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-54. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-55. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-56. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = 4-NH_2Bz$;
 3-57. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(3-PhEt)COOH$; $R^k = Bz$;
 3-58. $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^f = OH$; $R^k = Bz$;
 3-59. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-60. $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-61. $R^c = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^f = F$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-62. $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 3-FBz$;
 3-63. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 4-FBz$;
 3-64. $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 3-MeOBz$;
 3-65. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = 4-MeOBz$;
 3-66. $R^a = Pr$; $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-67. $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^e = OCH_3$; $R^k = 4-NH_2Bz$;
 3-68. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;

- 3-69. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-70. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-71. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = Bz$;
 3-72. $R^c = CH(3,4-diMeOBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-73. $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-74. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^f = F$; $R^k = 3-FBz$;
 3-75. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH_2COOH$; $R^f = Ph$; $R^k = Bz$;
 3-76. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^k = Bz$;
 3-77. $R^b = CH(3-PhEt)COOH$; $R^d = Ph$; $R^k = Bz$;
 3-78. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^f = Bz$; $R^k = 4-FBz$;
 3-79. $R^c = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^h = CH_3$; $R^k = 3-MeOBz$;
 3-80. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^h = Bz$;
 $R^k = 4-ClBz$;
 3-81. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^h = CH_3$; $R^k = 4-FBz$;
 3-82. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^e = OCH_3$; $R^k = Bz$;
 3-83. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-FBz)COOH$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-84. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH(3-PhEt)COOH$; $R^f = F$;
 $R^k = Bz$;
 3-85. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^h = OH$; $R^k = Bz$;
 3-86. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_2COOH$; $R^e = OH$;
 $R^k = Bz$;
 3-87. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^k = Bz$;
 3-88. $R^a = CH_3$; $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^h = CH_3$;
 $R^k = 3-FBz$;
 3-89. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 4-NH_2Bz$;
 3-90. $R^a = SCH_3$; $R^b = 4-FBz$; $R^c = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
 3-91. $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^b = Bz$;
 3-92. $R^c = CH(4-FBz)COOH$; $R^d = F$; $R^f = OH$; $R^b = Bz$;
 3-93. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^k = 4-FBz$;
 3-94. $R^b = CH(CH_24-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-95. $R^c = CH(CH_23-FBz)COOH$; $R^e = Cl$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-96. $R^c = CH(CH_23-ClBz)COOH$; $R^h = CH_3$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-97. $R^a = CH_3$; $R^b = CHCH_2(3-PhEt)COOH$; $R^f = OH$;
 $R^k = Bz$;
 3-98. $R^a = F$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-99. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOCH_2OCOC(CH_3)_3$; $R^k = 4-FBz$;

- 3-100. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-101. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-102. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-103. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-104. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-105. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-106. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-107. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-108. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-109. $R^b = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-110. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-111. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-112. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-113. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOEt}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-114. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOEt}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-115. $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-116. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-117. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-118. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-119. $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-120. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-121. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-122. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-123. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-124. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-125. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-126. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-127. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-128. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-129. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-130. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-131. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-132. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-133. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;

- 3-134. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-135. $R^b = CH(4-FBz)CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = Bz$;
 3-136. $R^c = CH(3-ClBz)CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-137. $R^b = CH_2CH_2CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-138. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-139. $R^b = OCH_2COOH$ $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-140. $R^a = CH_3$; $R^b = OCH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-141. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-142. $R^c = OCH(3,4-diMeOBz)COOH$ $R^d = CH_3$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-143. $R^c = OCH(3-ClBz)COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-144. $R^a = CH_3$; $R^c = OCH(Bz)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$; $R^f = F$;
 $R^k = 3-FBz$;
 3-145. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH(4-FBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$;
 $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-146. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-147. $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-148. $R^a = CH_3$; $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-149. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = Bz$;
 3-150. $R^c = OCH(3,4-diMeOBz)CH_2COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = 3-ClBz$;
 3-151. $R^c = OCH(3-ClBz)CH_2COOH$ $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-152. $R^a = CH_3$; $R^c = OCH_2CH(Bz)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$;
 $R^f = F$ $R^k = 3-FBz$;
 3-153. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH(4-FBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$;
 $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-154. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CPh$;
 3-155. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = CO(4-Cl-Ph)$;
 3-156. $R^c = CH(3-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-157. $R^c = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-158. $R^b = CH(3-PhEt)COOH$; $R^f = Cl$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-159. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-160. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = CO(4-F-Ph)$;
 3-161. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^e = F$; $R^k = CO(4-MeO-Ph)$;
 3-162. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = CPh$;
 3-163. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = CO(3,4-MeO-Ph)$;
 3-164. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3,4-MeO-Ph)$;

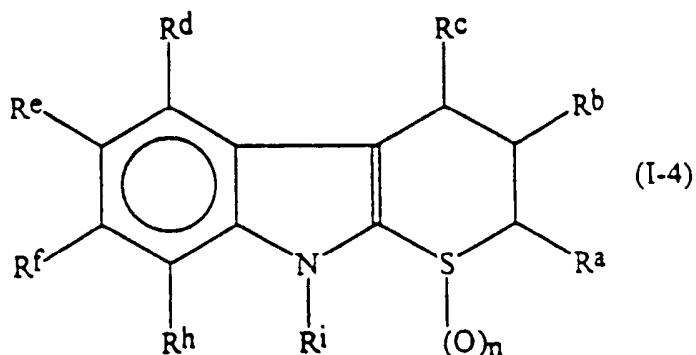
- 3-165. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CO}(3,4\text{-MeO-Ph})$;
 3-166. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-167. $R^b = \text{CH}(\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-168. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-169. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-170. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-171. $R^b = \text{CH}(\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-172. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-173. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-174. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-175. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COEt}$;
 3-176. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COEt}$;
 3-177. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-178. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-179. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-180. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-181. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-182. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-183. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-184. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-185. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-186. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofén-3-il})$;
 3-187. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-188. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-189. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-190. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-191. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-192. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-193. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-194. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;

- 3-195. $R^C = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-196. $R^C = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-3-il})$;
 3-197. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-4-il})$;
 3-198. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-4-il})$;
 3-199. $R^C = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-4-il})$;
 3-200. $R^C = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{piridin-4-il})$;
 3-201. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-202. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-203. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-204. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-205. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-206. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^C = \text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-207. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{Tet}$; $R^k = (3\text{-MeO})\text{PhCH}_2$;
 3-208. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^C = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-209. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-210. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-211. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-212. $R^a = \text{CH}_3$; $R^C = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 3-213. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$;
 3-214. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-215. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-216. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^C = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_3$;
 3-217. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-218. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (3,4\text{-MeO})\text{PhCH}_2$;
 3-219. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-220. $R^a = \text{CH}_3$; $R^C = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-221. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$;
 3-222. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-223. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-224. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^C = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-225. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-CF}_3)\text{PhCH}_2$;
 3-226. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-227. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-228. $R^a = \text{CH}_3$; $R^C = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 $R^k = (4\text{-NO}_2)\text{PhCH}_2$;

- 3-229. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-230. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-231. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-232. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-233. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-234. $R^b = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-235. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-236. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-237. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-238. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$.

Ezek közül a 3-12, 3-13, 3-19, 3-32, 3-38, 3-42, 3-57, 3-63, 3-73, 3-82, 3-86, 3-93, 3-101, 3-105, 3-116, 3-120, 3-140, 3-153, 3-161, 3-169, 3-179, 3-202, 3-203, 3-205, 3-212, 3-219, 3-223, 3-235 és a 3-236 számú vegyületek az előnyösek, és a 3-12, 3-19, 3-38, 3-73, 3-202, 3-219 és a 3-236 számú vegyületek a legelőnyösebbek.

A jelen találmány szerinti specifikus vegyületek további példái az (I-4) általános képletű tioindolszármazékok, amelyekben a helyettesítők jelentése az alábbiakban megadott, a nem említett helyettesítők jelentése hidrogénatom:



- 4-1. $R^a = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-2. $R^c = \text{COOH}; R^e = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-3. $R^e = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-4. $R^f = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-5. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-6. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-7. $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-8. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-9. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-10. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-11. $R^a = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-12. $R^b = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-13. $R^c = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-14. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-15. $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-16. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-17. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}; R^f = \text{Cl}; n = 0;$
- 4-18. $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-19. $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-20. $R^a = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-21. $R^a = \text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-22. $R^b = \text{COOH}; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3; n = 0;$
- 4-23. $R^a = \text{CH}_3; R^c = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-24. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3; n = 0;$
- 4-25. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; R^f = \text{MeO}; n = 0;$
- 4-26. $R^b = \text{CH}_3; R^c = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-27. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-28. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-29. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-30. $R^a = \text{Tet}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-31. $R^b = \text{Tet}; R^c = \text{CH}_2\text{Ph}; n = 0;$
- 4-32. $R^a = \text{CH}_3; R^b = \text{CH}_3; R^c = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-33. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}; R^c = \text{Ph}; n = 0;$
- 4-34. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$

- 4-35. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 $n = 0$;
- 4-36. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-37. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $n = 0$;
- 4-38. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^d = \text{Cl}$; $n = 0$;
- 4-39. $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $n = 0$;
- 4-40. $R^a = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-41. $R^a = \text{COOH}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-42. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = (3\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-43. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-44. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-45. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $n = 0$;
- 4-46. $R^a = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-47. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (3\text{-F})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-48. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}$; $n = 0$;
- 4-49. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (3\text{-NO}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-50. $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-51. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (4\text{-NH}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-52. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $n = 0$;
- 4-53. $R^a = \text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-54. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = (4\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-55. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-56. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-57. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-NH}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-58. $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-59. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-60. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = (3\text{-CH}_3\text{CO})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-61. $R^a = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;
- 4-62. $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^e = \text{F}$; $n = 0$;
- 4-63. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3,4-DiMeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-64. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-65. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-66. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-67. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (3\text{-NO}_2)\text{Ph}$; $R^h = \text{NO}_2$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-68. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;

- 4-69. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-70. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-NO}_2\text{)Ph}$; $n = 0$;
- 4-71. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-72. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (4\text{-CH}_3\text{CONH})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-73. $R^a = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-74. $R^a = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3,4-DiMeO)Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-75. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-76. $R^a = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-77. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-78. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-79. $R^a = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-80. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-81. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-82. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-83. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(2-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-84. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (3\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-85. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-86. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-87. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-88. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (2\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;
- 4-89. $R^a = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-90. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-NH}_2\text{)Ph}$; $n = 0$;
- 4-91. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $R^f = \text{NH}_2$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-92. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-93. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = (4\text{-NO}_2\text{)Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-94. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-95. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = (3\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-96. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-97. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-98. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-99. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;

- 4-100. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-101. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-102. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-103. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-104. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-105. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-106. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-107. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-108. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-109. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-110. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-111. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-112. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-113. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-114. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-115. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-116. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-117. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-118. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-119. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-120. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-121. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-122. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-123. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-124. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-125. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-126. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-127. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-128. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;

- 4-129. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2-(3,4-DiMeO)Ph$; $n = 0$;
- 4-130. $R^a = SO_2NHCOCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 0$;
- 4-131. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2SO_2NHCOCH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 0$;
- 4-132. $R^a = COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = (3,4-DiMeO)Ph$; $n = 0$
- 4-133. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-134. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = COOH$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-135. $R^a = CH_2COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-136. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-137. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_2COOH$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-138. $R^a = CH_2CH_2COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-139. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-140. $R^a = Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-141. $R^a = CH_2CH_3$; $R^b = Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-142. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = Tet$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-143. $R^a = CH_2Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-144. $R^a = CH_2CH_2Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = (3,4-DiMeO)Ph$; $n = 0$;
- 4-145. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-146. $R^a = SO_2NHCOCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = (3,4-DiMeO)Ph$; $n = 0$;
- 4-147. $R^a = CH_2CH_3$; $R^b = CH_2SO_2NHCOCH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = Ph$; $n = 0$;
- 4-148. $R^a = COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-149. $R^a = CH_2CH_3$; $R^b = COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_2Ph$; $n = 0$;
- 4-150. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-151. $R^a = CH_2COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-152. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_2CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-153. $R^a = CH_2CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_2COOH$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;

- 4-154. $R^a = CH_2CH_2COOH$; $R^b = CH_2CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-155. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-156. $R^a = Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_2-(3-MeO)Ph$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-157. $R^a = CH_3$; $R^b = Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_2CH_2Ph$; $n = 0$;
- 4-158. $R^a = CH_2Ph$; $R^b = Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-159. $R^a = CH_2Tet$; $R^b = CH_2CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_2Ph$; $n = 0$;
- 4-160. $R^a = CH_2CH_2Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_2CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-161. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^c = CH_2Ph$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-162. $R^a = SO_2NHCOCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2-(4-Cl)Ph$; $n = 0$;
- 4-163. $R^a = CH_2Ph$; $R^b = CH_2SO_2NHCOCH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 0$;
- 4-164. $R^a = COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
- 4-165. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
- 4-166. $R^a = CH_2CH_3$; $R^b = COOH$; $R^i = CH_2CH_3$; $n = 1$;
- 4-167. $R^a = CH_2COOH$; $R^b = CH_2CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
- 4-168. $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 1$;
- 4-169. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2Ph$; $n = 1$;
- 4-170. $R^a = CH_2CH_2COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
- 4-171. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 1$;
- 4-172. $R^a = Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2-(4-F)Ph$; $n = 1$;
- 4-173. $R^a = CH_3$; $R^b = Tet$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2-(3,4-DiMeO)Ph$; $n = 1$;
- 4-174. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = Tet$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 1$;
- 4-175. $R^a = CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;

- 4-176. $R^b = CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
 4-177. $R^a = CH_2Tet$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
 4-178. $R^a = CH_2CH_2Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 1$;
 4-179. $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 1$;
 4-180. $R^a = SO_2NHCOCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2-(3-MeO)Ph$; $n = 1$;
 4-181. $R^b = CH_2SO_2NHCOCH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_3$; $n = 1$;
 4-182. $R^a = COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-183. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-184. $R^a = CH_2CH_3$; $R^c = COOH$; $R^i = CH_2CH_3$; $n = 2$;
 4-185. $R^a = CH_2COOH$; $R^b = CH_2CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-186. $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 2$;
 4-187. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-188. $R^a = CH_2CH_2COOH$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-189. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CH_2COOH$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 2$;
 4-190. $R^a = Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2-(4-F)Ph$; $n = 2$;
 4-191. $R^a = CH_3$; $R^b = Tet$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2-(3,4-DiMeO)Ph$; $n = 2$;
 4-192. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = Tet$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 2$;
 4-193. $R^a = CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-194. $R^b = CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-195. $R^a = CH_2Tet$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-196. $R^a = CH_2CH_2Tet$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2CH_2CH_3$; $n = 2$;
 4-197. $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2Ph$; $n = 2$;
 4-198. $R^a = SO_2NHCOCH_3$; $R^b = CH_3$; $R^c = CH_3$;
 $R^i = CH_2-(3-MeO)Ph$; $n = 2$;
 4-199. $R^b = CH_2SO_2NHCOCH_3$; $R^c = CH_3$; $R^i = CH_2CH_3$; $n = 2$.

Ezek közül a 4-5, 4-15, 4-35, 4-56, 4-57, 4-64, 4-68, 4-73, 4-89, 4-103, 4-104, 4-120, 4-135, 4-136, 4-143, 4-152, 4-168 és a 4-193 számú vegyületek előnyösek, és a 4-56, 4-57, 4-64, 4-103, 4-135 és 4-143 számú vegyületek a legelőnyösebbek.

Az előzőekben a következő rövidítéseket használtuk:

iBu	izobutil;
Bz	benzil;
Et	etil;
Me	metil;
Ph	fenil;
Pr	propil;
Tet	tetrazolil.

Általában a jelen találmány szerinti vegyületek közül az 5., 7., 9., 14., 15., 17., 19., 21., 23., 25., 29., 31., 33., 37., 42., 46., 52., 61., 72., 83., 84., 86., 87., 97., 102., 103., 104., 106., 111., 114., 116., 118., 120., 130., 132., 134., 136., 137., 141., 143., 145., 149., 152., 157., 161., 163., 165., 167., 170., 172., 174., 176., 178., 180., 182., 184., 190., 200., 202., 204., 212., 214., 217., 218., 221., 222., 228., 229., 233. és 235. példa szerintiek előnyösek, míg az 5., 7., 9., 14., 17., 19., 21., 25., 83., 84., 86., 87., 97., 103., 116., 118., 132., 136., 137., 141., 149., 152., 161., 165., 180., 190., 200., 204., 212., 218. és a 233. példa szerintiek a legelőnyösebbek.

Más előnyös vegyületek:

(9-benzil-1-izopropil-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav;
 [9-benzil-1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-
 -ecetsav;
 [9-benzil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav;
 [9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav;
 [9-benzil-3-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav;
 (9-benzil-4-metil-1-metoxi-karbazol-2-il)-ecetsav;
 [9-benzil-1-metil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav;
 [8-aza-9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
 ecetsav;
 és gyógyászati lag elfogadható sóik és észterek.

A jelen találmány szerinti vegyületek különféle, az ilyen típusú vegyületek előállítására önmagában jól ismert eljárásokkal állíthatók elő. Például előállíthatók az A)-K) reakcióvázlatokon bemutatott módon.

A) reakcióvázlat

Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom és Y^3 jelentése karboxi-metil-csoport, azaz (XIII) általános képletű vegyületek az alábbi reakcióvázlat szerint szintetizálhatók:

Ebben a reakcióvázlatban kiindulási anyagként használt (XI) általános képletű vegyület a Chem. Ber., 95, 2205 (1962) irodalmi helyen leírt eljárást követve állítható elő.

Az általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és Y^4

jelentése a fenti.

A1) lépés:

Ebben a lépésben egy (XII) általános képletű karbonsav vegyületet egy (XI) általános képletű vegyület cianocsoportjának hidrolízisével állítunk elő.

Ezt a reakciót rendszerint és előnyösen oldószer, előnyösen vizes oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt; és alkoholok és víz elegyeit említjük. Ezek közül az alkoholokat és az alkohol és víz elegyét részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott bázis természetét illetően, és bármely bázis, amelyet a szokásos hidrolízis reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. Megfelelő bázisokra példaként az alkálifém-karbonátokat, így a nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy lítium-karbonátot; alkálifém-hidroxidokat, így a lítium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot; és az alkáliföldfém-hidroxidokat, így a bárium-hidroxidot említjük. Ezek közül a nátrium-hidroxidot vagy a kálium-hidroxidot részesítjük előnyben.

A bázissal végzett reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reak-

cióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer természete, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 150°C közötti, előnyösebben 25°C és 100°C közötti hőfokon vagy a reakcióközeg forrásának hőmérsékletén. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban, feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 30 perc és 24 óra közötti idő, előnyösebben 1-10 óra általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különítjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a szerves fázist vízzel mosuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott oldatot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet, szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

A2) lépés:

Ebben a lépésben a (XII) általános képletű karbonsav vegyületet, amelyet az A1) lépésben leírt módon állítunk

elő, Arndt-Eistert szintézisnek vetjük alá, egy karboxil-csoporthoz kapcsolódó metiléncsoport bevezetésére, és így egy (XIII) általános képletű vegyületet kapunk, amely lehet egy jelen találmány szerinti vegyület.

Ennek a lépésnek az első reakciójában a (XII) általános képletű karbonsav vegyületet savhalogenidjévé, előnyösen kloridjává alakítjuk halogénező, előnyösen klórozó szerrel, így oxalil-kloriddal, karbonil-kloriddal, foszforil(V)-kloriddal vagy foszfor(V)-kloriddal, előnyösen oxalil-kloriddal. A reakciót rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan nincs különösebb megszorítás, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy oldja a reagenseket, legalább kis mértékben. Az alkalmas oldószerekre példaként a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; és az amidokat, így a formamidot, dimetil-formamidot vagy dimetil-acetamidot említjük. Ezek közül a halogénezett szénhidrogéneket (különösen a metilén-dikloridot) vagy az amidokat (különösen a dimetil-formamidot) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer természete, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a

reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 50°C közötti hőfokon, előnyösebben kb. szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 30 perc és 24 óra közötti idő, előnyösebben 1-12 óra általában elegendő.

Ezen lépés következő reakciójában a savhalogenidet, elpnyösen a fentebb leírt módon előállított savkloridot a megfelelő diazoketonná alakítjuk diazometánnal végzett reagáltatással. A reakciót rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan nincs különösebb megszorítás, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy oldja a reagenseket, legalább kis mértékben. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt; a ketonokat, így az acetont vagy metil-etil-ketont; és a vizet említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt) vagy étereket (különösen a dietil-étert) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer természete, az alkalmazott kiindulási

anyag vagy reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 50°C közötti hőfokon, előnyösebben kb. szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószeres természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 és 30 óra közötti idő, előnyösebben 10-24 óra általában elegendő.

Ennek a lépésnek az utolsó reakciójában a diazoketont vízzel, katalizátor, előnyösen nehézfém katalizátor, így ezüst vagy ezüst-oxid jelenlétében (XIII) általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót rendszerint és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan nincs különösebb megszorítás, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy oldja a reagenseket, legalább kis mértékben. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt; a ketonokat, így az acetont vagy metil-etil-ketont; és a vizet említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől

függ, mint az oldószer természete, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 10°C és 150°C közötti hőfokon, előnyösebben a reakcióközeg forrásának hőmérsékletén. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 1 óra és 20 óra közötti idő, előnyösebben 3-10 óra általában elegendő.

A fenti bármelyik vagy mindegyik reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különítjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott oldatot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlop-kromatográfia.

B) reakcióvázlat

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom és Y^3 jelentése 2-karboxi-etil-csoport, azaz a (XVIII) általános képletű vegyüle-

teket a következő, B) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, a képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és Y^4 jelentése a fenti, és R^{16} és R^{17} azonos vagy különböző, és jelentése karboxil-védőcsoport.

Nincs különösebb megszorítás az R^{16} és R^{17} által képviselt karboxil-védőcsoport természetére vonatkozóan, és bármely, a szakterületen ismert karboxil-védőcsoport egyformán használható ebben a reakcióban. Azokra a csoportokra, amelyek ebben a reakcióban használhatók, példaként az előzőekben a karboxil-védőcsoportokkal kapcsolatban meghatározott és példákkal bemutatott védőcsoportokat említjük, amelyeket például Y^1 képviselhet.

B1) lépés

Ebben a lépésben egy (XIV) általános képletű vegyületet egy (XV) általános képletű formilvegyületté redukálunk.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy a diklór-etánt; és az alkoholokat, így a meta-

nolt vagy az etanolt említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt), a halogénezett szénhidrogéneket (különösen a metilén-dikloridot) és az étereket (különösen a tetrahidrofuránt) részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott redukálószer természetét illetően, és bármely redukálószer, amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. A megfelelő redukálószerekre példaként a nátrium-bór-hidridet, lítium-alumínium-hidridet, a diizobutil-alumínium-hidridet, a lítium-alumínium-tri(terc-butoxi)-hidridet és a lítium-alumínium-trimetoxi-hidridet említjük.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -78°C és 50°C közötti, előnyösebben -60°C és 25°C közötti hőfokon, és legelőnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra közötti idő, előnyösebben 10 perc és 12 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

B2) lépés

Ebben a lépésben egy (XVI) általános képletű vegyületet állítunk elő Wittig-reakcióval a B1) lépésben leírt módon kapott (XV) általános képletű vegyületből.

A (XV) általános képletű vegyületet Wittig reagenssel, ebben az esetben előnyösen egy alkil- vagy aralkil-di(alkil- vagy aril)-foszfono-acetáttal, az ilyen típusú reakció esetében szokásos körülmények között reagáltatjuk. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Alkalmas oldószerek többek

között az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol vagy xilol; a halogénezett szénhidrogének, így a metilén-diklorid, kloroform vagy diklór-etán; az éterek, így a dietil-éter, tetrahidofurán, dioxán vagy dimetoxi-etán; nitrilek, így az acetonitril vagy izobutironitril; az amidok, így a formamid, dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy a hexametil-foszforsav-triamid; és a szulfoxidok, így a dimetil-szulfoxid vagy a szulfolán. Ezek közül a tetrahidrofuránt részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 80°C közötti, előnyösebben 0°C és 20°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 5 óra közötti idő, előnyösebben 10-30 perc általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel vagy egy vizes oldattal mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elvá-

lasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

B3) lépés

Ebben a lépésben a B2) lépésben leírt módon előállított (XVI) általános képletű vegyület szén-szén kettős kötését szén-szén egyes kötéssé redukáljuk, így (XVII) általános képletű vegyületet kapunk.

Bármilyen redukciós eljárást használhatunk, amelyet az ilyen típusú reakciónál általánosan alkalmaznak, azonban a katalitikus redukciót részesítjük előnyben. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt) és az étereket (különösen a tetrahidrofuránt) részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalma-

zott katalizátor természetét illetően, és bármely katalizátor, amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. A megfelelő katalizátorokra példaként a palládiumot, a szénhordozós palládiumot, a platínát és a Raney-nikkelt említjük.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer természete, és az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 40°C közötti, előnyösebben 0°C és 25°C közötti hőfokon, és legelőnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 10 perc és 12 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: az alkalmazott katalizátort kiszűrjük; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

B4) lépés

Ebben a lépésben a (XVII) általános képletű vegyületet az R^{17} karboxil-védőcsoport eltávolítása céljából hidrolizáljuk, és így a kívánt (XVIII) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót rendszerint és előnyösen bázis jelenlétében valósítjuk meg.

Ezt a reakciót szintén általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként többek között az étereket, így a tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt; és az alkoholok és víz elegyeit említjük. Ezek közül az alkoholokat és egy alkohol és víz elegyét részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott bázis természetét illetően, és bármely bázis, amelyet az ilyen típusú szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. Megfelelő bázisok többek között az alkálifém-karbonátok, így a nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy lítium-karbonát; és az alkálifém-hidroxidok, így a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid és a lítium-hidroxid, vagy az alkáliföldfém-hidroxidok, így a bárium-hidroxid. Ezek közül a nátrium-hidroxidot vagy a kálium-hidroxidot részesítjük előnyben.

A reakció a bázissal tág hőmérsékleti határok között

végbemeget, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer természete, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 150°C közötti, előnyösebben 10°C és 50°C közötti hőfokon, és legelőnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléséhez 30 perc és 24 óra közötti idő, előnyösebben 1-10 óra általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel és alkalmas vizes oldattal mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlop-kromatográfia.

C) reakcióvázlat

E reakcióvázlat szerint egy (XXIV) vagy (XXV) általános képletű vegyületet állítunk elő, a képletekben Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 jelentése a fenti, és R^{18} jelentése karboxil-védőcsoport, például az előzőekben meghatározott és példákkal bemutatott csoport.

C1) lépés

Ebben a lépésben egy (XIX) általános képletű vegyületet Lewis-sav jelenlétében ecetsavanhidriddel reagáltatunk, így (XX) általános képletű vegyülethez jutunk.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; és az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt említjük. Ezek közül a halogénezett szénhidrogéneket (különösen a metilén-dikloridot) és az étereket (különösen a dietil-étert) részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott Lewis-sav természetét illetően sem, és bármely Lewis-

sav, amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. A megfelelő Lewis-savakra példaként a bór-trifluoridot, a bór-trifluorid-éterátot, a titán-tetrakloridot és az ón(IV)-kloridot említjük.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer és az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és a reakcióközeg forráshőmérséklete közötti, előnyösebben 30°C és a reakcióközeg forráshőmérséklete közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 30 perc és 10 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel vagy egy megfelelő vizes oldattal moszuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószeren, így vízmentes magné-

zium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

C2) lépés

Ebben a lépésben a C1) lépésben leírt módon előállított (XX) általános képletű vegyületet (XXI) általános képletű propioláttal reagáltatjuk Diels-Alder reakcióban, így (XXII) és (XXIII) általános képletű vegyületek keverékéhez jutunk.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; és az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt), a halogénezett szénhidrogéneket (különösen a metilén-dikloridot), az étereket (különösen a tetrahidrofuránt) és az aromás szénhidrogéneket (különösen a xilolt) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és a reakcióközeg forráshőmérséklete közötti, előnyösebben 30°C és a reakcióközeg forráshőmérséklete közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 30 perc és 10 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: az oldószert desztillációval, előnyösen vákuumban végzett desztillációval eltávolítjuk, ekkor a kívánt terméket kapjuk, amelyet szükséges esetben tovább tisztítunk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

A (XXII) és (XXIII) általános képletű vegyületek ebben a szakaszban elválaszthatók, vagy a C3) és C4) lépésben keverék formájában felhasználhatók.

C3) és C4) lépés

Ezekben a lépésekben a (XXII) és (XXIII) általános kép-

letű vegyületeket (XXIV) illetve (XXV) általános képletű vegyületekké hidrolizáljuk. Az ebben a lépésben foglalt reakció lényegében azonos a B) reakcióvázlat B4) lépésében foglalt reakcióval, és ugyanazokkal a reagensekkel és ugyanolyan reakciókörülmények között valósítható meg.

D) reakcióvázlat

E szerint a reakcióvázlat szerint egy (XXVI) általános képletű vegyületet, amelyet például a Chem. Pharm. Bull., 29, 1601 (1981) irodalmi helyen leírt eljárást követve állíthatunk elő, (XXVII) általános képletű vegyületté hidrolizálunk.

A képletekben R^3 és R^{18} jelentése a fenti; és R^{19} és R^{20} azonos vagy különböző, és jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport. Ilyen alkilcsoportokra példaként a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, 2-metil-butil-, 1-etil-propil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 2-etil-butil-, hexil- és az izohexilcsoportokat említjük. Ezek közül az 1-4 szénatomos alkilcsoportokat részesítjük előnyben, előnyös a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- és az izobutilcsoport, legelőnyösebb a metilcsoport.

Az ebben a lépésben foglalt reakció lényegében azonos a B) reakcióvázlat B4) lépésében foglalt reakcióval, és ugyan-

azon reagensekkel és ugyanolyan reakciókörülmények között valósítható meg.

E) reakcióvázlat

Eszerint a reakcióvázlat szerint egy (XXVIII) általános képletű vegyületet, amely egy R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület, (XXIX) általános képletű vegyületté, azaz R^3 helyén amino-védőcsoportot, különösen alkil-, aralkil- vagy acilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk.

A képletekben R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 jelentése a fenti; R^3 , jelentése alkil-, aralkil- vagy acilcsoport (amint azt R^3 vonatkozásában az előzőekben meghatároztuk és példákkal bemutattuk); és X jelentése kilépőcsoport.

A reakciónak megfelelően egy (XXVIII) általános képletű vegyületet megfelelő mennyiségű, például 1-4 ekvivalens (előnyösebben 2-3 ekvivalens) R^3 -X általános képletű vegyülettel (ahol R^3 , és X jelentése a fenti) oldószerben, bázis távollétében vagy jelenlétében, de előnyösen bázis jelenlétében reagáltatunk.

Nincs különösebb korlátozás az X által képviselt kilépőcsoport természetével kapcsolatban, feltéve, hogy nukleofil maradékként képes kilépni, amint az a szakterületen jól ismert. Előnyös kilépőcsoportok többek között a következők: a halogénatomok, így a klór, bróm- és jódatom; a kevés szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-csoportok, így a metoxi-karbonil-oxi- és az etoxi-karbonil-oxi-csoport; a halogénezett

alkil-karbonil-oxi-csoportok, így a klór-acetoxi-, diklór-acetoxi-, triklór-acetoxi- és a trifluor-acetoxi-csoport; a kevés szénatomos alkánszulfonil-oxi-csoportok, így a metánszulfonil-oxi- és az etánszulfonil-oxi-csoport; a kevés szénatomos halogén-alkánszulfonil-oxi-csoportok, így a trifluor-metánszulfonil-oxi- és a pentafluor-etánszulfonil-oxi-csoport; és az aril-szulfonil-oxi-csoportok, így a benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- és a p-nitro-benzolszulfonil-oxi-csoport. Ezek közül a halogénatomokat, a kevés szénatomos halogén-alkánszulfonil-oxi-csoportokat és az aril-szulfonil-oxi-csoportokat részesítjük előnyben.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt és a heptánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt és a xilolt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot, széntetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt és a diklór-benzolt; az észtereket, így az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot és a dietil-karbonátot; az étereket, így a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt és a di-etilén-glikol-dimetil-étert; a nitrileket, így az acetonitrilt és az izobutironitrilt; az amidokat, így a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acet-

amidot, az N-metil-2-pirrolidont, az N-metil-pirrolidont és a hexametil-foszforsav-triamidot említjük. Ezek közül az étereket (különösen a dimetoxi-etánt vagy tetrahidrofuránt) és az amidokat (különösen a dimetil-formamidot) részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott bázis természetét illetően sem, és bármely bázis, amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. Megfelelő bázisok például az alkálifém-hidridek, így a lítium-hidrid, nátrium-hidrid vagy a kálium-hidrid; az alkálifém-alkoxidok, így a nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, kálium-terc-butoxid vagy a lítium-metoxid; és a szerves fém-bázisok, így a butil-lítium vagy a lítium-diizopropil-amid. Ezek közül az alkálifém-hidrideket (különösen a lítium-hidridet vagy nátrium-hidridet) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 60°C közötti, előnyösebben 0°C és 20°C közötti hőfokon az alkilezés és aralkilezés esetében, és -78°C és szobahőmérséklet közötti, előnyösebben -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten az acilezés esetében. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmér-

sékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 5 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

Abban az esetben, amikor az R^3 jelentése acilcsoport, az R^3-X általános képletű vegyületet a megfelelő R^3-O-R^3 általános képletű anhidriddel (ahol R^3 jelentése acilcsoport) helyettesíthetjük. Ez a reakció bázis jelenlétében vagy távollétében, a fentebb leírttal megegyező körülmények között, ezen belül azonos oldószert, hőmérséklet és idő alkalmazása mellett végbemehet.

F) reakcióvázlat

Ezen reakcióvázlat szerint a fentebb a γ helyettesítők

vonatkozásában meghatározott és példákkal bemutatott alkil- vagy aralkilcsoportot vezetjük be egy (XXX) általános képletű vegyületbe, így (XXXI) általános képletű vegyületet kapunk.

A képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és Y^4 jelentése a fenti; R'' jelentése fentebb, a γ helyettesítők vonatkozásában meghatározott és példákkal bemutatott alkil- vagy aralkilcsoport, A' jelentése helyettesítetlen alkilén- vagy oxi-alkilén-csoport, amely az (I) általános képletű vegyületben levő megfelelő csoportnál eggyel kevesebb szénatomot tartalmaz; és R^{18} és X jelentése az előzőekben meghatározott és példákkal bemutatott. A reakciót előnyösen bázis jelenlétében valósítjuk meg.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dimetoxi-etánt; az amidokat, így a dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy a hexametil-foszforsav-triamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot vagy a szulfolánt említjük. Ezek közül az étereket (különösen a tetrahidrofuránt vagy dimetoxi-etánt) és az amidokat (különösen a dimetil-formamidot) részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott bázis természetét illetően sem, és bármely bázis, amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. Megfelelő bázisok például az alkálifém-hidridek, így a lítium-hidrid, nátrium-hidrid vagy a kálium-hidrid; az alkálifém-alkoxidok, így a nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, kálium-terc-butoxid vagy a lítium-metoxid; és a szerves fém-bázisok, így a butil-lítium vagy lítium-diizopropil-amid. Ezek közül az alkálifém-hidrideket (különösen a lítium-hidridet vagy nátrium-hidridet) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 60°C közötti, előnyösebben 0°C és 20°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 5 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Példá-

ul egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

G) reakcióvázlat

Ezen reakcióvázlat szerint olyan indolszármazékot állítunk elő, amely a 4-helyzetben két metil-tio-csoportot, és az 5-helyzetben oxocsoportot tartalmaz, ez a vegyület néhány jelen találmány szerinti vegyület szintézisének kiindulási anyagként használható. Az általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 és Y^4 jelentése a fenti.

G1) lépés:

Ebben a lépésben egy (XXXIII) általános képletű vegyületet metil-(metil-szulfinil-metil)-szulfiddal reagáltatunk, így (XXXIII) általános képletű vegyületet kapunk.

Ezt a reakciót előnyösen sav jelenlétében valósítjuk meg. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott sav természetére vonatkozóan, és bármely, a hagyományos reakciókban al-

kalmazott sav egyformán használható itt is. A megfelelő savak többek között: a Lewis-savak, így a bór-trifluorid, bór-trifluorid-dietil-éterát, titán(IV)-klorid és ón(IV)-klorid; ásványi savak, különösen a hidrogén-halogenidek (így a hidrogén-fluorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid vagy a hidrogén-klorid), salétromsav, szénsav, kénsav vagy foszforsav; a kevés szénatomos alkil-szulfonsavak, így a metánszulfonsav, trifluor-metánszulfonsav vagy az etánszulfonsav; az arilszulfonsavak, így a benzolszulfonsav vagy a p-toluolszulfonsav; és a szerves karbonsavak, így az ecetsav vagy benzoesav.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy a xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dimetoxi-etánt; az amidokat, így a dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy a hexametil-foszforsav-triamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt említjük. Ezek közül az étereket (különösen a tetrahidrofuránt vagy a dimetoxi-etánt) és az amidokat (különösen a dimetil-formamidot) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem

meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -78°C és a reakcióközeg forráspontja közötti, előnyösebben 0°C és a reakcióközeg forráspontja közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 10 perc és 24 óra, előnyösebben 30 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

G2. lépés

Ebben a lépésben egy (XXXIII) általános képletű vegyü-

letet savval kezelve ciklizálunk, így (XXXIV) általános képletű vegyületet kapunk.

Ezt a reakciót előnyösen sav jelenlétében valósítjuk meg. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott sav természetére vonatkozóan, és bármely, a hagyományos reakciókban alkalmazott sav egyformán használható itt is. A megfelelő savak többek között: a Lewis-savak, így a bór-trifluorid, bór-trifluorid-dietil-éterát, titán(IV)-klorid és ón(IV)-klorid; az ásványi savak, különösen a hidrogén-halogenidek (így a hidrogén-fluorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid vagy a hidrogén-klorid), salétromsav, szénsav, kénsav vagy a foszforsav; a kevés szénatomos alkil-szulfonsavak, így a metánszulfonsav, trifluor-metánszulfonsav vagy az etánszulfonsav; az arilszulfonsavak, így a benzolszulfonsav vagy a p-toluolszulfonsav; és a szerves karbonsavak, így az ecetsav vagy benzoesav.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dime-toxi-etánt; az amidokat, így a dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot vagy a hexametil-foszforsav-triamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt em-

lítjük. Ezek közül az étereket (különösen a tetrahidrofuránt vagy dimetoxi-etánt) és az amidokat (különösen a dimetil-formamidot) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 0°C és 200°C közötti, előnyösebben szobahőmérséklet és 150°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 10 perc és 24 óra, előnyösebben 30 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például egy megfelelő eljárás szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, például etil-acetátot adunk a szűrlethez; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kívánt vegyületet szükséges

esetben tovább tisztítjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

H) reakcióvázlat

A karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket a megfelelő, tetrazolil-metil-csoportot tartalmazó vegyületekké alakíthatjuk a következő reakciók segítségével:

H1. lépés

Ebben a lépésben a karbonsav vegyületet egy ciano-vegyülettel (előnyösen egy alkálifém-cianiddal, így nátrium-cianiddal vagy kálium-cianiddal vagy egy trialkil-szilil-cianiddal, amelyben az alkilrész 1-6 szénatomos, így trimetil-szilil-cianiddal) közömbös oldószerben reagáltatjuk. Amikor trialkil-szilil-cianidot alkalmazunk, akkor az ily módon képződött O-trialkil-szilil-származékot savval kezeljük, így a kívánt ciano-metil-vegyületet kapjuk.

Amikor alkálifém-cianidot reagáltatunk, a cianidvegyületet előnyösen 1-3 ekvivalens, előnyösebben 1,2-2 ekvivalens mennyiségben használjuk a karbonsav egy móljára számítva. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetra-

hidrofuránt vagy a dioxánt; a halogénezett szénhidrogéneket, különösen a halogénezett alifás szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot vagy a kloroformot; az alkoholokat, így a metanolt vagy az etanolt; a vizet, vagy a víz és egy vagy több fenti szerves oldószer elegyét említjük. A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -10°C és 80°C közötti, előnyösebben 0°C és 30°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 1 és 24 óra, előnyösebben 2 és 16 óra közötti idő általában elegendő. Ezt a reakciót kívánt esetben nátrium-hidrogén-szulfid hozzáadásával gyorsíthatjuk. A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például a reakcióelegyet vízzel nemelegyedő szerves oldószerrel (például etil-acetáttal) extraháljuk, és az extraktumból az oldószert lepároljuk. Az kapott terméket szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlop-

kromatográfia.

Ha trialkil-szilil-cianidot alkalmazunk, azt előnyösen 1-2 ekvivalens, előnyösebben 1,05-1,2 ekvivalens mennyiségben használjuk a karbonsav egy móljára számítva, és a reakciót előnyösen katalitikus mennyiségű cink-jodid jelenlétében játszátjuk le. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy a dioxánt; a halogénezett szénhidrogéneket, különösen a halogénezett alifás szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot vagy a kloroformot említjük. A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -10°C és 80°C közötti, előnyösebben 10°C és 40°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 30 perc és 24 óra, előnyösebben 1 és 16 óra közötti idő

általában elegendő. A reakció befejeződése után a kívánt cianovegyületet O-trialkil-szilil-származék formájában úgy kaphatjuk, hogy a reakcióelegyet bepároljuk, a koncentrátumot vízzel nemelegyedő szerves oldószerrel extraháljuk, az extraktumot gyengén alkalikus vizes oldattal, például vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd az oldószert lepároljuk. Szükséges esetben a kapott terméket tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

Ezután az O-trialkil-szilil-csoportot eltávolítjuk. Ezt a reakciót úgy végezzük, hogy a trialkil-szilil-vegyületet katalitikus mennyiségű savval (például p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval vagy sósavval) megfelelő oldószerben kezeljük, amelynek a természete nem meghatározó, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt említjük. A reakció táp hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 60°C közötti hőfokon, előnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb

körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 10 perc és 5 óra, előnyösebben 30 perc és 2 óra közötti idő általában elegendő.

Ezen lépés terméke olyan vegyület, amelyben az eredeti vegyület karboxilcsoportját ciano-metil-csoport helyettesíti, azaz az eredeti vegyületnél eggyel több szénatomot tartalmaz.

A reakció befejeződése után a terméket a reakcióelegyből a hagyományos eljárásokkal, például: a reakcióelegy bepárlásával, a koncentrátum vízzel nemelegyedő szerves oldószerrel, például etil-acetáttal történő extrahálásával, majd az extraktum gyengén alkalikus vizes oldattal, például vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal történő mosásával, és az oldószer lepárlásával különíthetjük el. Szükséges esetben a kapott terméket tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

H2. lépés

Ez a lépés a H1. lépés alternatívája, és olyan ciano-vegyületet eredményez, amely az eredeti karbonsavval azonos számú szénatomot tartalmaz.

Ezen lépés első részében a karbonsav vegyületet a megfelelő karbamoilvegyületté alakítjuk oly módon, hogy a karbonsav vegyületet (vagy reakcióképs származékát, például kevés szénatomos alkil-észterét, így metil-észterét, sav-

halogenidjét, például a kloridját, vagy savanhidridjét, amelyeket jól ismert módszerekkel állítunk elő) ammóniával reagáltatjuk.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy az etanolt; a ketonokat, így az acetont vagy a metil-etil-ketont; és a vizet említjük. Ezek közül az alkoholokat (különösen a metanolt) részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 10°C és 50°C közötti hőfokon, előnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 1 óra és 10 nap, előnyösebben 10 óra és 8 nap közötti idő általában elegendő.

A képződött karbamoilvegyületet azután dehidratáljuk, így cianovegyületet kapunk.

Ez úgy történhet, hogy a megfelelő karbamoilvegyületet

dehidratálószerrel, előnyösen egy savanhidriddel, így ecet-savanhidriddel, trifluor-ecetsavanhidriddel, metánszulfon-savanhidriddel vagy trifluor-metánszulfonsavanhidriddel vagy tionil-kloriddal kezeljük. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagen-sekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy a xilolt; a halogénezett szénhidrogéneket, különösen a halogénezett alifás szénhidro-géneket, így a metilén-dikloridot és a kloroformot; az éte-reket, így a dietil-étert, tetrahydrofuránt és a dioxánt; és az észtereket, így az etil-acetátot és a butil-acetátot em-lítjük. A reakciót szerves amin, előnyösen trietil-amin, piridin vagy N-metil-morfolin jelenlétében játszadjuk le.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy a reakció kényel-mesen megvalósítható -10°C és 100°C közötti, előnyösebben 0°C és 50°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezete-sen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 10 perc és 16 óra, előnyö-sebben 30 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a terméket úgy nyerhetjük ki, hogy enyhén bázikus vizes oldatot (például vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot) és vízzel nemelegyedő oldószert, például etil-acetátot adunk a reakcióelegyhez, a szerves oldószerréteget elválasztjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A terméket azután szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

H3. lépés

Ebben a lépésben a tetrazolil-metil- vagy tetrazolil-vegyületet állítjuk elő, a H1. lépésben leírt módon kapott ciano-metil-vegyület illetve a H2. lépésben leírt módon kapott cianovegyület cianocsoportjának tetrazolilcsoporttá alakításával. Ezt a lépést a következő reakciókkal valósíthatjuk meg.

(a) reakció: alkálifém-aziddal végzett reakció

Ezt a reakciót úgy végezzük, hogy a megfelelő ciano-metil- vagy cianovegyületet megfelelő mennyiségű, például 1-5 ekvivalens, előnyösebben 1-3 ekvivalens alkálifém-aziddal, így lítium-aziddal, nátrium-aziddal vagy kálium-aziddal, előnyösen nátrium-aziddal ammónium-halogenid jelenlétében reagáltatjuk. A reakciót általában és előnyösen oldószerben végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre,

és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az étereket, így a dioxánt vagy az 1,2-dimetoxi-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt; az amidokat, így a dimetil-formamidot vagy a dimetil-acetamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot említjük. Az alkalmazott ammónium-halogenid mennyisége előnyösen 0,5 és 2 ekvivalens, előnyösebben 1 és 1,2 ekvivalens között van a ciano-metil- vagy cianovegyület 1 móljára számítva. Az alkalmas ammónium-halogenidek többek között az ammónium-fluorid, az ammónium-klorid és az ammónium-bromid, előnyös az ammónium-klorid.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható 70°C és 150°C közötti, előnyösebben 90°C és 120°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 10 óra és 7 nap, előnyösebben 1 és 5 nap közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a terméket a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Például vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk a reakcióelegyhez, a szerves oldószerréteget elválasztjuk, majd belőle az oldószert lepároljuk, így a termé-

ket kapjuk, amelyet szükséges esetben tovább tisztíthatunk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlop-kromatográfia.

(b) reakció: trialkil- vagy triaril-ón-aziddal végzett

reakció

Ezt a reakciót úgy végezzük, hogy a cianovegyületet megfelelő mennyiségű, például 1-3, előnyösebben 1-2 ekvivalens trialkil-ón-aziddal vagy triaril-ón-aziddal reagáltatjuk. A trialkil-ón-azidokra példaként azokat említjük, amelyekben az alkilcsoportok mindegyike 1-6 szénatomos, ilyen a trimetil-ón-azid, a trietil-ón-azid vagy a tributil-ón-azid. A triaril-ón-azidok többek között a trifenil-ón-azid vagy a tritolil-ón-azid. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként a szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt, xilolt vagy heptánt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a diklór-etánt vagy a kloroformot; az étere-
ket, így a dioxánt vagy az 1,2-dimetoxi-etánt; az észtere-
ket, így az etil-acetátot vagy a butil-acetátot; az amido-
kat, így a dimetil-formamidot vagy a dimetil-acetamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot említjük. A kapott ón-adduktumot azután savval (előnyösen sósavval vagy

kénsavval), bázissal (előnyösen alkálifém-hidroxiddal, így nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, alkálifém-karbonáttal, így nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal, vagy alkálifém-hidrogén-karbonáttal, így nátrium-hidrogén-karbonáttal vagy kálium-hidrogén-karbonáttal) vagy egy alkálifém-fluoriddal (előnyösen nátrium-fluoriddal vagy kálium-fluoriddal) kezeljük. A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagenzekre, és hogy a reagenzeket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek többek között az előzőekben felsoroltak; az alkoholok, így a metanol vagy az etanol; a víz; és a vizes alkoholok.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy az önvegyülettel a reakció kényelmesen megvalósítható 60°C és 150°C közötti, előnyösebben 80°C és 120°C közötti hőfokon, és a savas, bázisos vagy fluoridos kezelés szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagenzek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 8 óra és 7 nap, előnyösebben 1 és 5 nap közötti idő általában elegendő az önvegyülettel végzett reakcióhoz, míg a sa-

vas, bázisos vagy fluoridos kezelés rendszerint 30 perc és 24 óra közötti, előnyösebben 1 és 6 óra közötti időt igényel.

A reakció befejeződése után a terméket a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például a reakcióelegyhez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk, és a szerves réteget elválasztjuk, majd belőle az oldószert lepároljuk, így a terméket kapjuk, amelyet szükséges esetben tovább tisztíthatunk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

(c) reakció: trialkil- vagy triaril-ón-halogeniddel és
alkálifém-aziddal végzett reakció

Ezt a reakciót a (b) reakciónál leírt módon valósítjuk meg, azzal az eltéréssel, hogy például 1-3 ekvivalens, előnyösebben 1-2 ekvivalens trialkil- vagy triaril-ón-halogenidet (például trimetil-ón-kloridot, trietil-ón-kloridot, tributil-ón-kloridot vagy trifenil-ón-kloridot) és megfelelő mennyiségű, például 1-3 ekvivalens, előnyösebben 1-2 ekvivalens alkálifém-azidot (előnyösen nátrium-azidot vagy kálium-azidot) használunk a trialkil- vagy triaril-ón-azid helyett.

A reakció befejeződése után a terméket a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például a reakcióelegyhez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert,

így etil-acetátot adunk, és a szerves réteget elválasztjuk, majd belőle az oldószert lepároljuk, így a terméket kapjuk, amelyet szükséges esetben tovább tisztíthatunk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlopkromatográfia.

I) reakcióvázlat

A karboxi-alkil-csoportot tartalmazó vegyületeket a megfelelő α -hidroxikarbonil-vegyületekké alakíthatjuk a karboxilrész α -hidroxilezésével, oly módon, hogy a karboxi-alkil-csoportot tartalmazó vegyületet bázissal, majd azután molekuláris oxigénnel (előnyösen oxigén gázzal) reagáltatjuk.

Az alkalmazott bázis természetére vonatkozóan nincs különösebb megkorlátozás, és bármely bázis, amelyet az α -hidroxilezési reakciókban általában használnak, itt is alkalmazható. Megfelelő bázisok például a szerves fém-bázisok, így a butil-lítium, lítium-diizopropil-amid, nátrium-hexametil-diszilazid és a lítium-hexametil-diszilazid (amelyek a 4 347 375 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatók elő). Ezek közül a nátrium-hexametil-diszilazidot vagy a lítium-hexametil-diszilazidot (különösen a lítium-hexametil-diszilazidot) részesítjük előnyben.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer

természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az előnyös oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dime-toxi-etánt említjük. Ezek közül az étereket, különösen a tetrahidrofuránt részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 100°C közötti, előnyösebben kb. 0°C és 50°C közötti hőfokon.

A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbe-meneteléhez 10 perc és 24 óra közötti, előnyösebben 30 perc és 60 óra közötti idő elegendő.

A reakció befejeződése után a kívánt vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például az egyik megfelelő eljárás szerint a reakcióelegyhez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet

tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; a kapott oldatot szárítószeren, így vízementes magnézium-szulfáton szárítjuk; majd az oldószert lepároljuk. Az így kapott kívánt vegyület szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, nevezetesen az oszlop-kromatográfia.

J) reakcióvázlat

Az általános képletekben R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 jelentése a fenti, és R^{51} jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom.

J) lépés

Ebben a lépésben egy (XXXV) általános képletű indolvegyületből Vilsmeier-reakcióval, oxi-foszforsil-klorid és dimetil-formamid vagy dimetil-acetamid alkalmazásával egy (XXXVI) általános képletű acetilvegyületet állítunk elő,

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; és az amidokat, így a formamidot, dimetil-formamidot vagy dimetil-

-acetamidot említjük. Ezek közül különösen a dimetil-formamid és a dimetil-acetamid alkalmazását részesítjük előnyben, mivel ezek a vegyületek egyúttal reaktánsok is.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer és a kiindulási anyagok természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 200°C közötti, előnyösebben 0°C és 100°C közötti, legelőnyösebben 5°C és 10°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószer természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 10 perc és 12 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a terméket a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például az egyik alkalmas eljárás szerint a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; a reakcióelegyhez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. Az így

kapott vegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, különösen az oszlopkromatográfia.

K) reakcióvázlat

Az általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 és Y^3 jelentése a fenti, R^{50} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és X jelentése kilepőcsoport.

K1. lépés

Ebben a lépésben a (XXXVI) általános képletű vegyület metil-tio-csoportját szulfinil- vagy szulfurilcsoporttá oxidáljuk, így (XXXVIII) vagy (XXXIX) általános képletű vegyületet kapunk.

Az ilyen típusú reakció esetén általánosan alkalmazott bármely oxidációs eljárás használható, noha a katalitikus oxidációs eljárást részesítjük előnyben.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerek nem-polárisak. Ezekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt; a

halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; az alkoholokat, így a metanolt vagy etanolt említjük. A halogénezett szénhidrogének vagy éterek, különösen a metilén-diklorid vagy a tetrahydrofurán oldószerként való alkalmazását részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás a katalizátort illetően sem, és bármely, a hagyományos reakciókban általánosan alkalmazott katalizátor használható itt is. Megfelelő katalizátor például a m-klór-perbenzoesav.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -78°C és 80°C közötti, előnyösebben 0°C és 50°C közötti hőfokon, és legelőnyösebben szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 10 perc és 12 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a célvegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például egy alkalmas módszer szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak, ki-

szűrjük; a szűrlethez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk; a szerves fázist vízzel mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, különösen az oszlopkromatográfia.

K2. lépés

Ebben a lépésben egy (XXXVIII) vagy egy (XXXIX) általános képletű vegyületből Pummerer-átrendeződéssel, a Tetrahedron Letters 25(17), 1753 (1984) irodalmi helyen leírt módon (XL) általános képletű vegyületet állítunk elő.

A (XXXVIII) vagy (XXXIX) általános képletű vegyületet erős karbonsavanhidriddel, ebben az esetben előnyösen trihalogénezett ecetsavanhidriddel, így trilfluor-ecetsavanhidriddel reagáltatjuk az ilyen típusú reakciók esetén szokásos körülmények között. A reakcióelegyet azután megfelelően szárítjuk, például vízmentes magnézium-szulfáttal, majd hidrolizáljuk. A hidrolízist alkohollal, így metanollal vagy etanollal, vagy savas vizes oldatokkal, így vizes ecetsavval valósíthatjuk meg.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer

természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt vagy xilolt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot és a diklór-etánt; az étereket, így a dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt vagy a dimetoxi-etánt; a nitrileket, így az acetonitrilt vagy izobutironitrilt; az amidokat, így a formamidot, a dimetil-formamidot, a dimetil-acetamidot vagy a hexametil-foszfor-sav-triamidot; és a szulfoxidokat, így a dimetil-szulfoxidot vagy szulfolánt említjük. Ezek közül a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot részesítjük előnyben.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Általában úgy találtuk, hogy a reakció kényelmesen megvalósítható -50°C és 80°C közötti, előnyösebben 0°C és 30°C közötti hőfokon, és legelőnyösebben kb. szobahőmérsékleten. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban feltéve, hogy a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 5 óra, előnyösebben 10 és 30 perc közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a célvegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például egy

alkalmas módszer szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak jelen, kiszűrjük; a szűrlethez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk; a szerves fázist vízzel vagy egy vizes oldattal mossuk; a kívánt vegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószereken, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, különösen az oszlopkromatográfia.

K3. lépés

Ebben a reakcióban egy (XL) általános képletű vegyületet egy $R^{50}-X$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (a képletben R^{50} és X jelentése a fenti) (XLI) általános képletű vegyület előállítására. Az $R^{50}-X$ általános képletű vegyület megfelelő mennyisége például 1-4 ekvivalens (előnyösebben 2-3 ekvivalens), és a reakciót előnyösen oldószerben, bázis jelenlétében vagy távollétében, de előnyösebben bázis jelenlétében végezzük.

Az X által képviselt kilépőcsoport természetére vonatkozóan nincs különösebb megszorítás, feltéve, hogy nukleofil maradékként képes kilépni, amint az a szakterületen jól ismert. Előnyös kilépőcsoportok többek között a következők: a halogénatomok, így a klór, bróm- és jódatom; a kevés széna-

tomos alkoxi-karbonil-oxi-csoportok, így a metoxi-karbonil-oxi- és az etoxi-karbonil-oxi-csoport; a halogénezett alkil-karbonil-oxi-csoportok, így a klór-acetoxi-, diklór-acetoxi-, triklór-acetoxi- és a trilfluor-acetoxi-csoport; a kevés szénatomos alkánszulfonil-oxi-csoportok, így a metánszulfonil-oxi- és az etánszulfonil-oxi-csoport; a kevés szénatomos halogén-alkánszulfonil-oxi-csoportok, így a trifluor-metánszulfonil-oxi- és a pentafluor-etánszulfonil-oxi-csoport; és az aril-szulfonil-oxi-csoportok, így a benzolszulfonil-oxi-, p-toluolszulfonil-oxi- és a p-nitro-benzolszulfonil-oxi-csoport. Ezek közül a halogénatomokat, a kevés szénatomos halogén-alkánszulfonil-oxi-csoportokat és az aril-szulfonil-oxi-csoportokat részesítjük előnyben.

A reakciót általában és előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Nincs különösebb megkötés az alkalmazott oldószer természetére vonatkozóan, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra vagy az abban résztvevő reagensekre, és hogy a reagenseket, legalább kis mértékben, oldja. Az alkalmas oldószerekre példaként az alifás szénhidrogéneket, így a hexánt és a heptánt; az aromás szénhidrogéneket, így a benzolt, toluolt és a xilolt; a halogénezett szénhidrogéneket, így a metilén-dikloridot, kloroformot, széntetrakloridot, diklór-etánt, klór-benzolt és a diklór-benzolt; az észtereket, így az etil-formiátot, etil-acetátot, propil-acetátot, butil-acetátot és a dietil-karbonátot; az étereket, így a dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt, dimetoxi-etánt és a dietilénglikol-dimetil-étert; a nitri-

leket, így az acetonitrilt és az izobutironitrilt; és az amidokat, így a formamidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, az N-metil-2-pirrolidont, az N-metil-pirrolidinont és a hexametil-foszforsav-triamidot említjük. Ezek közül az éterek és amidok, különösen a dimetoxi-etán, a tetrahidrofurán vagy a dimetil-formamid oldószerkénti használatát részesítjük előnyben.

Hasonlóképpen nincs különösebb megszorítás az alkalmazott bázis természetét illetően sem, és bármely bázis amelyet a szokásos reakciókban általában használnak, egyformán alkalmazható itt is. Megfelelő bázisok például a szerves bázisok, így az N-metil-morfolin, trietil-amin, tributil-amin, diizopropil-etil-amin, diciklohexil-amin, N-metil-piperidin, piridin, 4-(1-pirrolidinil)-piridin, pikolin, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin, 2,6-di(terc-butil)-4-metil-piridin, kinolin, N,N-dimetil-anilin és az N,N-dietyl-anilin. Kívánt esetben katalitikus mennyiségben 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, 4-(1-pirrolidinil)-piridint vagy más bázisok kombinációját is alkalmazhatjuk. A reakció elősegítése érdekében egy kvaterner ammóniumsót (így benzil-trietil-ammónium-kloridot vagy tetrabutyl-ammónium-kloridot) vagy egy koronaéttert (így dibenzo-18-korona-6-ot) is adhatunk a reakcióelegyhez.

A reakció tág hőmérsékleti határok között végbemehet, és a találmány szempontjából a pontos reakcióhőmérséklet nem meghatározó. Az előnyös reakcióhőmérséklet olyan tényezőktől függ, mint az oldószer, az alkalmazott kiindulási anyag vagy

a reagens természete. Azonban általában úgy találtuk, hogy az alkilezési vagy aralkilezési reakció kényelmesen megvalósítható -20°C és 60°C közötti, előnyösebben 0°C és 20°C közötti hőfokon. Megállapítottuk, hogy bármilyen acilezési reakciót kényelmesen elvégezhetünk -78°C és szobahőmérséklet között, előnyösebben -78°C és 0°C közötti hőfokon. A reakcióhoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, nevezetesen a reakció hőmérsékletétől és az alkalmazott reagensek és oldószerek természetétől függően. Azonban, ha a reakciót a fentebb körvonalazott előnyös körülmények között valósítjuk meg, végbemeneteléhez 5 perc és 24 óra, előnyösebben 5 perc és 6 óra közötti idő általában elegendő.

A reakció befejeződése után a célvegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel nyerhetjük ki. Például egy alkalmas módszer szerint: a reakcióelegyet tökéletesen semlegesítjük; az oldatlan anyagokat, amennyiben vannak, kiszűrjük; a szűrlethez vizet és vízzel nemelegyedő szerves oldószert, így etil-acetátot adunk; a szerves fázist vízzel mossuk; a célvegyületet tartalmazó szerves fázist elválasztjuk; az extraktumot szárítószeren, így vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk; és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A célvegyületet szükséges esetben tovább tisztíthatjuk olyan szokásos módszerekkel, mint az átkristályosítás, az átcsapás vagy a különféle kromatográfiás eljárások, különösen az oszlopkromatográfia.

Eljárhatunk úgy is, hogy a K2. és K3. lépéseket "egyedényes" reakcióként végezzük. Így az erős karbonsavanhidrides reakció után egy megfelelő hidrolizálószerrel, az $R^{50}-X$ általános képletű vegyületet és a bázist egyszerre adjuk a reakcióelegyhez. A reakciót az oldószerrel, hőmérsékletet és időt tekintve az előzőekben leírtakhoz hasonló körülmények között valósítjuk meg.

A jelen találmány szerinti különféle vegyületek előállítását az alábbi nem-korlátozó példák szemléltetik.

1. példa

[2-Hidroxil-1,1-bisz(metil-tio)-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il]-ecetsav-terc-butil-észter

1(a) 3-(Indol-3-il)-propionsav-metil-észter

24,8 g 3-(indol-3-il)-propionsav 500 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához jeges hűtés közben 36,2 g porított kálium-karbonátot, majd 10,2 ml metil-jodidot adunk 50 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldat formájában. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, és 3 órán át keverjük. Ezt követően jeges vizet adunk hozzá, és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 500 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 25,8 g cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyag formájában.

1(b) 3-[4-(Metil-tio)-4-(metil-szulfinil)-3-oxo-butén-1-il]-
-indol

13,1 g 55%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 100 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 11,2 g metil-(metil-szulfinil)-szulfidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 2 órán át keverjük. Ezután 12,2 g, az 1(a) példában előállított 3-(indol-3-il)-propionsav-metil-észter 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá, majd a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően 1 n sósavval savanyítjuk, a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a kapott szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 400 g szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 16,8 g cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

1(c) 1,1-Bisz(metil-tio)-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-on

10,6 g, az 1(b) példában leírtak szerint kapott 3-[4-(metil-tio)-4-(metil-szulfinil)-3-oxo-butén-1-il]-indol, 150 ml tetrahidrofurán és 40 ml benzol elegyéhez 680 mg p-toluolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet ezt követően 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával semlegesítünk. Az oldószert a kapott elegyből csökkentett nyomáson végzett

lepárlással eltávolítjuk, és a maradékhoz etil-acetátot adunk. A vizes réteget ezután etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 300 g szilikagélből készült oszlopon, hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így módon 9,7 g cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

1(d) [2-Hidroxi-1,1-bisz(metil-tio)-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észter

13,9 g diizopropil-amin 50 ml toluollal készült oldatához -78°C -on 53 ml 1,7 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot adunk. A reakcióelegyet ezután 0°C -ra melegítjük, és 15 percig keverjük, majd ismét -78°C -ra hűtjük, és 5,0 g, az 1(c) példában előállított 1,1-bisz(metil-tio)-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-on 10 ml toluollal készült oldatát adjuk a hideg oldathoz. A reakcióelegyet még 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és a keverést 2 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk. A vizes réteget toluollal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 250 g szilikagélből készült oszlopon, benzollal eluálva kromatografáljuk, így 6,8 g cím szerinti vegyületet különítünk

el amorf szilárd anyag formájában.

2. példa

[1-(Metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-terc-butil-észter

3,37 g, az 1. példában kapott [2-hidroxi-1,1-bisz(metil-tio)-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észter 40 ml xilollal készült oldatához 2,5 ml jégecetet adunk. A reakcióelegyet ezután 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával semlegesítjük. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 80 g szilikagélből készült oszlopon benzol és etil-acetát 19:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2,40 g cím szerinti vegyületet, amely 137-138°C-on olvad; 50 mg 2-hidroxi-1-(metil-tio)-karbazolt, amely 138-140°C-on olvad; 85 mg (2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav-(terc-butil)-észtert, amely 156-157°C-on olvad; és 125 mg 3,3a,4,5,10,10b-hexahidro-3a-hidroxi-10b-(metil-tio)-furo-[2,3-a]karbazol-2-ont (amorf szilárd anyagként) különítünk el.

A fenti vegyületek ¹NMR-spektrumának [(CDCl₃, 270 MHz), δ ppm] adatai a következők.

[1-(Metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észter:

1,46 (9H, szingulett);

2,36 (3H, szingulett);

4,05 (2H, szingulett);
 7,21 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 7,24 (1H, triplett, $J = 7,9\text{Hz}$);
 7,42 (1H, triplett, $J = 7,9\text{Hz}$);
 7,49 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);
 7,99 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);
 8,04 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 8,62 (1H, széles szingulett).

2-Hidroxi-1-(metil-tio)-karbazol

2,33 (3H, szingulett);
 6,77 (1H, szingulett);
 6,93 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);
 7,22 (1H, triplett, $J = 7,7\text{Hz}$);
 7,36 (1H, triplett, $J = 7,7\text{Hz}$);
 7,45 (1H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$);
 7,94 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);
 7,96 (1H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$);
 8,39 (1H, széles szingulett).

(2-Hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-karbazol-2-il)-ecetsav-
 -(terc-butyl)-észter

1,49 (9H, szingulett);
 2,3-2,5 (2H, multiplett);
 2,60 (1H, dublett, $J = 14,6\text{Hz}$);
 2,69 (1H, dublett, $J = 14,6\text{Hz}$);
 3,02 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J =$
 5,1Hz, 8,7Hz, 17,4Hz);

3,23 (1H, dublettek tripllettje, $J = 5,1\text{Hz}, 17,4\text{Hz}$);
 4,59 (1H, szingulett);
 7,1-7,2 (1H, multiplett);
 7,3-7,5 (2H, multiplett);
 7,66 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);
 8,81 (1H, széles szingulett).

3,3a,4,5,10,10b-Hexahidro-3a-hidroxi-10b-(metil-tio)-
 -furo[2,3-a]karbazol-2-on

2,08 (3H, szingulett);
 2,12 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 5,9\text{Hz}, 9,9\text{Hz}, 13,9\text{Hz}$);
 2,27 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 3,3\text{Hz}, 5,9\text{Hz}, 13,9\text{Hz}$);
 2,70 (1H, dublett, $J = 16,8\text{Hz}$);
 2,74 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 5,9\text{Hz}, 9,9\text{Hz}, 17,2\text{Hz}$);
 2,78 (1H, dublett, $J = 16,8\text{Hz}$);
 3,02 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 3,3\text{Hz}, 5,9\text{Hz}, 17,2\text{Hz}$);
 3,17 (1H, szingulett);
 7,14 (1H, tripllett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 7,28 (1H, tripllett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 7,38 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 7,53 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 8,40 (1H, széles szingulett).

3. példa

[1-(Metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

51 mg, a 2. példában kapott [1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észterhez 5 ml hangyasavat adunk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, és 4 órán át keverjük. Ezt követően a hangyasavat csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 44 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 210-212°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,36 (3H, szingulett);
 4,20 (2H, szingulett);
 7,22 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 7,2-7,3 (1H, multiplett);
 7,44 (1H, triplett, J = 7,6Hz);
 7,48 (1H, triplett, J = 7,6Hz);
 8,01 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 8,04 (1H, dublett, J = 7,6Hz);
 8,63 (1H, széles szingulett).

4. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)- -észter

98 mg, a 2. példában kapott [1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észter 1 ml N,N-dimetil-formamid-dal készült oldatát jeges hűtés közben 13 mg 55%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 2 ml N,N-dimetil-formamid-

dal készült szuszpenziójához adjuk. A reakcióelegyhez ezután 51 mg benzil-bromidot adunk, és az elegyet 1 órán át keverjük. Ezt követően vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 4 g szilikagélből készült oszlopon, hexán és benzol 1:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 120 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,43 (9H, szingulett);
- 1,98 (3H, szingulett);
- 4,09 (2H, szingulett);
- 6,35 (2H, szingulett);
- 7,03 (2H, dublett, $J = 6,5\text{Hz}$);
- 7,1-7,5 (7H, multiplett);
- 8,08 (2H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

5. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követjük, és a kiindulási anyagok ott leírt relatív arányait használjuk, azonban [9-benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert alkalmazunk kiindulási anyagként, így a cím szerinti vegyületet kvantitatív hozammal kapjuk, op. 182-183°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,95 (3H, szingulett);

4,22 (2H, szingulett);
 6,34 (2H, szingulett);
 7,03 (2H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$);
 7,1-7,5 (7H, multiplett);
 8,0-8,2 (2H, multiplett).

6. példa

[9-(4-Klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-(terc-butyl)-észter

A 4. példa szerinti eljárást követjük, és a kiindulási anyagok 4. példában leírt relatív arányait használjuk, azonban 4-(klór-benzil)-kloridot alkalmazunk kiindulási anyagként, így a cím szerinti vegyületet 96%-os hozammal olaj alakjában kapjuk.

7. példa

[9-(4-Klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követjük, és a kiindulási anyagok 3. példában leírt relatív arányait használjuk, azonban a 6. példában kapott [9-(4-klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert alkalmazzuk kiindulási anyagként, így a cím szerinti vegyületet kvantitatív hozammal kapjuk, op. 176-178°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,01 (3H, szingulett);
 4,23 (2H, szingulett);
 6,30 (2H, szingulett);

6,96 (2H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);

7,43 (1H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);

8,0-8,2 (2H, multiplett).

8. példa

[9-(4-Fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-(terc-butyl)-észter

A 4. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírt relatív arányait használva, azonban kiindulási anyagként 4-fluor-benzil-bromidot alkalmazva, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, olaj alakjában.

9. példa

[9-(4-Fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírt relatív arányait alkalmazva, de a 8. példában kapott [5-(4-fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, op. 156-157°C.

Magmáneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,00 (3H, szingulett);

4,22 (2H, szingulett);

6,30 (2H, szingulett);

6,8-7,1 (4H, multiplett);

7,2-7,4 (3H, multiplett);

7,43 (1H, triplett, $J = 8,0\text{Hz}$);

8,08 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);

8,10 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

10. példa

[9-(4-Nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-(terc-butyl)-észter

A 4. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait használva, azonban kiindulási anyagként 4-nitro-benzil-bromidot alkalmazva, a cím szerinti vegyületet kapjuk 94%-os hozammal, olaj alakjában.

11. példa

[9-(4-Nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 10. példában kapott [5-(4-nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, amorf szilárd anyag formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,02 (3H, szingulett);

4,21 (2H, szingulett);

6,41 (2H, szingulett);

7,17 (2H, dublett, $J = 8,5\text{Hz}$);

7,2-7,4 (5H, multiplett);

7,44 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);

8,0-8,2 (4H, multiplett).

12. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-hidroxi-ecetsav- -(terc-butil)-észter

65 mg, a 4. példában kapott [9-benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észter 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,47 ml 1,0 mólos tetrahidrofurános lítium-hexametil-diszilazid-oldatot adunk jeges hűtés közben. A reakcióelegyet ezután 1 órán át atmoszférikus oxigén jelenlétében keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 1,5 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 43 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,34 (9H, szingulett);

2,09 (3H, szingulett);

3,69 (1H, széles szingulett);

6,23 (1H, szingulett);

6,37 (2H, szingulett);

7,01 (2H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);

7,1-7,5 (7H, multiplett);

8,09 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);

8,13 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$).

13. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav- -benzil-észter

a) Az 1. és 2. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1. és 2. példában leírthoz hasonló relatív arányait használva, azonban kiindulási anyagként 3-(indol-3-il)-vajsavat alkalmazva, [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-benzil-észtert kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

b) 280 mg 55%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 30 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 2,42 g, az a) lépésben kapott [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-benzil-észtert 40 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatban, ezt követően 1,1 g benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 80 g szilikagélből készült oszlopon hexán és benzol 1:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2,7 g cím szerinti vegyületet olaj formájában, és 195 mg 2-[4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav-benzil-észtert szintén olaj alakjában különítünk el.

14. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

1,16 g, a 13a) példában kapott [9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-benzil-észterhez 50 ml etanol és 50 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután 1 n sósav hozzáadásával megsavanyítjuk, végül csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékhoz etil-acetátot adunk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 20 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 0,90 g cím szerinti vegyületet különítünk el, amely 219-220°C-on olvad. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,96 (3H, szingulett);
- 2,89 (3H, szingulett);
- 4,15 (1H, szingulett);
- 6,40 (2H, szingulett);
- 7,0-7,5 (9H, multiplett);
- 8,19 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

15. példa

2-[4-Metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav

A 14. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási

anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányát használva, azonban a 13. példában kapott 2-[4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav-benzil-észtert alkalmazva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 93%-os hozammal, op. 186-187°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,16 (3H, szingulett);
 2,91 (3H, szingulett);
 3,11 (1H, dublettek dublettje, J = 7,5Hz, 13,7Hz);
 3,53 (1H, dublettek dublettje, J = 7,5Hz, 13,7Hz);
 5,18 (1H, triplett, J = 7,5Hz);
 7,1-7,6 (9H, multiplett);
 8,17 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 8,70 (1H, széles szingulett).

16. példa

2-[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil- -propionsav-(terc-butil)-észter

220 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 826 mg, a 2. példában kapott [1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert adunk 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldat formájában. Ezt követően 855 mg benzil-bromidot adunk az elegyhez, amelyhez azután szobahőmérsékletre melegítünk, és 1 órán át keverünk. A reakcióelegyhez ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk. A vizes réteget etil-acetáttal extra-

háljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 30 g szilikagélből készült oszlopon hexán és benzol 1:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,21 g cím szerinti vegyületet különítünk el olajalakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,30 (9H, szingulett);
- 1,89 (3H, szingulett);
- 2,99 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,2\text{Hz}$, $13,7\text{Hz}$);
- 3,41 (1H, dublettek dublettje, $J = 8,0\text{Hz}$, $13,7\text{Hz}$);
- 5,23 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,2\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$);
- 6,31 (2H, szingulett);
- 6,9-7,5 (14H, multiplett);
- 8,07 (1H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$);
- 8,13 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$).

17. példa

2-[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 16. példában kapott 2-[9-benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 99%-os hozammal, op. $154-156^\circ\text{C}$.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,86 (3H, szingulett);

3,06 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}$, $13,7\text{Hz}$);
 3,48 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}$, $13,7\text{Hz}$);
 5,39 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 6,32 (2H, szingulett);
 6,9-7,0 (2H, multiplett);
 7,1-7,5 (12H, multiplett);
 8,09 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 8,15 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$).

18. példa

2-[9-(4-Klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-
-(4-klór-fenil)-propionsav-(terc-butil)-észter

A 16. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 16. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de kiindulási anyagként 4-klór-benzil-kloridot használva, a cím szerinti vegyületet 95%-os hozammal, olaj formájában kapjuk.

19. példa

2-[9-(4-Klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-
-(4-klór-fenil)-propionsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 18. példában kapott 2-[9-(4-klór-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-(4-klór-fenil)-propionsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, op. $104-107^{\circ}\text{C}$.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,95 (3H, szingulett);
 3,02 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}, 13,8\text{Hz}$);
 3,43 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}, 13,8\text{Hz}$);
 5,35 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 6,27 (2H, szingulett);
 6,8-7,5 (12H, multiplett);
 8,0-8,2 (2H, multiplett).

20. példa

2-[9-(4-Fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionsav-(terc-butyl)-észter

A 16. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 16. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de kiindulási anyagként 4-fluor-benzil-bromidot használva, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, olajként.

21. példa

2-[9-(4-Fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 20. példában kapott 2-[9-(4-fluor-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, op. 90-94°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,93 (3H, szingulett);
 3,03 (1H, dublettek dublettje, J = 7,5Hz, 13,7Hz);
 3,44 (1H, dublettek dublettje, J = 7,5Hz, 13,7Hz);
 5,36 (1H, triplett, J = 7,5Hz);
 6,25 (2H, szingulett);
 6,7-7,5 (12H, multiplett);
 8,0-8,2 (2H, multiplett).

22. példa

2-[9-(4-Nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-
-(4-nitro-fenil)-propionsav-(terc-butyl)-észter

A 16. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 16. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de kiindulási anyagként 4-nitro-benzil-bromidot használva, a cím szerinti vegyületet kapjuk 92%-os hozammal, olajként.

23. példa

2-[9-(4-Nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-
-(4-nitro-fenil)-propionsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 22. példában kapott 2-[9-(4-nitro-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-(4-nitro-fenil)-propionsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, amorf szilárd

anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,96 (3H, szingulett);
 3,13 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}, 13,7\text{Hz}$);
 3,56 (1H, dublettek dublettje, $J = 7,5\text{Hz}, 13,7\text{Hz}$);
 5,37 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 6,28 (1H, dublett, $J = 17,8\text{Hz}$);
 6,47 (1H, dublett, $J = 17,8\text{Hz}$);
 7,12 (2H, dublett, $J = 8,7\text{Hz}$);
 7,2-7,5 (6H, multiplett);
 8,0-8,2 (6H, multiplett).

24. példa

2-[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil- -propionsav-benzil-észter

23 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 3 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 100 mg, a 13a) példában kapott [9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-benzil-észtert 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatban, majd 91 mg benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, és 1 órán át keverjük. Ezt követően telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 3 g szilikagélből készült oszlopon hexán és benzol 1:2 térfogat-

arányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 142 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

25. példa

2-[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil- -propionsav

A 14. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 24. példában kapott 2-[9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav-benzil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 91%-os hozammal, op. 199-200°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,85 (3H, szingulett);
- 2,92 (3H, szingulett);
- 3,03 (1H, dublettek dublettje, J = 7,4Hz, 13,7Hz);
- 3,46 (1H, dublettek dublettje, J = 7,4Hz, 13,7Hz);
- 5,38 (1H, triplett, J = 7,4Hz);
- 6,36 (1H, szingulett);
- 6,99 (2H, dublett, J = 7,9Hz);
- 7,1-7,5 (12H, multiplett);
- 8,20 (1H, dublett, J = 7,8Hz).

26. példa

1-Metil-karbazol-2-karbonsav

100 mg, a C. J. Moody és K. F. Rahimtoola által a J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I. 674 (1990) irodalmi helyen le-

írt módon előállított 1-metil-karbazol-2-karbonsav-etil-észterhez 4 ml etanolt és 4 ml 2 n vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 n vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot adunk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítva 81 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely >240°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,89 (3H, szingulett);
 7,24 (1H, triplett, J = 8,0Hz);
 7,45 (1H, triplett, J = 8,0Hz);
 7,52 (1H, dublett, J = 8,0Hz);
 7,90 (1H, dublett, J = 8,4Hz);
 7,94 (1H, dublett, J = 8,4Hz);
 8,09 (1H, dublett, J = 8,0Hz);
 8,89 (1H, széles szingulett).

27. példa

1-Metil-karbazol-3-karbonsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de kiindulási anyagként 1-metil-karbazol-3-karbonsav-etil-észtert használva, a cím szerinti vegyületet

kapjuk 92%-os hozammal, amely $>240^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,61 (3H, szingulett);
 7,26 (1H, triplett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 7,43 (1H, triplett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 7,51 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 7,98 (1H, szingulett);
 8,10 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 8,71 (1H, szingulett);
 9,20 (széles szingulett).

28. példa

9-Benzil-1-metil-karbazol-2-karbonsav-etil-észter

10 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 2 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 29 mg 1-metil-karbazol-2-karbonsav-etil-észtert 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatban, majd 29 mg benzil-bromidot adunk, és azután a reakcióelegyet jeges hűtés közben 1 órán át keverjük. Ezt követően telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 1 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 38 mg cím szerinti vegyületet különítünk el, amely $79-89^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,40 (3H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
2,80 (3H, szingulett);
4,38 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
5,79 (2H, szingulett);
7,07 (2H, dublett, $J = 6,5\text{Hz}$);
7,2-7,5 (6H, multiplett);
7,66 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$);
7,99 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$);
8,12 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$).

29. példa

9-Benzil-1-metil-karbazol-2-karbonsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 28. példában kapott 9-benzil-1-metil-karbazol-2-karbonsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 94%-os hozammal, amely 215-216°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,85 (3H, szingulett);
5,80 (2H, szingulett);
7,0-7,1 (2H, multiplett);
7,2-7,4 (5H, multiplett);
7,44 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
7,76 (1H, dublett, $J = 8,1\text{Hz}$);
7,99 (1H, dublett, $J = 8,1\text{Hz}$);
8,12 (1H, dublett, $J = 7,5\text{Hz}$).

30. példa

9-Benzil-1-metil-karbazol-3-karbonsav-etil-észter

A 28. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 28. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 1-metil-karbazol-3-karbonsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 96%-os hozammal, op. 118-119°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,44 (3H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
- 2,64 (3H, szingulett);
- 4,43 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
- 5,74 (2H, szingulett);
- 6,9-7,0 (2H, multiplett);
- 7,2-7,5 (6H, multiplett);
- 7,87 (1H, szingulett);
- 8,16 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$);
- 8,72 (1H, szingulett).

31. példa

9-Benzil-1-metil-karbazol-3-karbonsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 30. példában kapott 9-benzil-1-metil-karbazol-3-karbonsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 92%-os hozammal, amely >240°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,70 (3H, szingulett);
 5,83 (2H, szingulett);
 7,0-7,1 (2H, multiplett);
 7,2-7,4 (5H, multiplett);
 7,46 (1H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 7,93 (1H, szingulett);
 8,18 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 8,79 (1H, szingulett).

32. példa

(1-Metil-karbazol-3-il)-ecetsav-metil-észter

92 mg, a 27. példában kapott 1-metil-karbazol-3-karbonsav 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához jeges hűtés közben 73 mg oxalil-kloridot, majd egy csepp N,N-dimetil-formamidot adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, 2 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékhoz 10 ml dietil-étert és feleslegben vett dietil-éteres diazometán-oldatot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután ecetsavat és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 2 g szilika-gélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Ezt követően az eluált maradék 5 ml metanollal készült oldatához 6 mg

ezüst-oxidot adunk. A reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a szervetlen anyagok eltávolítására szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 2 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 90 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olajalakjában.

33. példa

(1-Metil-karbazol-3-il)-ecetsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 32. példában kapott (1-metil-karbazol-3-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 93%-os hozammal, op. 177-179°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,56 (3H, szingulett);
3,81 (2H, szingulett);
7,1-7,5 (5H, multiplett);
7,85 (1H, szingulett);
7,97 (1H, széles szingulett);
8,04 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

34. példa

9-Benzil-1-metil-karbazol-2-karbaldehid

213 mg, a 28. példában kapott 9-benzil-1-metil-karba-

zol-2-karbonsav-etil-észter 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához -78°C-on 1,6 ml 1,5 mólos hexános diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és a keverést szobahőmérsékleten még egy órán át folytatjuk. Ezt követően 0,1 ml vizet, 0,1 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 0,3 ml vizet adunk a reakcióelegyhez a megadott sorrendben. A kivált kristályokat kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 100 mg így kapott maradékhoz 187 mg piridínium-dikromátot és 4A-s molekulaszűrőt, majd 2 ml metilén-dikloridot adunk. A reakcióelegyet két órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd Florisil (védjegy) adszorbensen át szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 2 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 94 mg cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

35. példa

3-(9-Benzil-1-metil-karbazol-2-il)-3-propénsav-etil-észter

18 mg 55 tömeg%-os nátrium-hidrid 2 ml tetrahidrofurán-nal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 90 mg dietil-foszfono-ecetsav-etil-észtert adunk, és a reakcióelegyet 15 percig keverjük. Ezután 83 mg, a 34. példában kapott 9-benzil-1-metil-karbazol-2-karbaldehidet adunk hozzá tetrahidrofuránban, és a keverést további 15 percig folytatjuk.

Ezt követően a reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 2 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 97 mg cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

36. példa

3-(9-Benzil-1-metil-karbazol-2-il)-propionsav-etil-észter

89 mg, a 35. példában kapott 3-(9-benzil-1-metil-karbazol-2-il)-3-propénsav-etil-észter 1 ml metanol és 1 ml tetrahidrofurán elegyével készült oldatához 10 mg 10 tömeg %-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. A reakcióelegyet 1 órán át hidrogéngázáramban keverjük szobahőmérsékleten, majd a katalizátor eltávolítására szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 2 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 85 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 114-115°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,24 (3H, triplett, $J = 7,2\text{Hz}$);

2,57 (3H, szingulett);

2,59 (2H, triplett, $J = 8,2\text{Hz}$);

3,11 (2H, triplett, $J = 8,2\text{Hz}$);

4,13 (2H, kvadruplett, $J = 7,2\text{Hz}$);

5,76 (2H, szingulett);

7,07-7,4 (8H, multiplett);

7,37 (1H, triplett, $J = 7,0\text{Hz}$);

7,91 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);

8,06 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

37. példa

3-(9-Benzil-1-metil-karbazol-2-il)-propionsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 36. példában kapott (9-benzil-1-metil-karbazol-3-il)-propionsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, op. $160-162^{\circ}\text{C}$.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,57 (3H, szingulett);

2,66 (2H, triplett, $J = 8,1\text{Hz}$);

3,13 (2H, triplett, $J = 8,1\text{Hz}$);

5,77 (2H, szingulett);

7,0-7,4 (9H, multiplett);

7,92 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);

8,07 (1H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$).

38. példa

(Karbazol-2-il)-tioacetomorfolid

157 mg 2-acetil-karbazolhoz, amelyet S. G. P. Plant és

S. B. C. Williams által a J. Chem. Soc. 1142 (1934) irodalmi helyen leírt módszerrel állítottunk elő, 96 mg morfolint és 18 mg kénport adunk. A reakcióelegyet 5 órán át 80°C-on keverjük, majd 0,5 n sósavval megsavanyítjuk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 5 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Ily módon 195 mg cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyagként.

39. példa

(Karbazol-2-il)-ecetsav

100 mg, a 38. példában kapott (karbazol-2-il)-tioacetomorpholid 2 ml etanollal készült oldatához 1 ml 4 n vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 10 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 1 n sósavval savanyítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot adunk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 68 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 150-152°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (hexadeuterált dimetil-szul-

foxid, 270 MHz), 8 ppm:

- 3,76 (2H, szingulett);
- 7,1-7,5 (5H, multiplett);
- 7,99 (1H, dublett, $J = 8,2\text{Hz}$);
- 8,02 (1H, dublett, $J = 9,2\text{Hz}$);
- 9,21 (1H, széles szingulett).

40. példa

2-Acetil-9-benzil-karbazol

A 28. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 28. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 2-acetil-karbazolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, amorf szilárd anyagként.

41. példa

(9-Benzil-karbazol-2-il)-acetomorfolid

A 38. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 38. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 2-acetil-9-benzil-karbazolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

42. példa

(9-Benzil-karbazol-2-il)-ecetsav

A 39. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait al-

kalmazva, de a 41. példában kapott (9-benzil-karbazol-2-il)-
-acetomorpholidot használva kiindulási anyagként, a cím sze-
rinti vegyületet kapjuk 86%-os hozammal, amely 149-150°C-on
olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3,80 (2H, szingulett);
- 5,50 (2H, szingulett);
- 7,1-7,5 (10H, multiplett);
- 8,07 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
- 8,10 (1H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$).

43. példa

[1-(Metil-tio)-karbazol-2-il-oxil]-ecetsav- -(terc-butyl)-észter

112 mg, a 2. példában kapott 2-hidroxi-1-(metil-tio)-
-karbazol 4 ml acetonnal készült oldatához 135 mg porított
kálium-karbonátot, majd 956 mg bróm-ecetsav-(terc-butyl)-
-észtert adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsék-
leten keverjük. Ezt követően jeges vízbe öntjük, és csök-
kentett nyomáson bepároljuk. A vizes réteget etil-acetáttal
extraháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-
-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szá-
rítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 3 g
szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 9:1
térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 140
mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

44. példa

[1-(Metil-tio)-karbazol-2-il-oxi]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 43. példában kapott [1-(metil-tio)-karbazol-2-il-oxi]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, op. 179-180°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,50 (3H, szingulett);
 4,82 (2H, szingulett);
 6,79 (1H, dublett, J = 8,6Hz);
 7,20 (1H, triplett, J = 7,9Hz);
 7,37 (1H, triplett, J = 7,9Hz);
 7,47 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 7,92 (1H, dublett, J = 8,6Hz);
 7,96 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 8,89 (1H, széles szingulett).

45. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-oxi]-ecetsav- -(terc-butyl)-észter

A 28. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 28. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 43. példában kapott [1-(metil-tio)-karbazol-2-il-oxi]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 94%-os hozammal, olaj alakjában.

46. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-oxil]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 45. példában kapott [9-benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-oxil]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, op. 188-189°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,04 (3H, szingulett);
 4,85 (2H, szingulett);
 6,25 (2H, szingulett);
 6,89 (1H, dublett, J = 8,2Hz);
 7,01 (2H, dublett, J = 6,7Hz);
 7,1-7,5 (6H, multiplett);
 8,05 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
 8,10 (1H, dublett, J = 8,4Hz).

47. példa

(2-Hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 2. példában kapott (2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, op. 156-157°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (hexadeuterált dimetil-szul-

foxid, 270 MHz), δ ppm:

- 2,34 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 5,2\text{Hz}, 8,3\text{Hz}, 13,5\text{Hz}$);
- 2,55 (1H, dublettek triplettje, $J = 5,2\text{Hz}, 13,5\text{Hz}$);
- 2,72 (2H, szingulett);
- 3,03 (1H, dublettek dublettjének dublettje, $J = 5,2\text{Hz}, 8,3\text{Hz}, 17,3\text{Hz}$);
- 3,20 (1H, dublettek triplettje, $J = 5,2\text{Hz}, 17,3\text{Hz}$);
- 7,10 (1H, triplett, $J = 7,8\text{Hz}$);
- 7,32 (1H, triplett, $J = 7,8\text{Hz}$);
- 7,46 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
- 7,62 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
- 11,1 (1H, széles szingulett).

48. példa

1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-etil-észter

1,08 g fenil-hidrazin és 1,84 g 4-oxo-ciklohexánkarbonsav-etil-észter 25 ml ecetsavval készült oldatát 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd jeges vízbe öntjük. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal alaposan mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 2,28 g cím szerinti vegyületet különítünk el, amely 95-96°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,30 (3H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
1,9-2,1 (1H, multiplett);
2,2-2,4 (1H, multiplett);
2,7-3,0 (4H, multiplett);
3,08 (1H, dublettek dublettje, $J = 5,1\text{Hz}$, $15,1\text{Hz}$);
4,20 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,08 (1H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,13 (1H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,27 (1H, dublett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,47 (1H, dublett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,72 (1H, széles szingulett).

49. példa

1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-3-karbonsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 48. példában kapott 1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, op. 198-199°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,0-2,2 (1H, multiplett);
2,2-2,4 (1H, multiplett);
2,7-3,2 (5H, multiplett);
7,09 (1H, triplett, $J = 6,8\text{Hz}$);
7,14 (1H, triplett, $J = 6,8\text{Hz}$);

7,29 (1H, dublett, $J = 6,8\text{Hz}$);

7,48 (1H, dublett, $J = 6,8\text{Hz}$);

7,73 (1H, széles szingulett).

50. példa

1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-benzil-észter

4,34 g a 49. példában kapott 1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav 100 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 5,53 g porított kálium-karbonátot, majd 3,76 g benzil-bromidot adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0,5 n sósavval semlegesítjük, és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 6,04 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 104-105°C-on olvad.

51. példa

9-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav- -benzil-észter

291 mg 50. példában kapott 1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-benzil-észter 2 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát jeges hűtés közben 87 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 4 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához adjuk. A reakcióelegyet 0,12

ml benzoil-klorid hozzáadása után 1 órán át keverjük. Ezt követően telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 384 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

52. példa

9-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav

100 mg, az 51. példában kapott 9-benzoil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-benzil-észter 5 ml metanollal és 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 20 mg 10 tömeg%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. A reakcióelegyet hidrogéngázáramban 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a katalizátor eltávolítására szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 75 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 189-190°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,9-2,0 (1H, multiplett);
- 2,2-2,4 (1H, multiplett);
- 2,8-3,2 (5H, multiplett);
- 7,07 (2H, dublett, $J = 3,8\text{Hz}$);
- 7,20 (1H, dublettek triplettje, $J = 4,0\text{Hz}$, $7,9\text{Hz}$);
- 7,4-7,8 (6H, multiplett).

53. példa9-Izobutiril-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-
-benzil-észter

Az 51. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 51. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de izobutiril-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 83%-os hozammal, olaj alakjában.

54. példa9-Izobutiril-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav

A 52. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 52. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de az 53. példában kapott 9-izobutiril-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-benzil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, amorf szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,34 (3H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);

1,36 (3H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);

1,9-2,1 (1H, multiplett);

2,3-2,4 (1H, multiplett);

2,8-3,3 (5H, multiplett);

3,50 (1H, szeptett, $J = 6,6\text{Hz}$);

7,2-7,4 (2H, multiplett);

7,44 (1H, dublettek dublettje, $J = 1,8\text{Hz}$, $7,2\text{Hz}$);

7,88 (1H, dublettek dublettje, $J = 2,1\text{Hz}$, $6,8\text{Hz}$).

55. példa

9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-etil-észter

A 48. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 48. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de benzil-fenil-hidrazint használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 89%-os hozammal, olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,28 (3H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
- 1,9-2,1 (1H, multiplett);
- 2,2-2,4 (1H, multiplett);
- 2,6-3,0 (4H, multiplett);
- 3,12 (1H, dublettek dublettje, $J = 5,3\text{Hz}, 15,3\text{Hz}$);
- 4,19 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
- 5,20 (1H, dublett, $J = 17,0\text{Hz}$);
- 5,27 (1H, dublett, $J = 17,0\text{Hz}$);
- 6,9-7,0 (2H, multiplett);
- 7,0-7,4 (6H, multiplett);
- 7,5-7,6 (1H, multiplett).

56. példa

9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de az 55. példában kapott 9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karbonsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 93%-os hozammal,

op. 195-196°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,9-2,2 (1H, multiplett);
- 2,3-2,4 (1H, multiplett);
- 2,6-3,1 (4H, multiplett);
- 3,17 (1H, dublettek dublettje, $J = 5,1\text{Hz}, 10,1\text{Hz}$);
- 5,22 (1H, dublett, $J = 16,9\text{Hz}$);
- 5,29 (1H, dublett, $J = 16,9\text{Hz}$);
- 6,9-7,0 (2H, multiplett);
- 7,0-7,3 (6H, multiplett);
- 7,52 (1H, dublettek dublettje, $J = 3,1\text{Hz}, 5,8\text{Hz}$).

57. példa

4-Oxo-ciklohexilidén-ecetsav-etil-észter-etiléna-cetál

A 35. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 35. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de ciklohexán-1,4-dion-monoetilénacetált használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 87%-os hozammal, olaj alakjában.

58. példa

4-Oxo-ciklohexil-ecetsav-etil-észter-etilén-acetál

A 36. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 36. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de az 57. példában kapott 4-oxo-ciklohexilidén-ecetsav-etil-észter-etilénacetált használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, olaj alakjában.

59. példa

4-Oxo-ciklohexil-ecetsav-etil-észter

5,0 g, az 58. példában kapott 4-oxo-ciklohexil-ecetsav-
-etil-észter-etilénacetál 50 ml acetonnal készült oldatához
50 ml 1 n sósavat adunk. A reakcióelegyet 10 percig szobahő-
mérsékleten keverjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-
-karbonát-oldat hozzáadásával semlegesítjük, és azután csök-
kentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal ex-
traháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-klo-
rid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárít-
juk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 100 g
szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1
térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 3,9 g
cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

60. példa

(1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-etil-észter

A 48. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási
anyagok 48. példában leírthoz hasonló relatív arányait
alkalmazva, de az 59. példában kapott 4-oxo-ciklohexil-
ecetsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím
szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, op. 122-123°C.
Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,29 (3H, triplett, J = 7,1Hz);

1,6-1,8 (1H, multiplett);

2,0-2,2 (1H, multiplett);

2,3-2,5 (4H, multiplett);

2,7-3,0 (3H, multiplett);
4,18 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
7,07 (1H, triplett, $J = 7,0\text{Hz}$);
7,12 (1H, triplett, $J = 7,0\text{Hz}$);
7,27 (1H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);
7,44 (1H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);
7,70 (1H, széles szingulett).

61. példa

(1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 60. példában kapott (1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, op. 209-210°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6-1,8 (1H, multiplett);
2,0-2,3 (1H, multiplett);
2,3-3,0 (7H, multiplett);
7,01 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
7,07 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
7,29 (1H, dublett, $J = 7,5\text{Hz}$);
7,41 (1H, dublett, $J = 7,5\text{Hz}$);
8,98 (1H, széles szingulett).

62. példa

(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-
-etil-észter

Az 55. és 56. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 55. és 56. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de az 59. példában kapott 4-oxo-ciklohexil-ecetsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 91%-os hozammal, olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,28 (3H, triplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
1,5-1,7 (1H, multiplett);
2,0-2,1 (1H, multiplett);
2,3-2,5 (4H, multiplett);
2,6-2,7 (2H, multiplett);
2,9-3,0 (1H, multiplett);
4,17 (2H, kvadruplett, $J = 7,1\text{Hz}$);
5,21 (1H, dublett, $J = 17,7\text{Hz}$);
5,28 (1H, dublett, $J = 17,7\text{Hz}$);
6,9-7,3 (8H, multiplett);
7,49 (1H, dublett, $J = 6,5\text{Hz}$).

63. példa

(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav

A 26. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 61. példában kapott (9-benzil-1,2,3,4-tetra-

hidrokarbazol-3-il)-ecetsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, op. 156-158°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,6-1,8 (1H, multiplett);
- 2,0-2,1 (1H, multiplett);
- 2,3-2,8 (6H, multiplett);
- 3,01 (1H, dublettek dublettje, $J = 4,1\text{Hz}, 14,9\text{Hz}$);
- 5,20 (1H, dublett, $J = 17,9\text{Hz}$);
- 5,27 (1H, dublett, $J = 17,9\text{Hz}$);
- 6,9-7,3 (8H, multiplett);
- 7,50 (1H, dublett, $J = 6,3\text{Hz}$).

64. példa

2-(Indol-6-il)-ecetsav-allil-észter

450 mg 2-(indol-6-il)-ecetsav, amelyet a Chem. Pharm. Bull. 20, 2163 (1972) irodalmi helyen leírt eljárás szerint állítunk elő, 0,27 ml allil-alkohol és 480 mg 4-(dimetil-amino)-piridin 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten 750 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 3%-os sósavval megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 10 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1

térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 480 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

8,10 (1H, széles szingulett);
7,58 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$);
7,34 (1H, szingulett);
7,18 (1H, multiplett);
7,05 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$);
6,52 (1H, multiplett);
5,80-6,00 (1H, multiplett);
5,15-5,35 (2H, multiplett);
4,55-4,65 (2H, multiplett);
3,75 (2H, szingulett).

65. példa

2-Benzil-1-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter és

2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter

100 mg, a 64. példában kapott 2-(indol-6-il)-ecetsav-allil-észter 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát jeges hűtés közben 20 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 1 ml N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához adjuk, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. Ezután jeges hűtés közben 0,06 ml benzil-bromidot adunk hozzá, és a kapott elegyet további 30 percig keverjük. A reakció befejeződése után az elegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és

azután az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 10 g szilikagélből készült oszlopon 5 térfogat% etil-acetátot, majd 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva kromatografáljuk.

44 mg 2-benzil-2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észtert kapunk az első frakcióból (5%-os eluálószer), és

70 mg 2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észtert kapunk a második frakcióból (10%-os eluálószer).

A magmágneses rezonancia spektrum [(CDCl₃, 270 MHz), δ ppm] eredmények a fenti vegyületekre a következők:

2-benzil-2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter

7,61 (1H, dublett, J = 8,2Hz);
 7,05 -7,40 (13H, multiplett);
 6,54 (1H, dublett, J = 3,0Hz);
 5,65-5,85 (1H, multiplett);
 5,33 (2H, szingulett);
 5,05 -5,20 (2H, multiplett);
 4,50-4,60 (2H, multiplett);
 3,99 (1H, dublettek dublettje, J = 8,8Hz, 6,6Hz);
 3,46 (1H, dublettek dublettje, J = 13,6Hz, 8,8Hz);
 3,09 (1H, dublettek dublettje, J = 13,6Hz, 6,6Hz);

2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter

7,59 (1H, dublett, J = 8,2Hz);
 7,00-7,30 (8H, multiplett);
 6,51 (1H, dublett, J = 3,4Hz);
 5,75-5,95 (1H, multiplett);
 5,29 (2H, szingulett);

5,10-5,30 (2H, multiplett);

4,50-4,60 (2H, multiplett);

3,71 (2H, szingulett).

66. példa

2-Benzil-2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav

104 mg, a 65. példában kapott 2-benzil-2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 6 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládiumot, 7 mg trifenil-foszfin és 65 mg nátrium-2-etil-hexanoátot adunk, és a kapott reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet 3%-os sósavval megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 5 g szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 61 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag formájában, amely 148-150°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

7,58 (1H, dublett, J = 8,0Hz);

7,00-7,30 (13H, multiplett);

6,50 (1H, dublett, J = 8,0Hz);

5,28 (2H, szingulett);

3,93 (1H, triplett, J = 8,0Hz);

3,42 (1H, dublettek dublettje, J = 13,8Hz, 8,0Hz);

3,05 (1H, dublettek dublettje, J = 13,8Hz, 8,0Hz).

67. példa

2-(1-Benzil-indol-6-il)-ecetsav

A 66. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 66. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de 16 mg, a 65. példában kapott 2-(1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észtert használva kiindulási anyagként, 6 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában, amely 109-111°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

7,60 (1H, dublett, J = 8,0Hz);

7,00-7,35 (8H, multiplett);

6,51 (1H, dublett, J = 4,0Hz);

5,30 (2H, szingulett);

3,72 (2H, szingulett).

68. példa

2-(1-Benzoil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észter

A 65. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 65. példában leírtához hasonló relatív arányait alkalmazva, de 100 mg, a 64. példában kapott 2-(indol-6-il)-ecetsav-allil-észtert és 0,05 ml benzoil-kloridot használva kiindulási anyagként, 65 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

8,41 (1H, szingulett);

7,20-7,80 (8H, multiplett);

6,61 (1H, dublett, J = 4,0Hz);

5,80-6,00 (1H, multiplett);
5,20-5,40 (2H, multiplett);
4,55-4,70 (2H, multiplett);
3,84 (2H, szingulett).

69. példa

2-(1-Benzoil-indol-6-il)-ecetsav

A 66. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 66. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 65 mg, a 68. példában kapott 2-(1-benzoil-indol-6-il)-ecetsav-allil-észtert használva kiindulási anyagként, 26 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilád anyag alakjában, amely 113-115°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

8,38 (1H, szingulett);
7,20-7,80 (8H, multiplett);
6,59 (1H, dublett, J = 4,0Hz);
3,82 (2H, szingulett).

70. példa

1-Fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin

1,0 g (6,24 mmol) triptamin, 0,73 g (0,87 mmol) benzaldehid és 10 ml ecetsav elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-

-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, így 1,82 g nyers keverék marad vissza. A kapott maradékot 35 g szilikagélből készült oszlopon metilén-diklorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,43 g (92%) cím szerinti vegyületet különítünk el. A terméket ezután diklór-etánból és hexánból átkristályosítjuk, így 0,72 g halvány sárgás-barnás kristályokat kapunk.

71. példa

(1-Fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-2-il)-ecetsav- -benzil-észter

300 mg (1,21 mmol), a 70. példában kapott 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához jeges hűtés közben 147 mg (1,45 mmol) trietil-amint, majd 277 mg (1,21 mmol) bróm-ecetsav-benzil-észtert adunk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 277 mg bróm-ecetsav-benzil-észtert és 183 mg trietil-amint adunk, és az elegyet 2 napig állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyhez először telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, majd vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. A kapott extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. 0,61 g nyers keverék marad vissza, amelyet 13 g szilikagélből készült oszlopon he-

xán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografálunk, így 0,49 g (kvantitatív hozam) cím szerinti vegyületet különítünk el sárga kristályos anyagként. A termék etil-acetátból történő átkristályosítása után 0,37 g sárga kristályos anyagot kapunk, amely 130,8-132,0°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,80-3,30 (4H, multiplett);
 3,36 (1H, dublett, $J = 16\text{Hz}$);
 3,50 (1H, dublett, $J = 16\text{Hz}$);
 5,07 (1H, szingulett);
 5,12 (1H, dublett, $J = 16\text{Hz}$);
 5,18 (1H, dublett, $J = 16\text{Hz}$);
 7,05 -7,57 (15H, multiplett).

72. példa

(1-Fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-2-il)-ecetsav

260,2 mg (0,656 mmol), a 71. példában kapott (1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-2-il)-ecetsav-benzil-észter 2 ml metanollal és 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához katalitikus mennyiségű 10 tömeg%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk hidrogénáramban, és a hidrogénezést 3 órán át hagyjuk lejátszódni. A palládiumkatalizátort a reakcióelegyből kiszűrjük, és azután a szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, így 0,32 g nyers keverék marad vissza. A kapott maradékot 5 g szilikagélből készült oszlopon metilén-diklorid és metanol 19:1

térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,05 g cím szerinti vegyületet különítünk el halványsárga por alakjában, amely 157-164°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,20-4,13 (6H, multiplett);
6,11 (1H, szingulett);
7,15-7,65 (10H, multiplett);
8,07 (1H, szingulett).

73. példa

[9-(4-Metoxi-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-(terc-butyl)-észter

A 4. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 4-metoxi-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, olaj alakjában.

74. példa

[9-(4-Metoxi-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példa szerinti eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 73. példában kapott [9-(4-metoxi-benzil)-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,01 (3H, szingulett);
 3,71 (3H, szingulett);
 4,22 (2H, szingulett);
 6,28 (2H, szingulett);
 6,75 (2H, dublett, $J = 8,7\text{Hz}$);
 6,96 (2H, dublett, $J = 8,7\text{Hz}$);
 7,2-7,5 (4H, multiplett);
 8,07 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
 8,09 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

75. példa

9-Benzil-2-(metil-tio)-karbazol-2-acetamid

150 mg, az 5. példában előállított 9-benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-ecetsav 3 ml dietil-éterrel készült oldatához feleslegben vett diazometánt adunk dietil-éteres oldat formájában. A kapott reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd jégecetet adunk hozzá. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék 5 ml metanollal készült oldatához 10 ml ammóniával telített metanolt adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 napon át keverjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot 400 mg szilikagélből készült oszlopon hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 131 mg cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

76. példa

9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-acetonitril

20 mg, a 75. példában kapott 9-benzil-1-(metil-tio)-
-karbazol-2-acetamid 0,6 ml piridinnel készült oldatához 32
mg p-toluolszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet ezután
2 órán át 60°C-on melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük
és vizet adunk hozzá. A vizes réteget etil-acetáttal extra-
háljuk, és a szerves extraktumot 0,5 n sósavval mossuk, víz-
mentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyo-
máson bepároljuk. A maradékot 50 mg szilikagélből készült
oszlopon hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével
eluálva kromatografáljuk, így 18 mg cím szerinti vegyületet
különítünk el olaj alakjában.

77. példa

5-[9-Benzil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-metil]-1H-tetrazol

13 mg, a 76. példában kapott 9-benzil-1-(metil-tio)-
karbazol-2-acetonitril 3 ml N,N-dimetil-formamiddal készült
oldatához szobahőmérsékleten 64 mg ammónium-kloridot és 78
mg nátrium-azidot adunk. A reakcióelegyet 1 napon át 130°C-
on melegítjük és keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet
szobahőmérsékletre hűtjük, és vizet adunk hozzá. A vizes
réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot
telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes
magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepá-
roljuk. A maradékot 40 mg szilikagélből készült oszlopon
hexán és etil-acetát 1:5 térfogatarányú elegyével eluálva
kromatografáljuk, így 14 mg cím szerinti vegyületet különí-
tünk el amorf szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,91 (3H, szingulett);
 4,81 (2H, szingulett);
 6,30 (2H, szingulett);
 6,9-7,1 (2H, multiplett);
 7,1-7,5 (7H, multiplett);
 8,1-8,2 (2H, multiplett).

78. példa

2-{4-[(terc-Butil)-difenil-szilil-oxi]-2-(indol-2-il-tio)-
 -butil]-4,4-dimetil-2-oxazolin

a) 2-{4-[(terc-Butil)-difenil-szilil-oxi]-2-hidroxi-butil]-
 -4,4-dimetil-2-oxazolin

940 mg 2,4,4-trimetil-2-oxazolin 20 ml tetrahidrofuránal készült oldatához keverés közben, -78°C -on 5,2 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A kapott elegyet 1 órán át -78°C -on keverjük. Ezt követően 2,00 g, a Can. J. Chem. 71, 695 (1993) irodalmi helyen leírt módon előállított 3-[(terc-butil)-difenil-szilil-oxi]-1-propanalt adunk hozzá 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldat formájában, miközben az elegyet keverjük, és a hőmérsékletet -78°C -on tartjuk. A keverést -78°C -on még 15 percig folytatjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 30 percig keverjük. Ezután vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilika-

gél oszlopon, 50 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánal eluálva kromatografáljuk, így 2,18 g cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,05 (9H, szingulett);
1,26 (6H, szingulett);
1,70-1,80 (2H, multiplett);
2,35-2,45 (2H, multiplett);
3,75-3,90 (2H, multiplett);
3,90 (2H, szingulett);
4,15-4,20 (1H, multiplett);
4,25 (1H, széles szingulett);
7,30-7,70 (10H, multiplett).

b) 2-{4-[(terc-Butil)-difenil-szilil-oxi]-2-(indol-2-il-
-tio)-butil}-4,4-dimetil-2-oxazolin

800 mg, a fenti a) lépésben előállított 2-{4-[(terc-butyl)-difenil-szilil-oxi]-2-hidroxi-butyl}-4,4-dimetil-2-oxazolin, 760 mg trifenil-foszfín és 20 ml metilén-diklorid elegyéhez keverés közben, szobahőmérsékleten 960 mg széntetrabromidot adunk, és a keverést ezen a hőmérsékleten még 30 percig folytatjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 10 ml acetonban oldjuk. A kapott oldatot 280 mg, a Chem. Pharm. Bull. 32, 877 (1984) irodalmi helyen leírt módon előállított indolin-2-tion és 400 mg kálium-karbonát 20 ml acetonnal készült szuszpenziójához adjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1

órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót ezután vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 460 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,05 (9H, szingulett);
 1,38 (3H, szingulett);
 1,42 (3H, szingulett);
 1,70-1,80 (2H, multiplett);
 2,30-2,60 (2H, multiplett);
 3,35-3,45 (1H, multiplett);
 3,70-3,85 (2H, multiplett);
 4,02 (2H, szingulett);
 6,58 (1H, szingulett);
 7,05-7,70 (14H, multiplett).

79. példa

2-[4-Hidroxi-2-(indol-2-il-tio)-butil]-4,4-dimetil-

-2-oxazolin

460 mg, a 78b) példában kapott 2-{4-[(terc-butil)-
 -difenil-szilil-oxi]-2-(indol-2-il-tio)-butil}-4,4-dimetil-
 -2-oxazolin 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keve-

rés közben 1 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetra(n-butyl)-
-ammónium-fluorid-oldatot adunk, és az elegyet ezen a hőmér-
sékleten 30 percig keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet
vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-
-acetátos frakciót vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szul-
fáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson desztil-
lációval eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon
kromatografáljuk, eluálószerként 60 térfogat% etil-acetátot
tartalmazó hexánt használunk, így 165 mg cím szerinti vegyü-
letet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,36 (3H, szingulett);
1,40 (3H, szingulett);
1,70-1,85 (2H, multiplett);
2,45-2,55 (2H, multiplett);
3,30-3,45 (1H, multiplett);
3,70-4,00 (2H, multiplett);
4,02 (2H, szingulett);
6,67 (1H, szingulett);
7,05-7,60 (4H, multiplett).

80. példa

2-(2,3,4,9-Tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il-metil)-
-4,4-dimetil-2-oxazolin

165 mg, a 79. példa szerint előállított 2-[4-hidrox-
-2-(indol-2-il-tio)-butil]-4,4-dimetil-2-oxazolin, 0,10 ml
triethyl-amin és 5 ml metilén-diklorid elegyéhez keverés és

jeges hűtés közben 0,05 ml metánszulfonil-kloridot adunk, és a keverést még 30 percig folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 5 ml metilén-diklorid és 5 ml benzol elegyében oldjuk. Ehhez az elegyhez 0,26 ml 3 mólos dietil-éteres etil-magnézium-bromid-oldatot adunk keverés közben szobahőmérsékleten, és a keverést ezen a hőmérsékleten még 30 percig folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert azután csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 30 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 73 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,38 (6H, szingulett);
- 2,05-2,40 (2H, multiplett);
- 2,68 (2H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);
- 2,88 (2H, triplett, $J = 7,0\text{Hz}$);
- 3,75-3,85 (1H, multiplett);
- 3,95 (2H, szingulett);
- 7,05-7,40 (4H, multiplett);
- 7,73 (1H, széles szingulett).

81. példa2-(9-Benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il-
-metil)-4,4-dimetil-2-oxazolin

71 mg, a 80. példában leírt módon előállított 2-(2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il-metil)-4,4-dimetil-2-oxazolin 1 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 11 mg 55 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 1 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához adjuk keverés és jeges hűtés közben. A keverést ezen a hőmérsékleten 30 percig folytatjuk, majd 0,03 ml benzil-bromidot adunk a reakcióelegyhez keverés és jeges hűtés közben. A keverést egy további órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 71 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,28 (6H, szingulett);
- 2,05-2,40 (2H, multiplett);
- 2,68 (2H, dublett, J = 7,0Hz);
- 2,94 (2H, triplett, J = 7,0Hz);
- 3,75-3,85 (1H, multiplett);
- 3,93 (2H, szingulett);
- 5,19 (2H, szingulett);
- 7,05-7,45 (9H, multiplett).

82. példa

2-(9-Benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-
-ecetsav-etil-észter

60 mg, a 81. példában leírt módon előállított 2-(9-benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il-metil)-4,4-dimetil-2-oxazolin 5 térfogat%-os etanolos kénsavban oldunk, és az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Euután a reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert azután csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 46 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,25 (3H, triplett, J = 7,0Hz);
- 2,05-2,35 (2H, multiplett);
- 2,65-2,80 (2H, multiplett);
- 2,80-2,95 (2H, multiplett);
- 3,80-3,90 (1H, multiplett);
- 4,16 (2H, kvadruplett, J = 7,0Hz);
- 5,20 (2H, szingulett);
- 7,05-7,45 (9H, multiplett).

83. példa

2-(9-Benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-
-ecetsav

44 mg, a 82. példában leírt módon előállított 2-(9-benzil-2,3,4,9-tetrahidropirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsav-
-etil-észter 2 ml etanollal készült oldatához 0,5 ml 3 tömeg/térfogat%-os vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután 3 tömeg/térfogat%-os sósavval megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot hexán és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk, így 37 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként, amely 164-167°C-on olvad.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,18-2,40 (2H, multiplett);
2,70-2,85 (2H, multiplett);
2,85-3,05 (2H, multiplett);
3,80-3,90 (1H, multiplett);
5,20 (2H, szingulett);
7,05-7,50 (9H, multiplett).

84. példa

5-(9-Benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-
-metil)-tetrazol

(a) 45 mg, a 83. példában leírt módon előállított 2-(9-

-benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecet-sav, 0,02 ml trietil-amin és 2 ml tetrahidrofurán elegyéhez keverés és jeges hűtés közben 0,015 ml etil-klór-formiátot adunk, és az elegyet 15 percig még keverjük. Ezt követően feleslegben vett metanolos ammónia-oldatot adunk hozzá, és a keverést még 15 percig folytatjuk. Ezen idő eltelte után a kapott elegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, így 21 mg amidot kapunk szilárd anyag formájában.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,05-2,35 (2H, multiplett);
 2,55 (2H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);
 2,80-3,00 (2H, multiplett);
 3,85-3,95 (1H, multiplett);
 5,19 (2H, szingulett);
 5,42 (1H, széles szingulett);
 5,67 (1H, széles szingulett);
 7,05-7,45 (9H, multiplett).

(b) 20 mg, az (a) lépésben előállított vegyület, 0,02 ml piridin és 1 ml metilén-diklorid elegyéhez 0,017 ml tri-fluor-ecetsavanhidridet adunk keverés és jeges hűtés közben, és a keverést még 30 percig jeges hűtés közben folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót 3 tömeg/térfo-

gat%-os vizes hidrogén-klorid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és azután vízzel mossuk a megadott sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk, így 20 mg nitrilt kapunk olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,20-2,40 (2H, multiplett);
- 2,75 (2H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);
- 2,80-3,05 (2H, multiplett);
- 3,60-3,70 (1H, multiplett);
- 5,18 (2H, szingulett);
- 7,05-7,45 (9H, multiplett).

(c) 20 mg, a (b) lépésben előállított vegyület és 2 ml dimetil-formamid elegyéhez 30 mg nátrium-azidot és 30 mg ammónium-kloridot adunk. A reakcióelegyet 130°C -on 12 órán át keverjük. Ezután 3 tömeg/térfogat%-os vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 14 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyagként, amely $160-165^\circ\text{C}$ -on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,10-2,35 (2H, multiplett);
- 2,85-3,00 (2H, multiplett);
- 3,15-3,35 (2H, multiplett);

3,70-3,80 (1H, multiplett);
5,20 (2H, szingulett);
7,00-7,45 (10H, multiplett).

85. példa

2-(9-Benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-
-ecetsav-(difenil-metil)-észter

100 mg, a 83. példában leírt módon előállított 2-(9-benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsav és 5 ml etil-acetát elegyéhez feleslegben vett difenil-diazometánt adunk keverés közben, szobahőmérsékleten. Ezután a keverést ezen a hőmérsékleten egy éjszakán át folytatjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 6 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 139 mg cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,00-2,30 (2H, multiplett);
2,70-3,00 (4H, multiplett);
3,80-3,90 (1H, multiplett);
5,15 (2H, szingulett);
6,92 (1H, szingulett);
7,00-7,50 (19H, multiplett).

86. példa

2-(9-Benzil-1-oxi-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-
-2-il)-ecetsav

100 mg, a 85. példában leírt módon előállított 2-(9-benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsav-(difenil-metil)-észterhez 5 ml metilén-dikloridban keverés és jeges hűtés közben 40 mg m-klór-perbenzoesavat adunk. A keverést még 30 percig folytatjuk, majd a reakcióelegyet metilén-dikloriddal hígítjuk, és először telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a kapott 101 mg maradékhoz keverés és jeges hűtés közben 2,5 ml anizolt és 2,5 ml trifluor-ecetsavat adunk. A keverést még 15 percig folytatjuk, majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 38 mg cím szerinti vegyületet különítünk el por alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,30-2,70 (2H, multiplett);

3,05-3,15 (2H, multiplett);

3,20-3,35 (2H, multiplett);

4,05-4,15 (1H, multiplett);

5,55 (2H, szingulett);

7,05-7,60 (9H, multiplett).

87. példa

2-(9-Benzil-1,1-dioxi-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]-
-indol-2-il)-ecetsav

50 mg, a 85. példában leírt módon előállított 2-(9-benzil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsav-(difenil-metil)-észterhez 5 ml metilén-dikloridban keverés és jeges hűtés közben 40 mg m-klór-perbenzoesavat adunk. A keverést még 1 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet metilén-dikloriddal hígítjuk, és először telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a kapott 48 mg maradékhoz keverés és jeges hűtés közben 1 ml anizolt és 1 ml trifluor-ecetsavat adunk. A keverést még 30 percig folytatjuk, majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 22 mg cím szerinti vegyületet különítünk el por alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,40-2,80 (2H, multiplett);

3,05-3,15 (2H, multiplett);

3,20-3,35 (2H, multiplett);

4,10-4,20 (1H, multiplett);

5,55 (2H, szingulett);

7,05-7,60 (9H, multiplett).

88. példa

1-Benzil-4-ciano-indol

A 65. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 65. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-ciano-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 94%-os hozammal.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

5,37 (2H, szingulett);

6,77 (1H, dublett, $J = 3,4\text{Hz}$);

7,05-7,50 (9H, multiplett).

89. példa

4-Acetil-1-benzil-indol

1,00 g, a 88. példában leírt módon előállított 1-benzil-4-ciano-indol és 50 ml tetrahidrofurán elegyéhez jeges hűtés közben 3,3 ml 2 mólos dietil-éteres metil-magnézium-jodid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk, és a szerves frakciót vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélből készült oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használjuk, így 12,00 g cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,57 (3H, szingulett);

5,45 (2H, szingulett);

7,00-7,50 (10H, multiplett).

90. példa

(1-Benzil-indol-4-il)-tioacetomorfolid

A 38. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 38. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 89. példában leírt módon előállított 4-acetil-1-benzil-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 53%-os hozammal, olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,29 (2H, triplett, J = 5,2Hz);

3,56 (2H, triplett, J = 5,2Hz);

3,76 (2H, triplett, J = 5,2Hz);

4,41 (2H, triplett, J = 5,2Hz);

4,63 (2H, szingulett);

5,33 (2H, szingulett);

6,60 (1H, dublett, J = 3,2Hz);

7,00-7,35 (9H, multiplett).

91. példa

(1-Benzoil-indol-4-il)-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de a 90. példában leírt módon előállított (1-benzil-indol-4-il)-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 42%-os hozammal,

op. 138-140°C.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,93 (2H, szingulett);
 5,31 (2H, szingulett);
 6,59 (1H, dublett, J = 3,4Hz);
 7,00-7,35 (9H, multiplett).

92. példa

5-(1-Benzil-indol-4-il-metil)-1H-tetrazol

A 84. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 84. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, de 50 mg, a 91. példában leírt módon előállított (1-benzil-indol-4-il)-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen szilárd anyag formájában, amely 201-205°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

4,57 (2H, szingulett);
 5,33 (2H, szingulett);
 6,47 (1H, dublett, J = 3,2Hz);
 7,00-7,55 (9H, multiplett).

93. példa

5-(1-Benzil-indol-4-il)-1H-tetrazol

A 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 88. példában leírt módon előállított 1-benzil-4-ciano-indolt használva kiindulási anyagként, a

cím szerinti vegyületet kapjuk 84%-os hozammal, op. 224-228°C (bomlás közben).

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 és tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

5,41 (2H, szingulett);

7,00-7,55 (10H, multiplett).

94. példa

N-Metánszulfonil-(9-benzil-karbazol-2-il)-acetamid

100 mg (0,32 mmol), a 42. példában leírt módon előállított (9-benzil-karbazol-2-il)-ecetsav és 3 ml metilén-diklorid elegyéhez 0,055 ml (0,63 mmol) oxalil-kloridot adunk jeges hűtés közben, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékhoz jeges hűtés közben 5 ml metilén-dikloridot, 0,08 ml (0,99 mmol) piridint és 60 mg (0,63 mmol) metánszulfonamidot adunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves frakciót vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson lepárlással az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 30 g szilikagélből készült oszlopon kromatográfián tisztítjuk, eluálószerként 5 térfogat% metanolt tartalmazó etil-acetátot használunk, így 46 mg cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,01 (3H, szingulett);

3,83 (2H, szingulett);
5,51 (2H, szingulett);
7,10-7,95 (12H, multiplett).

95. példa

N-Metánszulfonil-(9-benzil-1-metil-karbazol-2-il)-formamid

A 94. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 94. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 29. példában leírt módon előállított (9-benzil-1-metil-karbazol-2-il)-karbonsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 44%-os hozammal, amorf szilárd anyag formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,85 (3H, szingulett);
3,03 (3H, szingulett);
5,72 (2H, szingulett);
7,10-7,65 (10H, multiplett);
8,10 (1H, dublett, J = 7,0Hz).

96. példa

N-Acetil-(9-benzil-1-metil-karbazol-2-il)-metánszulfonamid

a) 400 mg (1,21 mmol), a 28. példában leírt módon előállított (9-benzil-1-metil-karbazol-2-il)-karbonsav-etil-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát jeges hűtés közben 92 mg (2,42 mmol) lítium-alumínium-hidrid 10 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához adjuk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezt követően 0,4 ml 4 tömeg/térfogat%-os

vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk a reakcióelegyhez. A kicsapódott anyagot kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így 320 mg (1,11 mmol) alkohol marad vissza olaj alakjában.

b) 350 mg (1,68 mmol) foszfor(V)-kloridot adunk jeges hűtés közben 320 mg a) lépésben kapott vegyület és 0,18 ml (2,23 mmol) piridin 15 ml metilén-dikloriddal készült oldatához. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd vizet adunk hozzá, és a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk. A szerves frakciót vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így a kloridot olaj alakjában kapjuk.

c) A fenti b) lépésben kapott vegyületet és 140 mg (1,11 mmol) nátrium-szulfitot adunk 5 ml víz és 2 ml dimetil-szulfid elegyéhez, és a kapott elegyet 130°C-on tartjuk 14 órán át. Ezután az oldószereket csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, a maradékot metanollal extraháljuk, és a szűrletet bepároljuk, így a szulfonsav nátriumsóját kapjuk amorf szilárd anyagként.

d) A fenti c) lépésben kapott elporított vegyülethez 450 mg (2,16 mmol) foszfor(V)-kloridot és egy csepp foszforil(V)-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át 70°C-on melegítjük. Ezután jeges hűtés közben nagy feleslegben vett vizes ammóniaoldatot adunk a reakcióelegyhez, amelyet egy éjszakán át

szobahőmérsékleten keverünk. Ezt követően az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk, és a szerves frakciót vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 30 g szilikagélből készült oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 10 térfogat% metanolt tartalmazó etil-acetátot használunk. Ily módon 98 mg szulfonamidot különítünk el amorf szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 és tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

- 2,90 (3H, szingulett);
- 3,87 (2H, szingulett);
- 5,51 (2H, szingulett);
- 7,10-7,85 (11H, multiplett).

e) 96 mg (0,27 mmol), a fenti d) lépésben kapott szulfonamid 0,15 ml (1,85 mmol) piridinnel és 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,04 ml (0,56 mmol) acetyl-kloridot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az elegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 10 g szilikagélből készült oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk, így 32 mg cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,48 (3H, szingulett);
 3,08 (3H, szingulett);
 3,84 (2H, szingulett);
 5,51 (2H, szingulett);
 7,10-7,85 (11H, multiplett).

97. példa

5-[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-metil]-
-1H-tetrazol

A cím szerinti vegyületet a 75-77. példákban leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő, azonban kiindulási anyagként 9-benzil-4-(metil-tio)-karbazol-2-ecetsavat használunk. A cím szerinti vegyületet amorf szilárd anyag formájában kapjuk.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,91 (3H, szingulett);
 2,87 (3H, szingulett);
 4,76 (2H, szingulett);
 6,34 (2H, dublett, J = 17Hz);
 6,9-7,0 (2H, multiplett);
 7,08 (1H, szingulett);
 7,2-7,5 (6H, multiplett);
 8,21 (1H, dublett, J = 8Hz).

98. példa

4-(Indol-1-il-metil)-benzoesav-metil-észter

A 65. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 65. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban indolt és 4-(bróm-metil)-benzoesav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3,88 (3H, szingulett);
- 5,37 (2H, szingulett);
- 6,57 (1H, dublett, J = 3,2Hz);
- 7,10-7,30 (7H, multiplett);
- 7,68 (1H, dublett, J = 6,2Hz);
- 8,05 (2H, dublett, J = 8,2Hz).

99. példa

4-(Indol-1-il-metil)-benzoesav

A 83. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 83. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-(indol-1-il-metil)-benzoesav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 163-165°C-on olvad.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 5,41 (2H, szingulett);
- 6,60 (1H, dublett, J = 3,3Hz);
- 7,05-7,30 (6H, multiplett);
- 7,68 (1H, dublett, J = 6,2Hz);
- 8,03 (2H, dublett, J = 8,2Hz).

100. példa

5-[4-(Indol-1-il-metil)-fenil]-1H-tetrazol

A 75-77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75-77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-(indol-1-il-metil)-benzoesavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 181-184°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ és tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

- 5,40 (2H, szingulett);
- 6,59 (1H, dublett, J = 3,2Hz);
- 7,05-7,30 (6H, multiplett);
- 7,68 (1H, dublett, J = 6,2Hz);
- 7,98 (2H, dublett, J = 8,2Hz).

101. példa

1-(4-Fenil-benzil)-4-ciano-indol

A 65. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 65. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-ciano-indolt és 4-fenil-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 5,40 (2H, szingulett);
- 6,78 (1H, dublett, J = 3,0Hz);
- 7,10-7,60 (13H, multiplett).

102. példa2-[1-(4-Fenil-benzil)-indol-4-il]-ecetsav

A 89., 90. és 91. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 89., 90. és 91. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 1-(4-fenil-benzil)-4-ciano-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként, amely 159-160°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,94 (2H, szingulett);
 5,36 (2H, szingulett);
 6,62 (1H, dublett, J = 3,2Hz);
 7,04 (1H, dublett, J = 7,1Hz);
 7,10-7,60 (12H, multiplett).

103. példa2-(9-Benzil-4-metil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsav

A 78., 79., 80., 81., 82. és 83. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagoknak az említett példákban leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 3-[(terc-butil)-difenil-szilil-oxi]-1-butanolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 158-162°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,44 (3H, dublett, J = 6,8Hz);
 2,10-2,20 (2H, multiplett);

2,76 (2H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);

3,25-3,40 (1H, multiplett);

3,80-3,95 (1H, multiplett);

5,20 (2H, szingulett);

7,05-7,60 (9H, multiplett).

104. példa

5-(9-Benzil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il-metil)-1H-tetrazol

A 84. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 84. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 2-(9-benzil-4-metil-2,3,4,9-tetrahidrotiopirano[2,3-b]indol-2-il)-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 176-178°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 és tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

1,41 (3H, dublett, $J = 6,9\text{Hz}$);

2,03-2,25 (2H, multiplett);

3,25-3,45 (3H, multiplett);

3,90-4,05 (1H, multiplett);

5,18 (2H, szingulett);

7,05-7,60 (9H, multiplett).

105. példa

1-Benzil-2,3-dimetil-6-acetil-indol

A 40. és 65. példában leírt eljárást követve, és a ki-

indulási anyagok 40. és 65. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 2,3-dimetil-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,30 (6H, szingulett);
2,62 (3H, szingulett);
5,37 (2H, szingulett);
6,95 (1H, dublett, $J = 2,0\text{Hz}$);
7,20-7,30 (4H, multiplett);
7,53 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);
7,71 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);
7,92 (1H, szingulett).

106. példa

2-(1-Benzil-2,3,-dimetil-indol-6-il)-ecetsav

A 89., 90. és 91. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 89. 90. és 91. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 1-benzil-2,3-dimetil-6-acetil-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 137°C -on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,25 (6H, szingulett);
3,69 (2H, szingulett);
5,27 (2H, szingulett);
6,90-7,50 (8H, multiplett).

107. példa5-(1-Benzil-2,3-dimetil-indol-6-il-metil)-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75., 76. és 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban (1-benzil-2,3-dimetil-indol-6-il)-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 160-163°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,26 (3H, szingulett);
- 2,27 (3H, szingulett);
- 4,33 (2H, szingulett);
- 5,26 (2H, szingulett);
- 6,90-7,30 (7H, multiplett).
- 7,46 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$).

108. példa5-(9-Benzil-karbazol-2-il-metil)-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75., 76. és 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 2-(9-benzil-karbazol-2-il)-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 175-184°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ és tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

- 4,44 (2H, szingulett);

5,50 (2H, szingulett);
7,05-7,45 (10H, multiplett);
8,08 (2H, triplett, $J = 7,8\text{Hz}$).

109. példa

(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonsav-
-dietil-észter

A cím szerinti vegyületet a 48. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 48. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként N,N-benzil-fenil-hidrazint és 3-oxo-ciklohexil-malonsav-dietil-észtert használva állítjuk elő.

110. példa

(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként (9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonsav-dietil-észtert használva állítjuk elő.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6-1,9 (1H, multiplett);
2,1-2,4 (1H, multiplett);
2,5-3,0 (5H, multiplett);
3,39 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);
5,23 (2H, szingulett);
6,9-7,6 (9H, multiplett).

111. példa(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav

200 mg, a 110. példában leírt módon előállított (9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonsav 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát 2 órán át forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 5 g szilikagélből készült oszlopon etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 162 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5-1,8 (1H, multiplett);
- 2,0-2,2 (1H, multiplett);
- 2,3-2,6 (4H, multiplett);
- 2,7-3,0 (3H, multiplett);
- 5,24 (2H, szingulett);
- 6,9-7,3 (8H, multiplett);
- 7,4-7,6 (1H, multiplett).

112. példa(9-Benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-
-etil-észter

174 mg, a 62. példában leírt módon előállított (9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-etil-észter 4,5 ml tetrahidrofuránnal és 0,5 ml vízzel készült oldatához 227 mg 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinon (DDQ) 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük jeges hűtés köz-

ben. A reakcióelegyet 10 percig keverjük. Ezután telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá, a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 8 g szilikagélből készült oszlopon etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 169 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

113. példa

(9-Benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként (9-benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-il)-ecetsav-etil-észtert használva állítjuk elő.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,0-2,2 (1H, multiplett);
- 2,3-2,5 (1H, multiplett);
- 2,45 (1H, dublett, J = 11,3Hz);
- 2,9-3,2 (4H, multiplett);
- 5,35 (2H, szingulett);
- 7,0-7,1 (2H, multiplett);
- 7,2-7,4 (6H, multiplett);
- 8,26 (1H, dublett, J = 6,6Hz).

114. példa

[1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. és 2. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1. és 2. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként 1,1-bisz(metil-tio)-2-oxo-4-propil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazolt használva állítjuk elő.

115. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A cím szerinti vegyületet a 13. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 13. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-etil-észtert használva állítjuk elő.

116. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként [9-benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva állítjuk elő.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,13 (3H, triplett, J = 7,4Hz);

1,8-2,0 (1H, multiplett);
 1,97 (3H, szingulett);
 3,20 (3H, triplett, J = 7,8Hz);
 4,15 (2H, szingulett);
 6,40 (2H, szingulett);
 7,0-7,5 (8H, multiplett);
 8,0-8,2 (2H, multiplett).

117. példa

2-[9-Benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-3-fenil-
-propionsav-izopropil-észter

A cím szerinti vegyületet a 13. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 13. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva állítjuk elő.

118. példa

2-[9-Benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-3-fenil-
-propionsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként 2-[9-benzil-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-3-fenil-propionsav-izopropil-észtert használva állítjuk elő.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,12 (3H, triplett, J = 7,3Hz);

1,84 (3H, szingulett),
 1,8-2,0 (1H, multiplett);
 3,05 (1H, dublettek dublettje, $J = 13,7\text{Hz}, 7,2\text{Hz}$);
 3,1-3,4 (2H, multiplett);
 3,47 (1H, dublettek dublettje, $J = 13,7\text{Hz}, 7,8\text{Hz}$);
 5,37 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 6,35 (2H, szingulett);
 6,9-7,5 (14H, multiplett);
 8,11 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

119. példa

[1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-oxi-ecetsav-
-(terc-butyl)-észter

A cím szerinti vegyületet a 43. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 43. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként 2-hidroxi-1-(metil-tio)-4-propil-karbazolt használva állítjuk elő.

120. példa

[1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-oxi-ecetsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-oxi-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva állítjuk elő.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,10 (3H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
1,8-2,0 (1H, multiplett);
2,43 (3H, szingulett);
3,15 (2H, triplett, $J = 7,7\text{Hz}$);
4,86 (2H, szingulett);
6,63 (1H, szingulett);
7,26 (1H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);
7,41 (1H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);
7,49 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
8,00 (1H, dublett, $J = 7,6\text{Hz}$);
8,62 (1H, széles szingulett).

121. példa

(9-Benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav-
-metil-észter

A cím szerinti vegyületet a 85. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 85. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként (9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsavat és diazometánt használva állítjuk elő.

122. példa

(9-Benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav-
-metil-észter

A cím szerinti vegyületet a 112. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 112. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási

anyagként (9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsavat és diazometánt használva állítjuk elő.

123. példa

(9-Benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban kiindulási anyagként (9-benzil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-ecetsav-metil-észtert használva állítjuk elő.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,3-3,0 (6H, multiplett);

3,17 (1H, dublettek dublettje, $J = 16,4\text{Hz}$, $4,4\text{Hz}$);

5,35 (2H, szingulett);

6,9-7,1 (2H, multiplett);

7,2-7,4 (6H, multiplett);

8,27 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$).

124. példa

{1-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-indol-4-il}-tioacetomorfolid

A 88., 89. és 90. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 88., 89. és 90. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 3-(benzil-oxi)-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk amorf szilárd anyag alakjában.

125. példa

{1-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-indol-4-il}-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 124. példában kapott {1-[3-(benzil-oxi)-benzil]-indol-4-il}-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában, amely 130-133°C-on olvad, a hozam 80%.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,93 (2H, szingulett);
4,97 (2H, szingulett);
5,27 (2H, szingulett);
6,57 -7,40 (14H, multiplett).

126. példa

[1-(4-Piridil-metil)-indol-5-il]-tioacetomorfolid

A 88., 89. és 90. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 88., 89. és 90. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-piridil-metil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk amorf szilárd anyag formájában.

127. példa

[1-(4-Piridil-metil)-indol-4-il]-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [1-(4-piridil-metil)-indol-4-il]-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 79%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

3,81 (2H, szingulett);
 5,32 (2H, szingulett);
 6,68 (1H, dublett, $J = 3,5\text{Hz}$);
 6,92-7,13 (6H, multiplett);
 8,41 (2H, dublett, $J = 6,4\text{Hz}$).

128. példa

5-{1-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-indol-4-il-metil}-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75., 76. és 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban {1-[3-(benzil-oxi)-benzil]-indol-4-il-metil}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 172-174°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

4,58 (2H, szingulett);
 4,98 (2H, szingulett);
 5,29 (2H, szingulett);
 6,46 (1H, dublett, $J = 3,2\text{Hz}$);
 6,70 (1H, szingulett);
 6,71 (1H, szingulett);
 6,87 (1H, dublettek dublettje, $J = 8,7\text{Hz}, 1,9\text{Hz}$);
 7,00 (1H, dublett, $J = 7,3\text{Hz}$);
 7,1-7,4 (9H, multiplett).

129. példa

[1-(Difenil-metil)-indol-4-il]-tioacetomorfolid

A 88., 89. és 90. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 88., 89. és 90. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban difenil-metil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

130. példa

[1-(Difenil-metil)-indol-4-il]-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 129. példában kapott [1-(difenil-metil)-indol-4-il]-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 170-175°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3,92 (2H, szingulett);
- 6,53 (2H, dublett, J = 3,3Hz);
- 6,81 (1H, szingulett);
- 6,84 (1H, dublett, J = 3,3Hz);
- 7,0-7,4 (13H, multiplett).

131. példa

(9-Benzil-4-metil-1-propoxi-karbazol-2-il)-ecetsav-
-metil-észter

A 220. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási

anyagok 220. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban jó-d-propánt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, olaj alakjában.

132. példa

(9-Benzil-4-metil-1-propoxi-karbazol-2-il)-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 131. példában kapott (9-benzil-4-metil-1-propoxi-karbazol-2-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 175-177°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

0,82 (3H, triplett, J = 7,5Hz);
 1,67 (2H, szextett, J = 7,2Hz);
 2,84 (3H, szingulett);
 3,67 (2H, triplett, J = 6,9Hz);
 3,84 (2H, szingulett);
 5,89 (2H, szingulett);
 6,92 (1H, szingulett);
 7,02-7,42 (8H, multiplett);
 8,17 (1H, dublett, J = 7,4Hz).

133. példa

[9-Benzil-1-(benzil-oxi)-4-metil-karbazol-2-ill]- -ecetsav-metil-észter

A 220. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 220. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 93%-os hozammal, olaj alakjában.

134. példa

[9-Benzil-1-(benzil-oxi)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 133. példa szerint előállított [9-benzil-1-(benzil-oxi)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 187-191°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,86 (3H, szingulett);
- 3,86 (2H, szingulett),
- 4,81 (2H, szingulett);
- 5,86 (2H, szingulett);
- 6,90-7,42 (14H, multiplett);
- 8,19 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

135. példa

[9-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási

anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 78%-os hozammal, olaj alakjában.

136. példa

{9-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban {9-[3-(benzil-oxi)-benzil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav-terc-butil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 85%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 178-180°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,92 (3H, szingulett);
2,89 (3H, szingulett);
4,19 (2H, szingulett);
4,90 (2H, szingulett);
6,33 (2H, szingulett);
6,6-7,5 (13H, multiplett);
8,8 (1H, dublett, J = 7,8Hz).

137. példa

5-{9-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-metil}-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75., 76. és 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban {9-[3-(benzil-oxi)-benzil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 205-207°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,86 (3H, szingulett);
 2,87 (3H, szingulett);
 4,78 (2H, szingulett);
 4,92 (2H, szingulett);
 6,34 (2H, szingulett);
 6,60-7,50 (13H, multiplett);
 8,20 (1H, dublett, J = 7,8Hz).

138. példa

{4-Metil-1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-karbazol-2-il}-
-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és 3-nitro-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 83%-os hozammal, olaj alakjában.

139. példa

[4-Metil-1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 138. példa szerint előállított [4-metil-1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-tiokarbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 196-201°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,02 (3H, szingulett);
2,90 (3H, szingulett);
4,19 (2H, szingulett);
6,42 (2H, szingulett);
7,09 (1H, szingulett);
7,15 -7,50 (5H, multiplett);
8,06 (1H, dublett, J = 6,6Hz);
8,07 (1H, szingulett);
8,21 (1H, dublett, J = 7,7Hz).

140. példa

[9-(3-Fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butyl)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert és 3-fluor-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, olaj alakjában.

141. példa

[9-(3-Fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 140. példa szerint előállított [9-(3-fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 195-202°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,98 (3H, szingulett);
2,89 (3H, szingulett);
4,20 (2H, szingulett);
6,36 (2H, szingulett);
6,70-6,90 (3H, multiplett);
7,07 (1H, szingulett);
7,15-7,50 (4H, multiplett);
8,20 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

142. példa

[9-(4-Fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és 4-fluor-benzil-bromidot használ-

va kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 91%-os hozammal, olaj alakjában.

143. példa

[9-(4-Fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 142. példa szerint előállított [9-(4-fluor-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 189-194°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,98 (3H, szingulett);
2,89 (3H; szingulett);
4,20 (2H, szingulett);
6,33 (2H, szingulett);
6,85-7,03 (4H, multiplett);
7,06 (1H, szingulett);
7,25-7,50 (3H, multiplett);
8,19 (1H, dublett, J = 8,0Hz).

144. példa

[9-(3-Klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkal-

mazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecet-sav-(terc-butyl)-észtert és 3-klór-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 86%-os hozammal, olaj alakjában.

145. példa

[9-(3-Klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 144. példa szerint előállított [9-(3-klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 205-210°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,97 (3H, szingulett);
2,89 (3H, szingulett);
4,19 (2H, szingulett);
6,33 (2H, szingulett);
6,85 (1H, dublett, J = 6,5Hz);
7,06 (1H, szingulett);
7,10-7,50 (6H, multiplett);
8,19 (1H, dublett, J = 7,8Hz).

146. példa

{9-[(1-Metil-2-piridon-4-il)-metil]-4-metil-1-(metil-tio)-
-karbazol-2-il}-ecetsav-(terc-butyl)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert és klór-(1-metil-2-piridon-4-il)-metánt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 87%-os hozammal, olaj alakjában.

147. példa

{9-[(1-Metil-2-piridon-4-il)-metil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 146. példa szerint előállított {9-[(1-metil-2-piridon-4-il)-metil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav-terc-butyl-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 188-197°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

2,16 (3H, szingulett);

2,88 (3H, szingulett);

3,46 (3H, szingulett);

4,14 (2H, szingulett);

5,91 (1H, dublettek dublettje, J = 7,1Hz, 1,9Hz);

6,17 (1H, szingulett);

6,22 (2H, szingulett);

7,08 (1H, szingulett);

7,18 (1H, dublett, $J = 7,0\text{Hz}$);

7,20-7,54 (3H, multiplett);

8,18 (1H, dublett, $J = 8,1\text{Hz}$).

148. példa

[9-(3,4-Diklór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és 3,4-diklór-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 82%-os hozammal, olaj alakjában.

149. példa

[9-(3,4-Diklór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 148. példa szerint előállított [9-(3,4-diklór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 110-120°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,02 (3H, szingulett);

2,89 (3H, szingulett);

4,20 (2H, szingulett);
 6,30 (2H, szingulett);
 6,80 (1H, dublettek dublettje, $J = 8,5\text{Hz}$, $1,9\text{Hz}$);
 7,07 (1H, szingulett);
 7,21 (1H, dublett, $J = 1,9\text{Hz}$);
 7,26-7,50 (4H, multiplett);
 8,19 (1H, dublett, $J = 7,4\text{Hz}$).

150. példa

[9-(Metil-szulfonil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-etil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és metil-szulfonil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, olaj alakjában.

151. példa

[9-(Metil-szulfonil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 150. példa szerint előállított [9-(metil-szulfonil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd

anyag alakjában, amely 217-218°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,22 (3H, szingulett);
2,78 (3H, szingulett);
3,53 (3H, szingulett);
4,15 (2H, szingulett);
7,30 (1H, szingulett);
7,37-7,50 (2H, multiplett);
7,90 (1H, dublett, J = 7,6Hz);
8,00 (1H, dublett, J = 8,1Hz).

152. példa

5-[9-(3,4-Diklór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-
-il-metil]-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 75., 76. és 77. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 149. példa szerint előállított [9-(3,4-diklór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 242-245°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

1,97 (3H, szingulett);
2,87 (3H, szingulett);
4,79 (2H, szingulett);
6,30 (2H, szingulett);

6,81 (1H, dublettek dublettje, $J = 8,6\text{Hz}, 1,9\text{Hz}$);
 7,05 (1H, szingulett);
 7,18 (1H, dublett, $J = 1,7\text{Hz}$);
 7,28-7,35 (5H, multiplett).

153. példa

[1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

a) 3-(Indol-3-il)-hexánsav-etil-észter

11,6 g (98,6 mmol) indol és 14,2 g (98,6 mmol) Meldrum-sav 300 ml acetonitrillel készült oldatához szobahőmérsékleten, részletekben 10,7 g (148 mmol) butanált, majd 500 mg prolint adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 200 ml piridinben oldjuk, és az oldathoz 15 ml etanolt és 2,5 g rézport adunk. A reakcióelegyet ezután 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a rézport kiszűrjük. A szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 15 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 20,1 g (78%) cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

b) 1,1-Bisz(metil-tio)-4-propil-1,2,3,4-tetrahidro-
karbazol-2-on

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1a) és 1b) példában leírthoz hasonló

relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) részben előállított 3-(indol-3-il)-hexánsav-etil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk amorf szilárd anyag alakjában.

c) [2-Hidroxi-1,1-bisz(metil-tio)-4-propil-1,2,3,4-tetra-
hidrokarbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter

Az 1d) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1d) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti b) lépés szerint előállított 1,1-bisz(metil-tio)-4-propil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-ont és izopropil-acetátot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 81%-os hozammal, olaj alakjában.

d) [1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A 2. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 2. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti c) lépésben előállított [2-hidroxi-1,1-bisz(metil-tio)-4-propil-1,2,3,4-tetrahidro-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 89%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

154. példa

(1-Metil-karbazol-2-il)-tioacetomorfolid

a) 2-Acetil-1-metil-karbazol

1,25 g (5,5 mmol), a 26. példában leírt módon előállított 1-metil-karbazol-2-il-karbonsav 30 ml dietil-éterrel készült oldatához -78°C-on 15 ml (22 mmol) 1,5 mólos dietil-éteres metil-lítium-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 1 órán át keverjük. Ezután 0,5 n sósavba öntjük. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a kapott szerves réteget egymást követően telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 25 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 1,08 g (88%) cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

b) (1-Metil-karbazol-2-il)-tioacetomorfolid

A 38. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 38. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított 2-acetil-1-metil-karbazolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 75%-os hozammal, olaj alakjában.

155. példa

(1-Metil-karbazol-2-il)-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 154. példa szerint előállított (1-

metil-karbazol-2-il)-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 85%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 121°C-on bomlás közben olvad. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,51 (3H, szingulett);
3,86 (2H, szingulett);
7,11 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
7,22 (1H, triplett, J = 7,9Hz);
7,3-7,5 (2H, multiplett);
7,88 (1H, dublett, J = 7,9Hz);
8,01 (1H, széles szingulett);
8,03 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

156. példa

[9-(3-Nitro-benzil)-karbazol-2-il]-acetomorfolid

a) Karbazol-2-il-acetomorfolid

3,10 g (10 mmol), a 38. példában előállított (karbazol-2-il)-tioacetomorfolid 50 ml etanollal készült oldatához feleslegben vett 1 n vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A vizes réteget ezután 0,5 n sósavval megsavanyítjuk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget egymást követően telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 80 térfogat% etil-

-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 2,54 g (86%) cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

b) [9-(3-Nitro-benzil)-karbazol-2-il]-acetomorfolid

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított (karbazol-2-il)-acetomorfolidot és 3 nitro-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 83%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

157. példa

[9-(3-Nitro-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 156. példa szerint előállított [9-(3-nitro-benzil)-karbazol-2-il]-acetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 81%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,55 (2H, szingulett);

5,17 (2H, szingulett);

6,9-7,4 (7H, multiplett);

7,6-7,9 (4H, multiplett).

158. példa

[9-(3-Acetamido-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észter

a) [9-(3-Nitro-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észter

Az 1a) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1a) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 157. példa szerint előállított [9-(3-nitro-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, olaj alakjában.

b) [9-(3-Acetamido-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-
-észter

114 mg (0,30 mmol), a fenti a) lépésben előállított [9-(3-nitro-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észter 2 ml etanol:tetrahidrofurán = 1:1 térfogatarányú eleggyel készült oldatához 20 mg 10 tömeg%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten, hidrogénáramban keverjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, így egy aminvegyületet kapunk. Ezt a vegyületet 0,5 ml piridinben oldjuk, és az oldathoz 0,5 ml ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel hígítjuk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves réteget egymást követően híg sósavval, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 40 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 110 mg (93%) cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

159. példa[9-(3-Acetamido-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 158. példa szerint előállított [9-(3-acetamido-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 138-140°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,06 (3H, szingulett);
3,76 (2H, szingulett);
5,49 (2H, szingulett);
6,94 (1H, dublett, $J = 7,3\text{Hz}$);
7,06 (1H, szingulett);
7,1-7,4 (6H, multiplett);
7,67 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$);
8,0-8,1 (2H, multiplett).

160. példa{9-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-acetomorfolid

A 156b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 156b) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-(benzil-oxi)-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 77%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

161. példa{9-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 160. példa szerint előállított {9-[4-(benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-acetomorpholidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 169-171°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,81 (2H, szingulett);
4,98 (2H, szingulett);
5,44 (2H, szingulett);
6,85 (2H, dublett, J = 8,7Hz);
7,07 (2H, dublett, J = 8,7Hz);
7,1-7,5 (10H, multiplett);
8,0-8,1 (2H, multiplett).

162. példa[9-(4-Hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észtera) {9-[4-(Benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsav-metil-
-észter

Az 1a) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1a) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 161. példa szerint előállított {9-[4-(benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvanti-

tatív hozammal, olaj alakjában.

b) [9-(4-Hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észter

Az 52. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 52. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépés szerint előállított {9-[4-(benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 75%-os hozammal, olaj alakjában.

163. példa

[9-(4-Hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav

Az 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 162. példa szerint előállított [9-(4-hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 216°C-on bomlás közben olvad.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3,80 (2H, szingulett);
- 5,44 (2H, szingulett);
- 6,75 (2H, dublett, J = 8,5Hz);
- 7,02 (2H, dublett, J = 8,5Hz);
- 7,1-7,3 (2H, multiplett);
- 7,3-7,4 (3H, multiplett);
- 7,47 (1H, szingulett);
- 8,0-8,1 (2H, multiplett).

164. példa

{9-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-acetomorfolid

A 156b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 156b) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 3-(benzil-oxi)-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 79%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

165. példa

{9-[3-(Benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 164. példa szerint előállított {9-[3-(benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-acetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 89%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 154-156°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,79 (2H, szingulett);

4,91 (2H, szingulett);

5,45 (2H, szingulett);

6,7-6,8 (2H, multiplett);

6,82 (1H, dublettek dublettje, J = 8,2Hz, 2,0Hz);

7,1-7,4 (10H, multiplett);

7,41 (1H, triplett, J = 7,5Hz);

8,0-8,1 (2H, multiplett).

166. példa

[9-(3-Hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észter

A 162. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 162. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 165. példa szerint előállított {9-[3-(benzil-oxi)-benzil]-karbazol-2-il}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

167. példa

[9-(3-Hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 166. példa szerint előállított [9-(3-hidroxi-benzil)-karbazol-2-il]-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 186-187°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 3,79 (2H, szingulett);
- 5,47 (2H, szingulett);
- 6,54 (1H, szingulett);
- 6,7-6,8 (2H, multiplett);
- 7,12 (1H, triplett, J = 7,8Hz);
- 7,1-7,5 (5H, multiplett);
- 8,0-8,1 (2H, multiplett).

168. példa

[1-(Metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 114. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 160-161°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,10 (3H, triplett, J = 7,3Hz);
 1,8-1,9 (2H, multiplett);
 2,34 (3H, szingulett);
 3,16 (2H, triplett, J = 7,7Hz);
 4,17 (2H, szingulett);
 7,01 (1H, szingulett);
 7,26 (1H, triplett, J = 7,7Hz);
 7,43 (1H, triplett, J = 7,7Hz);
 7,51 (1H, dublett, J = 7,7Hz);
 8,05 (1H, dublett, J = 7,7Hz);
 8,70 (1H, széles szingulett).

169. példa

[1-(Metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-
 -ecetsav-izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkal-

mazva, azonban a 114. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és 3-nitro-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal, olaj alakjában.

170. példa

[1-(Metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 169. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 150°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,13 (3H, triplett, J = 7,3Hz);
- 1,8-2,0 (2H, multiplett);
- 2,02 (3H, szingulett);
- 3,21 (2H, triplett, J = 7,8Hz);
- 4,20 (2H, szingulett);
- 6,42 (2H, szingulett);
- 7,09 (1H, szingulett);
- 7,2-7,5 (5H, multiplett);
- 8,0-8,2 (3H, multiplett).

171. példa

2-[1-(Metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-izopropil-észter

A 16. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 16. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 114. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és 3-nitro-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, olaj alakjában.

172. példa

2-[1-(Metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-3-(3-nitro-fenil)-propionsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 171. példa szerint előállított 2-[1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,12 (3H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);

1,8-2,0 (2H, multiplett);

2,00 (3H, szingulett);

3,1-3,3 (3H, multiplett);

3,56 (1H, dublettek dublettje, $J = 13,9\text{Hz}$, $7,5\text{Hz}$);

5,38 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 6,31 (1H, dublett, $J = 17,4\text{Hz}$);
 6,40 (1H, dublett, $J = 17,4\text{Hz}$);
 7,1-7,5 (7H, multiplett);
 7,18 (1H, szingulett);
 7,9-8,2 (5H, multiplett).

173. példa

[9-(3-Acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-
-il]-ecetsav-izopropil-észter

A 158. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 158. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 169. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-9-(3-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

174. példa

[9-(3-Acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-
-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 173. példa szerint előállított [9-(3-acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 130-134°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,14 (3H, triplett, J = 7,4Hz);
 1,8-2,0 (2H, multiplett);
 2,02 (3H, szingulett);
 2,07 (3H, szingulett);
 3,20 (2H, triplett, J = 7,8Hz);
 4,20 (2H, szingulett);
 6,36 (2H, szingulett);
 6,76 (1H, dublett, J = 7,3Hz);
 7,0-7,5 (6H, multiplett);
 7,60 (1H, dublett, J = 8,0Hz);
 8,10 (1H, dublett, J = 8,0Hz);
 8,40 (1H, széles szingulett).

175. példa

[1-(Metil-tio)-9-(4-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-
 -ecetsav-izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 114. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és 4-nitro-benzil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 76%-os hozammal, olaj alakjában.

176. példa

[1-(Metil-tio)-9-(4-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-
 -ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 175. példa szerint előállított [1-(metil-tiol)-9-(4-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-ecet-sav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum ($\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 270 MHz),
 δ ppm:

1,13 (3H, triplett, $J = 7,3\text{Hz}$);
 1,8-2,0 (2H, multiplett);
 1,99 (3H, szingulett);
 3,20 (2H, dublettek dublettje, $J = 8,8\text{Hz}$, $6,9\text{Hz}$);
 4,18 (2H, szingulett);
 6,43 (2H, szingulett);
 7,08 (1H, szingulett);
 7,18 (2H, dublett, $J = 8,9\text{Hz}$);
 7,2-7,4 (1H, multiplett);
 7,43 (1H, triplett, $J = 7,5\text{Hz}$);
 8,0-8,2 (4H, multiplett).

177. példa

[9-(4-Acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter

A 158b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 158b) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 175. példa szerint előállított [1-

-(metil-tio)-9-(4-nitro-benzil)-4-propil-karbazol-2-il]-ecet-sav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

178. példa

[9-(4-Acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 177. példa szerint előállított [9-(4-acetamido-benzil)-1-(metil-tio)-4-propil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 219-221°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,13 (3H, triplett, J = 7,3Hz);
- 1,8-2,0 (2H, multiplett);
- 2,12 (3H, szingulett);
- 2,15 (3H, szingulett);
- 3,20 (2H, triplett, J = 7,8Hz);
- 4,19 (2H, szingulett);
- 6,35 (2H, szingulett);
- 6,99 (2H, dublett, J = 8,5Hz);
- 7,08 (1H, szingulett);
- 7,26 (1H, triplett, J = 7,5Hz);
- 7,3-7,5 (4H, multiplett);
- 7,88 (1H, széles szingulett);
- 8,10 (1H, dublett, J = 7,5Hz).

179. példa

[9-(4-Klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és 4-klór-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 92%-os hozammal, olaj alakjában.

180. példa

[9-(4-Klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 179. példa szerint előállított [9-(4-klór-benzil)-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal, olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,99 (3H, szingulett);
- 2,89 (3H, szingulett);
- 4,19 (2H, szingulett);
- 6,33 (2H, szingulett);
- 6,95 (2H, dublett, J = 8,4Hz);
- 7,06 (1H, szingulett);
- 7,19 (2H, dublett, J = 8,4Hz);

7,2-7,4 (2H, multiplett);
7,43 (1H, triplett, J = 7,6Hz);
8,19 (1H, dublett, J = 7,6Hz).

181. példa

[9-Benzil-6-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

A 114. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 114. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 5-metoxi-indolt és acetaldehidet használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal, olaj alakjában.

182. példa

[9-Benzil-6-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 181. példa szerint előállított [9-benzil-6-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 97%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 205-206°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,95 (3H, szingulett);
2,87 (3H, szingulett);
3,92 (3H, szingulett);

4,18 (2H, szingulett);
 6,34 (2H, szingulett);
 7,0-7,3 (8H, multiplett);
 7,70 (1H, dublett, $J = 2,5\text{Hz}$).

183. példa

[9-Benzil-5-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

A 114. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 114. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 4-metoxi-indolt és acetaldehidet használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

184. példa

[9-Benzil-5-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 183. példa szerint előállított [9-benzil-5-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 214-216°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,91 (3H, szingulett);
 2,99 (3H, szingulett);
 3,99 (3H, szingulett);

4,15 (2H, szingulett);
 6,37 (2H, szingulett);
 6,69 (1H, dublett, $J = 8,1\text{Hz}$);
 6,9-7,1 (4H, multiplett);
 7,1-7,3 (3H, multiplett);
 7,32 (1H, triplett, $J = 8,1\text{Hz}$).

185. példa

[9-Benzil-6-hidroxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

106 mg (0,24 mmol), a 181. példában előállított [9-benzil-6-metoxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter 1 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,48 ml 1,0 mólos (0,48 mmol) metilén-dikloridos bór-tri-bromid-oldatot adunk -78°C -on. A reakcióelegyet ezután 0°C -ra melegítjük, és 3 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és a vizes réteget metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves réteget telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 15 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 81 mg (79%) cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

186. példa

[9-Benzil-6-hidroxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 185. példa szerint előállított [9-benzil-6-hidroxi-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 94%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 219-222°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,99 (3H, szingulett);
- 2,84 (3H, szingulett);
- 4,17 (2H, szingulett);
- 6,35 (2H, szingulett);
- 7,0-7,4 (9H, multiplett);
- 7,69 (1H, szingulett).

187. példa

[4-Izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A 114. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 114. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban izobutiraldehidet használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

188. példa

[4-Izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait al-

kalmazva, azonban a 187. példa szerint előállított [4-izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 171-173°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,47 (6H, dublett, J = 6,8Hz);
 2,35 (3H, szingulett);
 3,91 (1H, szeptett, J = 6,8Hz);
 4,19 (2H, szingulett);
 7,11 (1H, szingulett);
 7,25 (1H, triplett, J = 7,7Hz);
 7,43 (1H, triplett, J = 7,7Hz);
 7,51 (1H, dublett, J = 7,7Hz);
 8,14 (1H, dublett, J = 7,7Hz);
 8,72 (1H, széles szingulett).

189. példa

[9-Benzil-4-izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
 -izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 187. példa szerint előállított [4-izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 83%-os hozammal, olaj alakjában.

190. példa[9-Benzil-4-izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 189. példa szerint előállított [9-benzil-4-izopropil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 170-171°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,49 (6H, dublett, J = 6,8Hz);
 1,94 (3H, szingulett);
 4,00 (1H, szeptett, J = 6,8Hz);
 4,22 (2H, szingulett);
 6,39 (2H, szingulett);
 7,0-7,1 (2H, multiplett);
 7,1-7,5 (7H, multiplett);
 8,21 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

191. példa3-(1-Benzil-indol-3-il)-propionsav

1,00 g indol-3-il-propionsav 8 ml dimetil-formamiddal készült oldatát részletekben 460 mg (10,6 mmol) 55%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió 4 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához adagoljuk -5°C-on, és a kapott elegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután 1,8 g (10,6 mmol) benzil-bromidot adunk az elegyhez, amelyet

szobahőmérsékletre melegítünk, 10 percig keverünk, majd jeges vízbe öntünk, és 1 n sósavval megsavanyítunk. A vizes réteget metilén-dikloriddal extraháljuk, és az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk, így 1,15 g (79%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 121-122°C-on olvad.

192. példa

(1-Benzil-indol-3-il)-tioacetomorfolid

A 4. és 90. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. és 90. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 3-acetil-indolt használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

193. példa

(1-Benzil-indol-3-il)-ecetsav

A 39. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 39. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 192. példa szerint előállított (1-benzil-indol-3-il)-tioacetomorfolidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 76%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 155-156°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,82 (2H, szingulett);

5,30 (2H, szingulett);

7,11-7,67 (10H, multiplett).

194. példa

(1-Benzil-3-formil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter

a) (1-Benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter

Az 1a) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 1a) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 67. példa szerint előállított (1-benzil-indol-6-il)-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 98%-os hozammal, olaj alakjában.

b) (1-Benzil-3-formil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter

25 mg (0,09 mmol), a fenti a) lépésben előállított (1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter 4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához szobahőmérsékleten 18 mg (0,12 mmol) foszforil-oxi-kloridot adunk, és a kapott elegyet 30 percig keverjük. Ezután feleslegben vett 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a keverést még 10 percig folytatjuk. A vizes réteget metilén-dikloriddal extraháljuk, és az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 25 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 23 mg (83%) cím szerinti vegyületet különítünk el olaj alakjában.

195. példa

(1-Benzil-3-formil-indol-6-il)-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 194. példa szerint előállított (1-benzil-3-formil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 92%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 162-163°C-on olvad. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,74 (2H, szingulett);
5,33 (2H, szingulett);
7,17-8,28 (9H, multiplett);
9,96 (1H, szingulett).

196. példa

(3-Benzoil-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter

A 194b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 194b) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban N,N-dimetil-benzamidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 70%-os hozammal, olaj alakjában.

197. példa

(3-Benzoil-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 196. példa szerint előállított (3-benzo-

il-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 195-196°C-on olvad. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

3,75 (2H, szingulett);
5,35 (2H, szingulett);
7,24-8,39 (14H, multiplett).

198. példa

(3-Acetil-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észter

A 194b) példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 194b) példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban N,N-dimetil-acetamidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 75%-os hozammal, olaj alakjában.

199. példa

(3-Acetil-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 198. példa szerint előállított (3-acetil-1-benzil-indol-6-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 211-212°C-on olvad. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,50 (3H, szingulett);
3,73 (2H, szingulett);
5,33 (2H, szingulett);

7,14-7,35 (7H, multiplett);
7,72 (1H, szingulett);
8,34 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$).

200. példa

[9-Benzil-1-(metil-szulfinil)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban az alábbi 215. példa szerint előállított (9-benzil-1-metánszulfinil-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 96%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 210°C -on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (d_6 -DMSO, 270 MHz), δ ppm:

2,74 (3H, szingulett);
2,83 (3H, szingulett);
3,94 (1H, dublett, $J = 16,0\text{Hz}$);
4,30 (1H, dublett, $J = 16,0\text{Hz}$);
6,18 (2H, szingulett);
6,86 (2H, dublett, $J = 7,26\text{Hz}$);
7,01 (1H, szingulett);
7,17-7,53 (6H, multiplett);
8,20 (1H, dublett, $J = 7,88\text{Hz}$).

201. példa

[9-Benzil-1-(metil-szulfonil)-4-metil-karbazol-2-il]- -ecetsav-izopropil-észter

100 mg (0,23 mmol), az alábbi 215. példában előállított [9-benzil-1-(metil-szulfinil)-4-metil-karbazol-2-il]-ecet-sav-izopropil-észter 6 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten 44 mg (0,25 mmol) m-klór-perbenzoesavat adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez, a vizes réteget metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 50 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 90 mg (87%) cím szerinti vegyületet különítünk el amorf szilárd anyagként.

202. példa

[9-Benzil-1-(metil-szulfonil)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 201. példa szerint előállított (9-benzil-1-metánszulfonil-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 95%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 167-168°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,94 (3H, szingulett);

3,06 (3H, szingulett);

4,31 (2H, szingulett);

6,25 (2H, szingulett);
6,77 (2H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$);
7,03 (1H, szingulett);
7,14-7,46 (6H, multiplett);
8,20 (1H, dublett, $J = 7,7\text{Hz}$).

203. példa

[4,9-Dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

a) [4,9-Dimetil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és metil-jodidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal, olaj alakjában.

b) [4,9-Dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

Az alábbi 215. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 215. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított [4,9-dimetil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 89%-os hozammal, olaj alakjában.

204. példa

[4,9-Dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 203. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 84%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 219-220°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (d_6 -DMSO, 270 MHz), δ ppm:

2,79 (3H, szingulett);
 3,13 (3H, szingulett);
 3,85 (2H, széles szingulett);
 4,41 (3H, szingulett);
 6,89 (1H, szingulett);
 7,28 (1H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
 7,51 (1H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
 7,63 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$);
 8,14 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

205. példa

[1-(Benzil-tio)-4,9-dimetil-karbazol-2-il]-ecetsav-
 -izopropil-észter

Az alábbi 216. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 216. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 203. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecet-

sav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 72%-os hozammal, olaj alakjában.

206. példa

[1-(Benzil-tio)-4,9-dimetil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 205. példa szerint előállított [1-(benzil-tio)-4,9-dimetil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 82%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 187-188°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,85 (3H, szingulett);
- 3,83 (2H, szingulett);
- 3,90 (2H, szingulett);
- 4,32 (3H, szingulett);
- 6,93 -7,57 (9H, multiplett);
- 8,16 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

207. példa

[4,9-Dimetil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

Az alábbi 216. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 216. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 203. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecet-

sav-izopropil-észtert és izopropil-jodidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 65%-os hozammal, olaj alakjában.

208. példa

[4,9-Dimetil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 207. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 90%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 205-206°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,17 (6H, dublett, $J = 6,73\text{Hz}$);

2,85 (3H, szingulett);

3,06 (1H, heptett, $J = 6,7\text{Hz}$);

4,23 (2H, széles szingulett);

4,41 (3H, szingulett);

7,01 (1H, szingulett);

7,25-7,54 (3H, multiplett);

8,15 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

209. példa

[4,9-Dimetil-1-(propil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav- -izopropil-észter

Az alábbi 216. példában leírt eljárást követve, és a

kiindulási anyagok 216. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 203. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és propil-jodidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 69%-os hozammal, olaj alakjában.

210. példa

[4,9-Dimetil-1-(propil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 209. példa szerint előállított [4,9-dimetil-1-(propil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 84%-os hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 187-188°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 0,94 (3H, triplett, J = 7,3Hz);
- 1,56 (2H, szextett, J = 7,4Hz);
- 2,66 (2H, triplett, J = 7,54Hz);
- 2,85 (3H, szingulett);
- 4,22 (2H, szingulett);
- 4,44 (3H, szingulett);
- 7,00 (1H, szingulett);
- 7,24-7,47 (3H, multiplett);
- 8,15 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

211. példa

[4-Metil-1-(metil-tio)-9-(2-fenetil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butil)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butil)-észtert és 2-fenil-etil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 77%-os hozammal, olaj alakjában.

212. példa

[4-Metil-1-(metil-tio)-9-(2-fenetil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 211. példa szerint előállított [4-metil-1-(metil-tio)-9-(2-fenetil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 181-182°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,29 (3H, szingulett);
- 2,86 (3H, szingulett);
- 3,04 (2H, triplett, J = 8,1Hz);
- 4,25 (2H, szingulett);
- 5,17 (2H, triplett, J = 8,1Hz);
- 7,04 (1H, szingulett);
- 7,25 -7,36 (6H, multiplett);

7,51 (2H, dublett, $J = 3,3\text{Hz}$);

8,17 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

213. példa

[4-Metil-1-(metil-tio)-9-(3-fenil-propil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-(terc-butyl)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert és 3-fenil-propil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 74%-os hozammal, olaj alakjában.

214. példa

[4-Metil-1-(metil-tio)-9-(3-fenil-propil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 213. példa szerint előállított [4-metil-1-(metil-tio)-9-(3-fenil-propil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 155-156°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,13 (2H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);

2,2 (3H, szingulett);

2,73 (2H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);

2,84 (3H, szingulett);
4,22 (2H, szingulett);
4,94 (2H, triplett, $J = 7,6\text{Hz}$);
7,00 (1H, szingulett);
7,17-7,48 (8H, multiplett);
8,14 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

215. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

1,00 g, a 115. példában leírthoz hasonló módon előállított [9-benzil-1-(metil-tio)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter 40 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 750 mg 80%-os m-klór-perbenzoesavat adunk részletekben, majd a reakcióelegyet jeges hűtés közben 1 órán át keverjük. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 50-60 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 719 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag formájában. Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,23 (3H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);
1,27 (3H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);
2,51 (3H, szingulett);
2,91 (3H, szingulett);

4,18 (1H, dublett, $J = 16,7\text{Hz}$);
 4,70 (1H, széles szingulett);
 5,03 (1H, multiplett);
 6,06 (2H, széles szingulett);
 6,90-7,50 (9H, multiplett);
 8,22 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

216. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(n-propil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav- -izopropil-észter

100 mg, a 215. példában előállított [9-benzil-4-metil-1-(metil-szulfinil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,1 ml vízmentes trifluor-ecetsavat adunk, és a reakcióelegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metilén-dikloridban oldjuk. Az oldathoz 0,5 ml n-propil-jodidot, 1 ml trietil-amint és 1 ml metanolt adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezt követően etil-acetáttal hígítjuk, és híg sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a fenti sorrendben. A kapott szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 4-6 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 86 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0,78 (3H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
1,22 (6H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);
1,33 (2H, multiplett);
2,38 (2H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
2,89 (3H, szingulett);
4,12 (2H, szingulett);
5,04 (1H, multiplett);
6,42 (2H, szingulett);
6,95 -7,45 (9H, multiplett);
8,19 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

217. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(n-propil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban 96 mg, a 216. példa szerint előállított [9-benzil-1-(n-propil-tio)-4-metil-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, 64 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag alakjában, amely 190-193°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0,81 (3H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
1,38 (2H, multiplett);
2,41 (2H, triplett, $J = 7,4\text{Hz}$);
2,94 (3H, szingulett);
4,25 (2H, szingulett);

6,46 (2H, szingulett);
7,00-7,50 (9H, multiplett);
8,24 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

218. példa

[9-Benzil-4-metil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 216. és 217. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 216. és 217. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban izopropil-jodidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 207-210°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0,99 (6H, dublett, $J = 6,6\text{Hz}$);
2,89 (3H, szingulett);
2,90 (1H, multiplett);
4,23 (2H, szingulett);
6,41 (2H, szingulett);
7,00-7,45 (9H, multiplett);
8,28 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

219. példa

(9-Benzil-1-hidroxi-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav- -metil-észter

a) 10-Benzil-5-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-a]karbazol-2-on

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa és O. Yo-

nemitsu által a Chem. Pharm. Bull., 29, 1606 (1981) irodalmi helyen leírt módszerrel előállított 5-metil-2,3-dihidrofuro-[2,3-a]karbazol-2-ont használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, amorf szilárd anyag alakjában.

b) (9-Benzil-1-hidroxi-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-
-metil-észter

80 mg, a 219a) példában leírt módon előállított 10-benzil-5-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-a]karbazol-2-on 5 ml metanollal készült oldatához 0,5 ml 1 mólos metanolos nátrium-metoxid-oldatot adunk jeges hűtés közben, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután feleslegben vett ammónium-klorid-oldattal hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 15-20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 83 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag formájában.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,80 (3H, szingulett);
- 3,75 (3H, szingulett);
- 3,82 (2H, szingulett);
- 6,00 (2H, szingulett);
- 6,72 (1H, szingulett);
- 7,10-7,50 (8H, multiplett);

8,09 (1H, szingulett);

8,16 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

220. példa

(9-Benzil-1-metoxi-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-
-metil-észter

80 mg, a 219. példában előállított (9-benzil-1-hidroxil-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-metil-észter 4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 120 mg vízmentes kálium-karbonátot és 0,14 ml metil-jodidot adunk szobahőmérsékleten, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 15-20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 84 mg cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyagként.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,84 (3H, szingulett);

3,62 (3H, szingulett);

3,71 (3H, szingulett);

3,82 (2H, szingulett);

5,88 (2H, szingulett);

6,91 (1H, szingulett);

7,05-7,45 (8H, multiplett);

8,17 (1H, dublett, $J = 7,8\text{Hz}$).

221. példa

(9-Benzil-1-metoxi-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 220. példa szerint előállított 80 mg (9-benzil-1-metoxi-4-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, 61 mg cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag alakjában, amely 200-202°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,84 (3H, szingulett);
 3,63 (3H, szingulett);
 3,85 (2H, szingulett);
 5,87 (2H, szingulett);
 6,91 (1H, szingulett);
 7,05-7,45 (8H, multiplett);
 8,17 (1H, dublett, J = 7,8Hz).

222. példa

{9-[4-(Metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-
 -ecetsav

a) {9-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-
 -ecetsav-metil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban (1-metil-karbazol-2-il)-ecetsav-metil-észtert és 4-(metoxi-karbonil)-benzil-bromidot használva kiindulási

anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

b) {9-[4-(Metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-
-ecetsav

A 14. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 14. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben kapott {9-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-ecetsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 200-202°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

2,50 (3H, szingulett);
3,83 (2H, szingulett);
3,88 (3H, szingulett);
5,77 (2H, szingulett);
7,10-7,45 (7H, multiplett);
7,98 (2H, dublett, J = 8,0Hz);
8,10 (1H, dublett, J = 8,2Hz).

223. példa

[9-(4-Karboxi-benzil)-1-metil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 222. példa szerint előállított {9-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet

kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 220-225°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

- 2,52 (3H, szingulett);
- 3,82 (2H, szingulett);
- 5,80 (2H, szingulett);
- 7,10-7,50 (7H, multiplett);
- 7,93 (2H, dublett, J = 8,0Hz);
- 8,10 (1H, dublett, J = 8,2Hz).

224. példa

[9-(4-Karbamoil-benzil)-1-metil-karbazol-2-il]-ecetsav

A 222. példában előállított {9-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-1-metil-karbazol-2-il}-ecetsavat metanolos ammóniával kezeljük szobahőmérsékleten, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 255-260°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ + tetradeuterált metanol, 270 MHz), δ ppm:

- 2,50 (3H, szingulett);
- 3,86 (2H, szingulett);
- 5,78 (2H, szingulett);
- 7,10-7,40 (7H, multiplett);
- 7,92 (2H, dublett, J = 8,0Hz);
- 8,06 (1H, dublett, J = 8,2Hz).

225. példa

(1-Benzil-indol-6-il)-akrilsav-metil-észter

A 35. és a 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 35. és 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban indol-6-il-karbaldehidet használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 3,79 (3H, szingulett);
- 5,33 (2H, szingulett);
- 6,40 (1H, dublett, $J = 18,0\text{Hz}$);
- 6,58 (1H, dublett, $J = 3,2\text{Hz}$);
- 7,10-7,40 (8H, multiplett);
- 7,61 (1H, dublett, $J = 8,0\text{Hz}$);
- 7,88 (1H, dublett, $J = 18,0\text{Hz}$).

226. példa

(1-Benzil-indol-6-il)-akrilsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 225. példa szerint előállított (1-benzil-indol-6-il)-akrilsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 202-204°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5,33 (2H, szingulett);
- 6,40 (1H, dublett, $J = 18,0\text{Hz}$);

6,57 (1H, dublett, $J = 3,2\text{Hz}$);

7,10-7,50 (9H, multiplett);

7,86 (1H, dublett, $J = 18,0\text{Hz}$).

227. példa

(1-Benzil-indol-6-il)-propionsav

A 36. és 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 36. és 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 225. példa szerint előállított (1-benzil-indol-6-il)-akrilsav-metil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely $104-106^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,68 (2H, triplett, $J = 8,0\text{Hz}$);

3,02 (2H, triplett, $J = 8,0\text{Hz}$);

5,31 (2H, szingulett);

6,50 (2H, dublett, $J = 3,2\text{Hz}$);

6,89 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$);

7,10-7,40 (7H, multiplett);

7,58 (1H, dublett, $J = 8,4\text{Hz}$).

228. példa

N-[9-Benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il-acetil]- -metil-szulfonamid

50 mg (0,13 mmol), a 14. példában előállított [9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav 1 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 74,6 mg (0,26 mmol) karbo-

nil-diimidazolt adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 43,8 mg (0,26 mmol) metán-szulfonamidot és 70,0 mg (0,26 mmol) 1,8-diazabiciklo-[5.4.0]undec-7-ént adunk hozzá, és az elegyet először egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután vízzel hígítjuk, és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson végezett lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 50 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 48 mg (80%) cím szerinti vegyületet különítünk el.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,93 (3H, szingulett);
 2,91 (3H, szingulett);
 3,22 (3H, szingulett);
 4,10 (2H, szingulett);
 6,35 (2H, szingulett);
 6,97-7,53 (9H, multiplett);
 8,00 (1H, szingulett);
 8,22 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

229. példa

{9-[2-(3-Klór-fenil)-etil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav

a) {9-[2-(3-Klór-fenil)-etil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav-(terc-butyl)-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban [4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-(terc-butyl)-észtert és 2-(3-klór-fenil)-etil-bromidot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 73%-os hozammal, olaj alakjában.

b) {9-[2-(3-Klór-fenil)-etil]-4-metil-1-(metil-tio)-
-karbazol-2-il}-ecetsav

A 3. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 3. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépés szerint előállított {9-[2-(3-klór-fenil)-etil]-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il}-ecetsav-(terc-butyl)-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 171-178°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,29 (3H, szingulett);
- 2,86 (3H, szingulett);
- 2,95-3,05 (2H, multiplett);
- 4,24 (2H, szingulett);
- 5,10-5,20 (2H, multiplett);
- 7,05 (1H, szingulett);
- 7,13-7,53 (7H, multiplett);
- 8,17 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

230. példa

[1-(Metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav

a) [1-(Indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etil]-malonsav-dietil-
-észter

2,23 g (13,9 mmol) malonsav-dietil-észter 10 ml toluollal készült oldatához nitrogénáramban 400 mg (17,4 mmol) nátriumot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 1,00 g (4,6 mmol) 1-(indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanol 6 ml toluollal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig visszafolytatás közben forraljuk, majd 100 ml etanollal hígítjuk, híg sósavval megsavanyítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A visszamaradó vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 1,49 g (91%) cím szerinti vegyületet különítünk el.

b) 3-(Indol-3-il)-4,4,4-trifluor-vajsav

A 109. és 110. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagoknak az említett példákban leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított [1-(indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etil]-malonsav-dietil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk amorf szilárd anyag alakjában.

c) [1-(Metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

Az 1. és 2. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagoknak az 1. és 2. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti b) lépésben előállított 3-(indol-3-il)-4,4,4-trifluor-vajsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj alakjában.

d) [1-(Metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti c) lépésben előállított [1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 115-120°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,39 (3H, szingulett);
- 4,22 (2H, szingulett);
- 7,28-7,56 (4H, multiplett);
- 8,28 (1H, dublett, J = 8,2Hz).
- 8,88 (1H, szingulett).

231. példa

[9-Benzil-1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

a) [9-Benzil-1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 230. példa szerint előállított [1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert és 3-nitro-benzil-kloridot használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 88%-os hozammal, olaj alakjában.

b) [9-Benzil-1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépés szerint előállított [1-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 166-167°C-on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,97 (3H, szingulett);
- 4,24 (2H, szingulett);
- 6,40 (2H, szingulett);
- 7,03-7,56 (9H, multiplett);
- 8,36 (1H, dublett, J = 8,1Hz).

232. példa

[4-(Metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav

a) [4-(Metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav-izopropil-észter

Az 1a), 34., 35., 36., 1b), 1c), 1d) és 2. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagoknak az említett példákban leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban indol-2-il-karbonsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 77%-os hozammal, olaj alakjában.

b) [4-(Metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított [4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 200-210°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,40 (3H, szingulett);
- 4,18 (2H, szingulett);
- 7,20-7,50 (5H, multiplett);
- 8,87 (1H, dublett, J = 8,0Hz).

233. példa[9-Benzil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsava) [9-Benzil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav-
-izopropil-észter

A 4. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási

anyagoknak a 4. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 232a) példában előállított [4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk 91%-os hozammal, olaj alakjában.

b) [9-Benzil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított [9-benzil-4-(metil-tio)-karbazol-3-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 181-189°C-on bomlás közben olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 2,42 (3H, szingulett);
- 4,22 (2H, szingulett);
- 5,51 (2H, szingulett);
- 7,10-7,50 (10H, multiplett);
- 8,94 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

234. példa

[9-Benzil-1-(izopropil-tio)-karbazol-4-metil-2-il-metil]-
-1H-tetrazol

A 75., 76. és 77. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagoknak az említett példákban leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a 218. példában elő-

állított [9-benzil-1-(izopropil-tio)-4-metil-karbazol-2-il]-
-ecetsavat használva kiindulási anyagként, a cím szerinti
vegyületet kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 231-232°C-
on olvad.

Magmágneses rezonancia spektrum (tetradeuterált metanol, 270
MHz), δ ppm:

1,03 (6H, dublett, $J = 6,7\text{Hz}$);

2,94 (4H, multiplett);

4,83 (2H, széles szingulett);

6,43 (2H, széles szingulett);

6,98-7,47 (9H, multiplett);

8,21 (1H, dublett, $J = 7,9\text{Hz}$).

235. példa

[9-Benzil-4-izopropil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

a) [9-Benzil-4-izopropil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav-izopropil-észter

A 216. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási
anyagoknak a 216. példában leírthoz hasonló relatív arányait
alkalmazva, azonban a 189. példa szerint előállított [4-izo-
propil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-ész-
tert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyü-
letet kapjuk 77%-os hozammal, olaj alakjában.

b) [9-Benzil-4-izopropil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav

A 26. példában leírt eljárást követve, és a kiindulási anyagok 26. példában leírthoz hasonló relatív arányait alkalmazva, azonban a fenti a) lépésben előállított [9-benzil-4-izopropil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav-izopropil-észtert használva kiindulási anyagként, a cím szerinti vegyületet kapjuk kvantitatív hozammal, szilárd anyag alakjában, amely 217-18°C-on olvad.

Mágneses rezonancia spektrum (CDCl₃ és tetradeuterált metanol 20:1 térfogatarányú elegye, 270 MHz), δ ppm:

0,98 (6H, dublett, J = 6,8Hz);
 1,50 (6H, dublett, J = 6,8Hz);
 2,80 (1H, kvintuplett, J = 6,8Hz);
 3,99 (1H, kvintuplett, J = 6,8Hz);
 4,23 (2H, szingulett);
 6,42 (2H, szingulett);
 7,04-7,42 (9H, multiplett);
 8,20 (1H, dublett, J = 7,9Hz).

A jelen találmány szerinti vegyületek a kívánt kezelésnek megfelelő formában adagolhatók. Például a jelen találmány szerinti vegyületek orálisan, így tabletták, kapszulák, granulák, porok vagy szirupok alakjában, vagy parenterálisan intravénás injekció formájában vagy kúpok alakjában beadhatók. Ezeket a gyógyszerészeti készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a jelen találmány szerinti vegyületeket egy vagy több adjuvánssal, így segédanyagokkal (például szerves segédanyagokkal, ezen belül cukorszármazékokkal, például lak-

tózzal, szacharózzal, glükózzal, mannittal vagy szorbittal; keményítőszármazékokkal, így kukoricakeményítővel, burgonyaliszttel, α -keményítővel, dextrinnel vagy karboxi-metil-keményítővel, cellulózszármazékokkal, így kristályos cellulózzal, kevés hidroxipropil-csoporttal helyettesített cellulózzal, hidroxipropil-metil-cellulózzal, karboxi-metil-cellulózzal, karboxi-metil-cellulóz-kalciummal vagy belsőleg áthidalt karboxi-metil-cellulóz-nátriummal; arabmézgával; dextránnal; és pullulánnal; szervesetlen segédanyagokkal, ezen belül szilikátokkal, így könnyű kovásvanhidriddel, szintetikus alumínium-szilikáttal vagy magnézium-metakovásvan-alumínáttal; foszfátokkal, így kalcium-foszfáttal; karbonátokkal, így kalcium-karbonáttal; és szulfátokkal, így kalcium-szulfáttal); kenőanyagokkal (például fém-sztearátokkal, így sztearinsavval, kalcium-sztearáttal vagy magnézium-sztearáttal; talkummal; kolloidális kovásvanval; viaszokkal, így méhviasszal vagy spermacetivel; bórsavval; adipinsavval; szulfátokkal, így nátrium-szulfáttal; glikollal; fumársavval; nátrium-benzoáttal; DL-leucinnal; alifás savak nátrium-sóival; lauril-szulfátokkal, így nátrium-lauril-szulfáttal vagy magnézium-lauril-szulfáttal; szilikátokkal, így kovásvanhidriddel vagy kovásvanhydráttal; és a fenti keményítőszármazékokkal); kötőanyagokkal (például polivinilpirrolidonnal, Macrogollal; és a fenti segédanyagokhoz hasonló vegyületekkel); szétesést elősegítő szerekkel (például a fentebb leírt segédanyagokkal; és kémiaiilag módosított keményítő-cellulózokkal, így kroszkarmelóz-nátrium-

mal, nátrium-karboxi-metil-keményítővel vagy áthidalt polivinilpirrolidonnal); stabilizátorokkal (például p-hidroxibenzoátokkal, így metil-parabénnel vagy propil-parabénnel; alkoholokkal, így klór-butanollal, benzil-alkohollal vagy fenil-etil-alkohollal; benzalkónium-kloriddal; fenolokkal, így fenollal vagy krezollal; timerozallal; dehidroecetsavval; és szorbinsavval); korrigálószerekkel (például édesítőanyagokkal, ecettel vagy illatanyagokkal, amelyeket hagyományosan használnak); hígítóanyagokkal és hasonlókkal keverjük.

A jelen találmány szerinti vegyületek bármely más alkalmas módon, így parenterálisan, intravénásan, szemcseppek, kúpok, dermális tapaszok és nyújtott hatóanyagleadású készítmények formájában is adagolhatók, amelyekhez megfelelő segédanyagokat, konzerválószereket, ízesítőanyagokat, színezőanyagokat és más komponenseket használunk, ahogy az megfelelő és/vagy kívánatos.

A dózis a beteg állapotától és korától valamint az adagolás módjától függ, például a jelen találmány szerinti vegyület napi dózisa orális adagolás esetén 0,01 és 1000 mg/kg testtömeg (előnyösen 0,05 és 200 mg/kg testtömeg) között változik egyetlen dózisként vagy osztott dózisok formájában.

Biológiai hatás

A jelen találmány szerinti vegyületek alloszterikus hatását az m1 muszkarin receptorokon az alábbiakban leírtak

szerint határozhatjuk meg, noha az általunk ismertetett vizsgálatok nem szükségszerűen kimerítőek, és más vizsgálatok is alkalmazhatók, kívánság szerint, az alloszterizmus létezésének megállapítására.

Természetesen a jelen találmány bármely kísérő meghatározással, amint azt az alábbiakban leírjuk, valamint bármely vegyülettel, és bármely vegyület alkalmazásával számol, amely egy vagy több ilyen vizsgálatban alloszterikus hatást mutat.

A következő meghatározásokban szükséges, vagy legalábbis kívánatos olyan sejtvonalakat használni, amelyek csak egy típusú muszkarinreceptort, így például m1 receptort fejeznek ki, és amelyek nem fejtenek ki nagy mértékű acetil-kolinészteráz hatást.

Egy alkalmas sejtvonal a CHO (Chinese Hamster Ovary), amelyet könnyű előállítani csupán egy receptor altípus kifejezésére.

CHO sejtmembránok előállítása

A szükséges nagy mennyiségű sejtmembrán előállításához 530 cm² területű tenyésztő edényeket használtunk. Az m1, m2, m3 és m4 receptorokat kifejező CHO sejteket egymástól elkülönítve MEM alfa közegben tenyésztettük, a közeg 10% fetális marhaszérumot és antibiotikumokat tartalmazott. Amikor a sejtek összeolvadtak, azokat két alkalommal 10 ml 20 mM-os HEPES pufferrel mostuk, amely 10 mM EDTA-t (pH 7,4)-t tartalmazott, majd a sejteket ugyanebbe a pufferbe

kapartuk, és Polytron (védjegy) homogenizátorral homogenizáltuk (5-6-os fokozaton 2 x 5 másodpercig). A 40 000 x g-n 10 percig 4°C-on végzett centrifugálás eredményeként kapott membrán szemcséket ismét 20 mM HEPES pufferben szuszpendáltuk, amely puffer 0,1 mM EDTA-t tartalmazott (pH 7,4). A centrifugálást és újraszuszpendálást még két alkalommal megismételtük a sejtmembránok mosása érdekében. A membránfehérje mérése után (1 vagy 2 mg fehérje/ml) a membránokat -70°C-on tároltuk.

A ^3H -NMS kötődés ACh gátlása

Míg a közvetlen meghatározás az ACh (acetyl-kolin) kötődést csak a nagy affinitású helyekhez méri, addig az indirekt vizsgálat a hatásokat csak a kis affinitású helyeken határozza meg. Ezt úgy érjük el, hogy 0,2 mM GTP-t használunk a vizsgálathoz. Ebben a meghatározásban a ^3H -NMS egy meghatározott koncentrációját (durván a K_d értéket) az ACh meghatározott koncentrációjának (kb. az IC_{50} értéknél) távollétében és jelenlétében inkubáljuk, és a vizsgálandó szer három koncentrációjának a hatását vizsgáljuk, szintén ACh távollétében és jelenlétében.

A csak a ^3H -NMS kötődésére gyakorolt hatás számítása a következőképpen történik: a szer jelenlétében történő kötődést a távollétében meghatározott kötődés százalékában fejezzük ki, és, ha a hatás gátló, az IC_{50} értéket grafikusan becsüljük. A vizsgálat során mérést végzünk a ^3H -NMS egyetlen nagyon magas koncentrációjánál is (4 nM, kb. a K_d

30-szorosa), ami a $B_{\max}$ (azaz a maximális kötődés) becslését teszi lehetővé. Feltéve, hogy a szer csak alloszterikusan hat, és csak a $^3\text{H-NMS}$ affinitását módosítja, nem gyakorolva hatást a $B_{\max}$ -ra, a $^3\text{H-NMS}$ affinitása a szer jelenlétében becsülhető, és ezért az alloszterizmus is.

A hideg ACh kötődésére gyakorolt hatást az 1a), 1b) és 1c) ábrákra utalással magyarázzuk meg. Ezek az ábrák elméleti adatokat, és az alábbiakban leírt transzformációk hatásait mutatják. Az 1a) és 1b) ábrákon a $^3\text{H-NMS}$ és a hideg ACh a K_d -értékének megfelelő koncentrációban van jelen; az 1a) ábrán a szer negatív alloszterikus hatást gyakorol a $^3\text{H-NMS}$ -re, míg az 1b) ábrán pozitív alloszterikus hatást fejt ki a $^3\text{H-NMS}$ -re. A bal táblák a vizsgálat során specifikusan kötődött $^3\text{H-NMS}$ mennyiségét mutatják. Ha az ACh affinitását a vizsgálandó anyag csökkenti, amint az az 1a) ábra és 1b) ábra felső tábláján látható, az ACh általi gátlás csökken, azonban a visszanyert beütések száma függeni fog a szernek egyedül a $^3\text{H-NMS}$ kötődésére gyakorolt hatásától is. Az ACh kötődésére gyakorolt hatás kiszámításához az ACh gátló hatását először a saját kontrollja százalékában fejezzük ki, amelyet ACh távollétében mérünk. Ezután feltételezzük, hogy a részleges gátlás azonos a részleges telítettséggel, és a szer jelenlétében mért gátlást a szer távollétében mért gátlás %-ában fejezzük ki. Ezen transzformációk eredményei a középső táblákon láthatók. Az ACh-nak a szer jelenlétében mutaott gátlását a szer távollétében mutatott gátlás %-ában kifejezve a szernek a hideg

ACh kötődésére gyakorolt hatása ugyanazon a skálán látható, mint amelyen a ^3H -NMS-re és a ^3H -ACh-ra gyakorolt hatása, és ez általánosan előnyös.

Ha a ^3H -NMS alkalmazott koncentrációja a közvetett meghatározásban megközelíti a K_d értéket vagy ennél kisebb, a fentebb leírt transzformáció a szer hatásának kvalitatív és félkvantitatív mérését teszi lehetővé. Ha a ^3H -NMS egy nagyobb koncentrációját alkalmazzuk, vagy ha a szer pozitív alloszterikus hatást fejt ki a ^3H -NMS-re, akkor ezen transzformáció eredményei félrevezetőek lehetnek. Ezt szemlélteti az 1c) ábra, ahol a nagy ^3H -NMS koncentráció és a ^3H -NMS-re kifejtett pozitív alloszterikus hatás következtében a szer az ACh kötődésre gátló hatást fejt ki a kontroll gátlás százalékaiban kifejezve, még akkor is, ha a szer valójában pozitív hatást gyakorol az ACh affinitására. Ezt a gondot csökkenti vagy szünteti meg az ACh affinitásának és így az alloszterizmusnak a becslése. Feltételezzük, hogy az ACh egyetlen affinitási helyhez kötődik, azaz hogy a gátlási görbéjének meredeksége 1, és így a kontroll kötődés gátlási százalékából az IC_{50} számítható. Ezt az értéket és a ^3H -NMS affinitásának fentebb leírt becsült értékét használjuk az ACh affinitás kiszámításához. A szer alloszterizmusát a ^3H -NMS-re és a hideg ACh-ra vonatkozóan az 1a)-1c) ábrák jobboldali táblái mutatják.

Az affinitási állandó (pK_i) becslése

Ha a szernek a vizsgálatban alkalmazott három koncent-

rációja megfelelő, és a szer gátló hatást mutat, meg tudjuk becsülni a szer látszólagos kompetitív aktivitását (pK_i) a ^3H -NMS és a meleg és a hideg ACh vonatkozásában. Az alloszterizmus transzformáció a szer potenciáját a ^3H -NMS és hideg ACh koncentrációjától függetlenül mutatja a vizsgálatban, és, a hideg ACh esetében a ^3H -NMS kötődésére gyakorolt hatástól függetlenül is, de magában foglal valamennyi feltételezést. Mi a görbéről az adatot pIC_{50} értéként szeretjük leolvasni, és azután alakítjuk át pK_i értéké, amelyhez a kompetitív antagonizmus elméletéből levezetett korrekciós faktorokat használunk, ez a korrekció a negatív alloszterikus szerek esetében is alkalmazható [Ehlert, Mol. Pharmacol. 33, 187 (1988)]. Annak érdekében, hogy a ^3H -NMS koncentráció befolyását is figyelembe vegyük, a ^3H -NMS-sel kapott pIC_{50} értékeket pK_i értékekké alakítjuk a Cheng-Prussow egyenlet segítségével:

$$K_i = IC_{50} / ([^3H-NMS] / K_d + 1)$$

Az ekvivalens korrekciós tényező a hideg ACh esetében:

$$K_i = IC_{50} / ([^3H-NMS] / K_d + [ACh] / K_a + 1)$$

Gyakran nem lehetséges a pIC_{50} értékeket a görbéről leolvasni, mivel a gátlás nem éri el az 50%-ot (a gyenge szerekkel ez gyakran előfordul), de 50%-os gátlást kaphatunk az alloszterizmus mérésével, ebben az esetben ezt az értéket a görbéről pK_i értéként olvassuk le további transzformálás nélkül.

Nem-lineáris regressziós analízis alkalmazása pK_i értékek és gyenge alloszterizmus becslésére

Noha a pKi értékek becslése a görbék vizuális vizsgálatával gyors és általában megfelelő, két olyan körülmény van, amely igazolja az időigényesebb görbe-illesztési eljárások alkalmazását. Először is világos és mennyiségileg meghatározható gátlási irány van az adatokban, még akkor is, ha a gátlás az 50%-ot nem is éri el. Másodszor, az adatok aspektusa azt sugallhatja, hogy a szer gyenge alloszterikus szerként hat. Ha a szer erős alloszterikus vagy kompetitív gátló, akkor maximálisan 100%-os gátlást okozhat, és a $^3\text{H-NMS}$ -sel szembeni pKi értéknek megközelítőleg azonosnak kell lennie a meleg vagy hideg ACh-val szembeni pKi értékkel. Egy gyenge alloszterikus szer azonban a kötéseknél maximálisan 100-nál kisebb %-át fogja gátolni, és a pKi értékeknek a görbéről való egyszerű leolvasása aláértékeli a valódi pKi értékét. Ezért szükséges, a normál vizsgálati körülmények közötti adatok csekély számá adott, hogy a gátlási görbe meredekségét egységnyire "összenyomjuk", és az illesztett becsült értékeket csak akkor fogadjuk el, ha standard hibájuk megfelelően alacsony (kb. 0,3 log egység a pIC_{50} -re és a becsült érték 15%-a a maximális gátlásra vonatkozóan). Ha a %-os gátlási adatokat illesztettük, akkor a korrekciós tényezőt használjuk a pIC_{50} értékek pKi értékekké történő konvertálására.

Eljárás

A membránokat (10 μg fehérje) 30°C -on, 2 órán át 1,12 ml ($^3\text{H-NMS}$) vagy 0,25 ml ($^3\text{H-ACh}$) jelenlétében pufferben

inkubáljuk, amely 20 mM HEPES-t + 100 mM NaCl-ot + 10 mM MgCl_2 -t (+0,2 mM GTP-t a $^3\text{H-NMS}$ vizsgálatokban) tartalmaz, pH-ja 7,4. A kötődött radioligandumokat 0,1%-os polietilén-iminbe áztatott Whatman GF/B üvegszálás szűrőkön át történő szűréssel összegyűjtjük, ehhez 30-helyes Brandel sejtösszegyűjtőt használunk, és a radioaktivitást folyadék szcintillációs számlálással mérjük. A nem-specifikus kötődést 1 μM QNB jelenlétében határozzuk meg.

Tervezés és analízis

A $^3\text{H-NMS}$ vizsgálathoz 0,2 mM GTP-t és kb. 4 és 0,14 nM $^3\text{H-NMS}$ koncentrációkat használtunk. Az ACh fix koncentrációja 30 μM . A teljes és nem-specifikus kötődéseket 4 nM $^3\text{H-NMS}$ -sel mértük, hogy a B_{max} -ot becsülni tudjuk. 0,15 nM $^3\text{H-NMS}$ -t használva a kötődést ACh távollétében és jelenlétében önmagában, és négy szer 3-3 koncentrációjának jelenlétében, és a nem-specifikus kötődést csak QNB jelenlétében mértük. Minden pontot kétszeres ismétlésben (a 0,15 nM $^3\text{H-NMS}$ -t önmagában négyszeres ismétlésben) mértünk.

Az adatokat a fentebb leírt módon analizáltuk, és a Minitab program alkalmazásával görbéket szerkesztettünk. Ahol lehetséges volt, az IC_{50} értékeket a görbék alapján vizuálisan becsültük.

Néhány találmány szerinti vegyületetre vonatkozó eredményt a Hatás táblázatban foglaltunk össze. Minden vegyületet 3 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban vizsgáltunk.

Hatás táblázat

A vegyület példaszáma	Az ACh kötődésére gyakorolt hatás
5	2,62
7	3,55
8	3,46
14	3,89
15	2,42
17	2,50
23	2,72
37	2,09
46	2,21
61	2,11
77	3,69
83	2,08
84	3,30
91	2,76
97	4,97
116	3,99
132	2,68
134	3,40
136	2,36
141	3,81
143	5,36

Hatás táblázat

(folytatás)

A vegyület példaszáma	Az ACh kötődésére gyakorolt hatás
145	5,27
149	6,49
152	2,02
165	2,24
172	2,59
176	2,08
180	5,02
182	2,57
190	4,78
200	3,59
202	2,66
206	2,13
210	2,03
212	4,93
214	4,34
217	3,99
218	4,91
229	5,79
231	3,78
233	2,26
235	2,82

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely ketocsoporttal vagy legalább egy, a későbbiekben meghatározott α helyettesítővel helyettesített, 1-6 szénatomos halogén-alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport, ebben T^1 jelentése karboxilcsoport, tiokarboxilcsoport, ditiokarboxilcsoport, védett karboxilcsoport, védett tiokarboxilcsoport, védett ditiokarboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, B^1 jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, a későbbiekben meghatározott α helyettesítővel helyettesített, és p értéke 0 vagy 1;

R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkilcsoport, oxazolilcsoport, helyettesített oxazolilcsoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $-(A)_p-B^2-T^2$ általános képletű csoport, amelyben A jelentése oxigénatom vagy kénatom, T^2 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy tetrazolilcsoport, B^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilén-csoport, amely helyettesítetlen vagy az aminocsoportok, védett aminocsoportok, hidroxilcsoportok, védett hidroxilcsoportok, oxazolilcsoportok és helyettesített oxazolilcsoportok közül választott egy vagy több helyettesítővel helyettesített, és p értéke a fenti; és

R^1 és R^2 másikának a jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport vagy helyettesített aralkilcsoport;

vagy

R^1 és R^2 együtt (Ia) általános képletű csoportot jelent, [a képletben

R^4 és R^4 , azonos vagy különböző, és jelentése

hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

- R^5 és R^5 , azonos vagy különböző, és jelentése
hidrogénatom vagy egy $-(O)_p-(CH_2)_n-T^3$
általános képletű csoport, amelyben
 T^3 jelentése karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport,
védett szulfonamidcsoport vagy tetra-
zolilcsoport, és
n értéke 0, 1 vagy 2, és
p értéke a fenti;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett
szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^3-T^4$ általá-
nos képletű csoport, amelyben
 T^4 jelentése karboxilcsoport, védett karboxil-
csoport, szulfonamidcsoport, védett szulfon-
amidcsoport vagy tetrazolilcsoport, és
 B^3 jelentése 1-4 szénatomos alkiléncsoport,
amely helyettesítetlen vagy legalább egy α
helyettesítővel helyettesített, és
p értéke a fenti;
- R^8 jelentése hidrogénatom;
- vagy
- amikor R^9 jelentés 1-6 szénatomos alkil-tio-
csoport, R^7 és R^8 együtt laktoncsoportot jelent;
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos
alkil-tio-csoport;

vagy

R^8 és R^9 együtt oxocsoportot jelent];

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ib) általános képletű csoportot alkot
[a képletben

R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} azonos vagy különböző, és

jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxil-
-alkil-csoport, 1-6 szénatomos alkil-
-tio-csoport, hidroxilcsoport, karboxil-
csoport, védett karboxilcsoport, szulfon-
amidcsoport, védett szulfonamidcsoport,
vagy egy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű
csoport, ebben

T^5 jelentése karboxilcsoport, védett
karboxilcsoport, szulfonamidcsoport,
védett szulfonamidcsoport vagy tetra-
zolilcsoport,

B^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-
csoport, amely helyettesítetlen vagy
legalább egy α helyettesítővel
helyettesített, és

p értéke a fenti];

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ic) általános képletű csoportot jelent
[a képletben

R^{14} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-

csoport, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, szulfonamidcsoport, védett szulfonamidcsoport vagy egy $(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport, ebben

T^5 , B^4 és p jelentése a fenti;

R^{15} és R^{16} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport;

X jelentése metilén-csoport, $>NH$ csoport vagy $>N$ -csoport, és

W jelentése metilén-csoport, kénatom vagy egy $>S-(O)_q$ általános képletű csoport, ahol q értéke 0, 1 vagy 2, előnyösen 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy W és X legalább egyikének a jelentése metilén-csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport; és az α helyettesítők: hidroxilcsoportok, arilcsoportok, aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok;

és gyógyászati lag elfogadható sói és észterei.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben W jelentése metilén-csoport vagy kénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 legalább egyikének a jelentése

karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport.

4. A 3. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^1 , Y^2 , Y^3 és Y^4 legalább egyikének a jelentése egy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 és R^2 legalább egyikének a jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy egy $(A)_p-B^2-T^2$ általános képletű csoport.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben R^7 jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^3-T^4$ általános képletű csoport.

7. A 6. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^7 jelentése egy $-(O)_p-B^3-T^4$ általános képletű csoport.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} legalább egyikének a jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport.

9. A 8. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} legalább egyikének a jelentése egy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben R^{14} jelentése karboxilcsoport, szulfonamidcsoport vagy egy $-(O)-_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben A jelentése oxigénatom.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben T^1 jelentése karboxilcsoport, tiokarboxilcsoport, ditiokarboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport.

13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben legalább egy T helyettesítő jelentése karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport.

14. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben B^1 és B^3 vagy B^4 jelentése, ahol jelen van, 1-4 szénatomos alkiléncsoport vagy olyan 1-4 szénatomos alkiléncsoport, amely legalább egy aralkilcsoporttal helyettesített.

15. A 14. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben az alkiléncsoport 1 vagy 2 szénatomos.

16. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben p értéke 0.

17. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan

vegyület, amelyben az Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 és az R helyettesítők-
ből álló csoport bármelyik tagja, amennyiben másképp nem
határozzuk meg, és megfelelő, azonos vagy különböző, és
jelentése

hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-
csoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos
alkil-tio-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfinil-
-csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport,
aralkil-oxi-csoport vagy aralkil-tio-csoport,

és

Y^1 és Y^2 együtt ketocsoportot jelenthet.

18. A 17. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben
az Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 és az R helyettesítők-
ből álló csoport bármelyik tagja, amennyiben másképp nem határozzuk meg, és
megfelelő, azonos vagy különböző, és jelentése

hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 széna-
tomos alkoxics csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-
-csoport.

19. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan ve-
gyület, amelyben R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom,
1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport.

20. A 19. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben
 R^1 és R^2 másikának a jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos
alkilcsoport vagy arilcsoport.

21. A 19. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 és R^2 másikának a jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

22. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amennyiben megfelelő, amelyben R^1 és R^2 együtt (Ib) általános képletű csoportot jelent.

23. A 22. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, karboxilcsoport vagy egy $-(O)_p-B^4-T^5$ általános képletű csoport.

24. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése aralkilcsoport.

25. A 24. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése benzil- vagy fenetilcsoport.

26. A 24. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése benzil- vagy fenetilcsoport, amely legalább egy, a halogénatomok és nitrocsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített.

27. A 24. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése benzilcsoport.

28. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben az arilcsoportot 6-10 szénatomos karbociklusos aromás csoportok és olyan 6-10 szénatomos karbociklusos aromás csoportok közül választjuk, amelyek legalább egy β helyettesítővel helyettesítettek,

β helyettesítők:

halogénatomok, nitrocsoportok, hidroxilcsoportok, aminocsoportok, védett aminocsoportok, 1-6 szénatomos alkilcsoportok, 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, karboxilcsoportok, karboxamidcsoportok és aralkoxics csoportok, ahol az aralkilcsoport alkilrésze 1-3 szénatomos, arilrésze a fentebb meghatározott.

29. Az előző igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben az aralkilcsoportok helyettesítetlenek vagy legalább egy, a halogénatomok és nitrocsoportok közül választott helyettesítővel helyettesítettek.

30. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^1 , Y^2 és Y^4 jelentése hidrogénatom;

Y^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, hidroxilcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy $-(O)_p-B^1-T^1$ általános képletű csoport, amelyben T^1 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport,

B^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoporth, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott α' helyettesítővel helyettesített, és

p értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, helyettesített aralkilcsoport vagy $-B^2-COOH$ általános képletű csoport, amelyben B^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsoporth, amely helyettesítetlen vagy egy aminocsoporttal vagy védett aminocsoporttal helyettesített;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport vagy helyettesített aralkilcsoport;

vagy

R^1 és R^2 együtt (Id) általános képletű csoportot jelent

[a képletben

R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy $-B^3-T^4$ általános képletű csoport, amelyben

T^4 jelentése karboxilcsoport, védett karboxilcsoport vagy tetrazolilcsoport, és

B^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsoporth, amely helyettesítetlen vagy legalább egy

γ helyettesítővel helyettesített;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos
alkil-tio-csoport; és
amikor R^9 jelentése alkil-tio-csoport, R^7 és
 R^8 együtt laktoncsoportot jelent;

vagy

R^8 és R^9 együtt oxocsoportot jelent];

vagy

R^1 és R^2 együtt egy (Ie) általános képletű csoportot jelent
[a képletben

R^{10} jelentése 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-
-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport,
védett karboxilcsoport vagy $-(O)_p-B^4-T^5$ álta-
lános képletű csoport, ebben
 T^5 jelentése karboxilcsoport, védett kar-
boxilcsoport vagy tetrazolilcsoport,
 B^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport,
amely helyettesítetlen vagy legalább egy
 γ helyettesítővel helyettesített, és
 p értéke a fenti];

vagy

R^1 és R^2 együtt (Ic) általános képletű csoportot jelent
[amelyben

R^{14} jelentése 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-
-csoport, hidroxilcsoport, karboxilcsoport,
védett karboxilcsoport vagy egy $(O)_p-B^4-T^5$
általános képletű csoport, amelyben
 T^5 , B^4 és p jelentése a fenti;

R^{15} és R^{16} azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport; és

X jelentése metilén-csoport, $>NH$ vagy $>N-$ csoport];

R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport; és az α' helyettesítők hidroxilcsoportok, arilcsoportok és aralkilcsoportok; a

γ helyettesítők hidroxilcsoportok, halogénatomok és arilcsoportok;

és gyógyászati lag elfogadható sói és észterei.

31. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése hidrogénatom;

vagy

R^1 és R^2 együtt (If) képletű csoportot jelent,

R^3 jelentése hidrogénatom, aralkilcsoport, olyan aralkilcsoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott ϵ helyettesítővel helyettesített, vagy aromás acilcsoport;

Y^1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy egy $-E-COOH$ általános képletű csoport;

Y^2 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport vagy egy $-E-COOH$ vagy $-E-Tet$ általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése tetrazolilcsoport;

Y^3 jelentése $-E-COOH$ vagy $-E-Tet$ általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése a fenti;

γ^4 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; és

E jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ' helyettesítővel helyettesített, vagy 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, amely legalább egy, az alábbiakban meghatározott γ' helyettesítővel helyettesített;

ϵ helyettesítők halogénatomok és nitrocsoportok;

γ' helyettesítők hidroxilcsoportok, aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok;

és gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

32. A 31. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 és R^2 együtt (If) általános képletű csoportot jelent.

33. A 31. vagy 32. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése aralkilcsoport, olyan aralkilcsoport, amely egy vagy több, az alábbiakban meghatározott β helyettesítővel helyettesített, vagy aromás acilcsoport;

β helyettesítők halogénatomok, nitrocsoportok, hidroxilcsoportok, aminocsoportok, védett aminocsoportok, 1-6 szénatomos alkilcsoportok, 2-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, karboxilcsoportok, karboxamidcsoportok és aralkoxicssoportok.

34. A 33. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben

R^3 jelentése aralkilcsoport, vagy olyan aralkilcsoport, amely egy vagy több β helyettesítővel helyettesített.

35. A 33. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése benzilcsoport vagy olyan benzilcsoport, amely egy vagy több β helyettesítővel helyettesített.

36. A 31-35. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben Y^1 jelentése hidrogénatom, -E-COOH általános képletű csoport vagy -E-Tet általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése tetrazolilcsoport.

37. A 36. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^1 jelentése hidrogénatom.

38. A 31-37. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben Y^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, -E-COOH általános képletű csoport vagy -E-Tet általános képletű csoport, amelyben Tet jelentése tetrazolilcsoport.

39. A 38. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^2 jelentése 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport

40. A 31-39. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben Y^4 jelentése halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

41. A 40. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport.

42. A 31-41. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben E jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy α' helyettesítővel helyettesített, 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport vagy helyettesített 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport, amely legalább egy α' helyettesítővel helyettesített, az α' helyettesítőket aralkilcsoportok és helyettesített aralkilcsoportok közül választjuk, amelyek legalább egy β helyettesítővel helyettesítettek.

43. A 42. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben E jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy α' helyettesítővel helyettesített, vagy 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport.

44. A 42. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben E jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, olyan 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy, az aralkilcsoportok és legalább egy β helyettesítővel helyettesített aralkilcsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített, 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport vagy helyettesített 1-3 szénatomos oxi-alkilén-csoport,

amely legalább egy, az aralkilcsoportok és legalább egy β helyettesítővel helyettesített aralkilcsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített.

45. A 42. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben E jelentése közvetlen vegyértékkötés, 1-3 szénatomos alkilén-csoport, helyettesített 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely legalább egy, az aralkilcsoportok és legalább egy β helyettesítővel helyettesített aralkilcsoportok közül választott helyettesítővel helyettesített, vagy 1-3 szénatomos oxialkilén-csoport.

46. A 42. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben E jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy 1-3 szénatomos alkilén-csoport.

47. Az előző igénypontok bármelyike szerint vegyület demencia kezelésére való alkalmazásra.

48. Az 1-46. igénypontok bármelyike szerinti vegyület Alzheimer-kór és/vagy delírium kezelésére való alkalmazásra.

49. Az 1-46. igénypontok bármelyike szerinti vegyület a központi idegrendszer szedálására való alkalmazásra.

50. Az 1-46. igénypontok bármelyike szerinti vegyület Alzheimer-kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

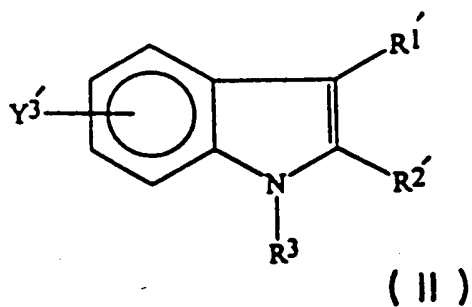
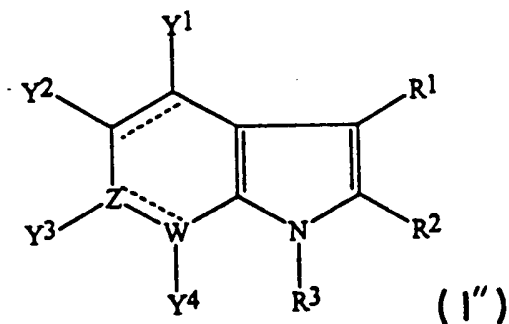
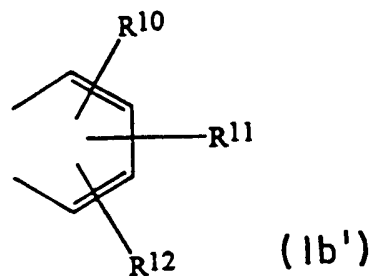
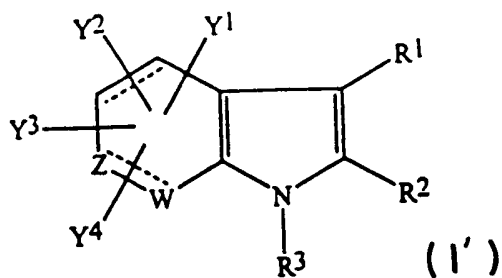
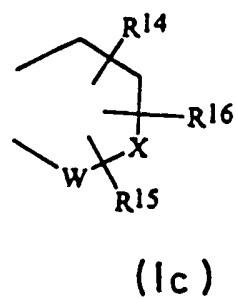
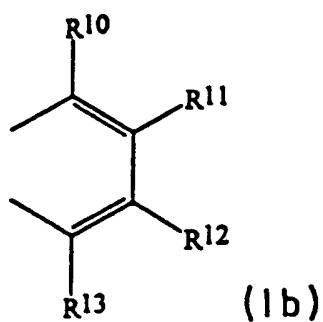
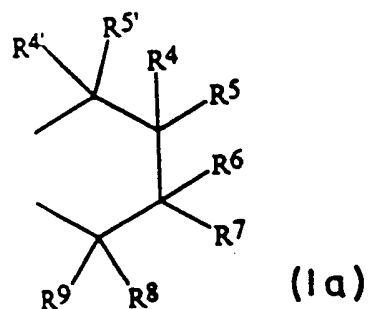
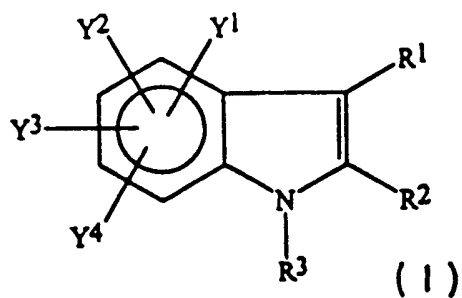
51. [9-Benzil-4-metil-1-(izopropil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav;
[9-Benzil-4-metil-1-(n-propil-tio)-karbazol-2-il]-
-ecetsav;
[9-benzil-4-metil-1-(izobutil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav;
[9-benzil-4-metil-1-(metil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav;
[9-benzil-4-metil-1-(benzil-tio)-karbazol-2-il]-ecetsav;
(9-benzil-4-metil-1-izopropoxi-karbazol-2-il)-ecetsav;
[9-benzil-4-metil-1-(n-propoxi)-karbazol-2-il]-ecetsav;
(9-benzil-4-metil-1-izobutoxi-karbazol-2-il)-ecetsav;
(9-benzil-4-metil-1-metoxi-karbazol-2-il)-ecetsav;
[9-benzil-4-metil-1-(benzil-oxi)-karbazol-2-il]-ecetsav.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

29.
Török Ferenc

szabadalmi ügyvivő

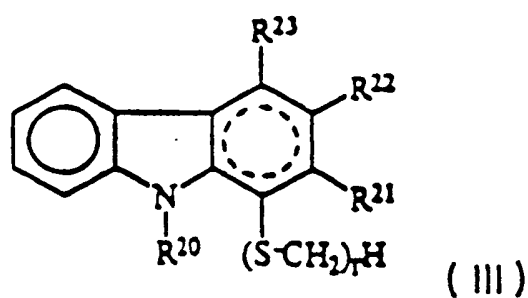
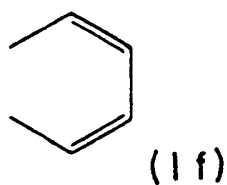
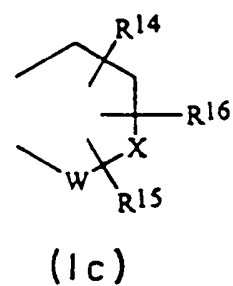
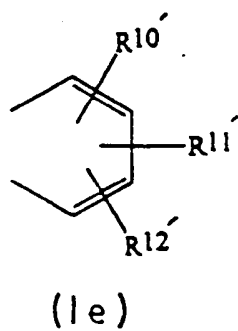
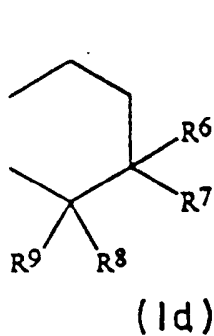
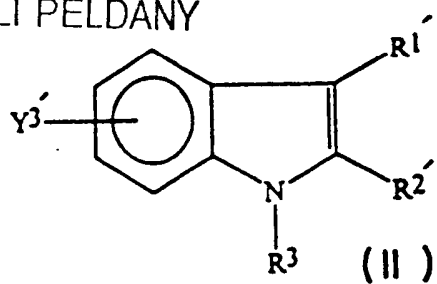
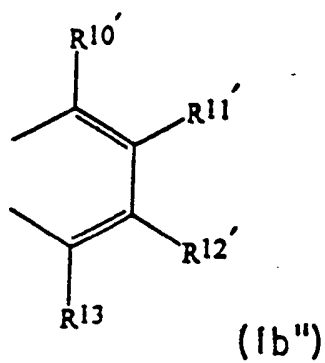


248/97

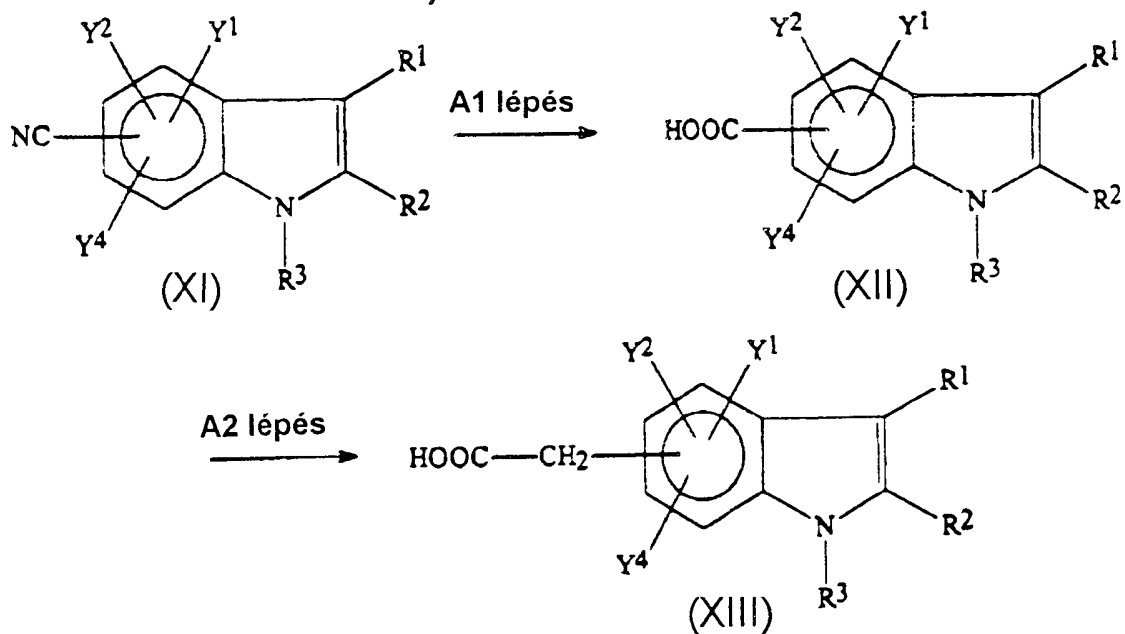
25271

2/10

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

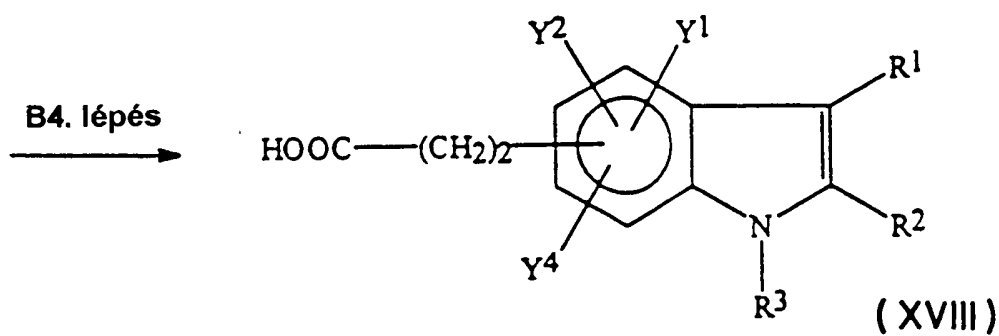
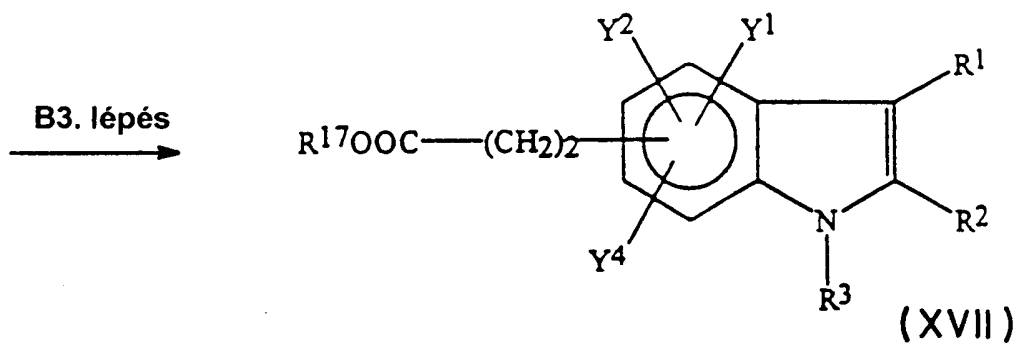
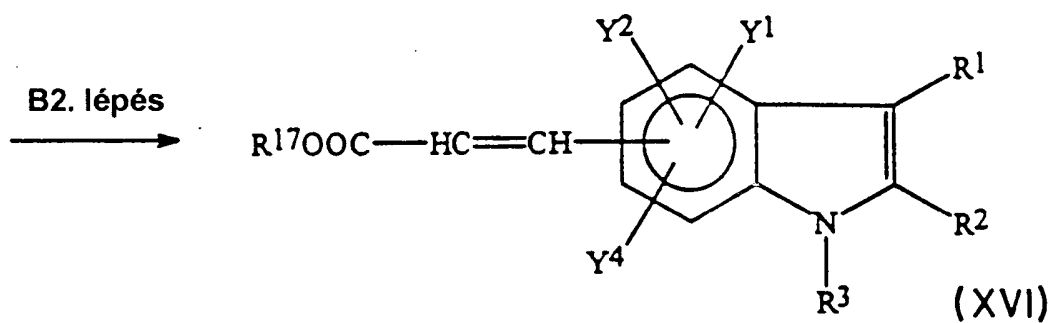
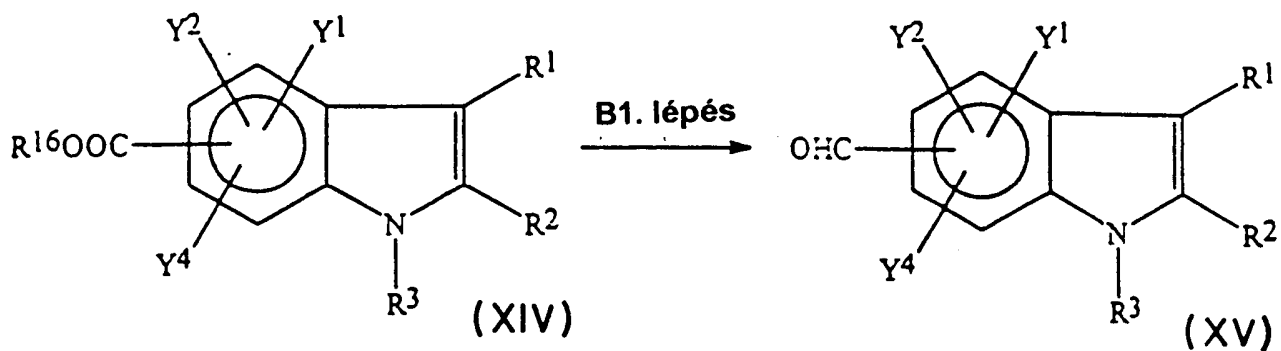


A) reakcióvázlat



B) reakcióvázlat

3/10

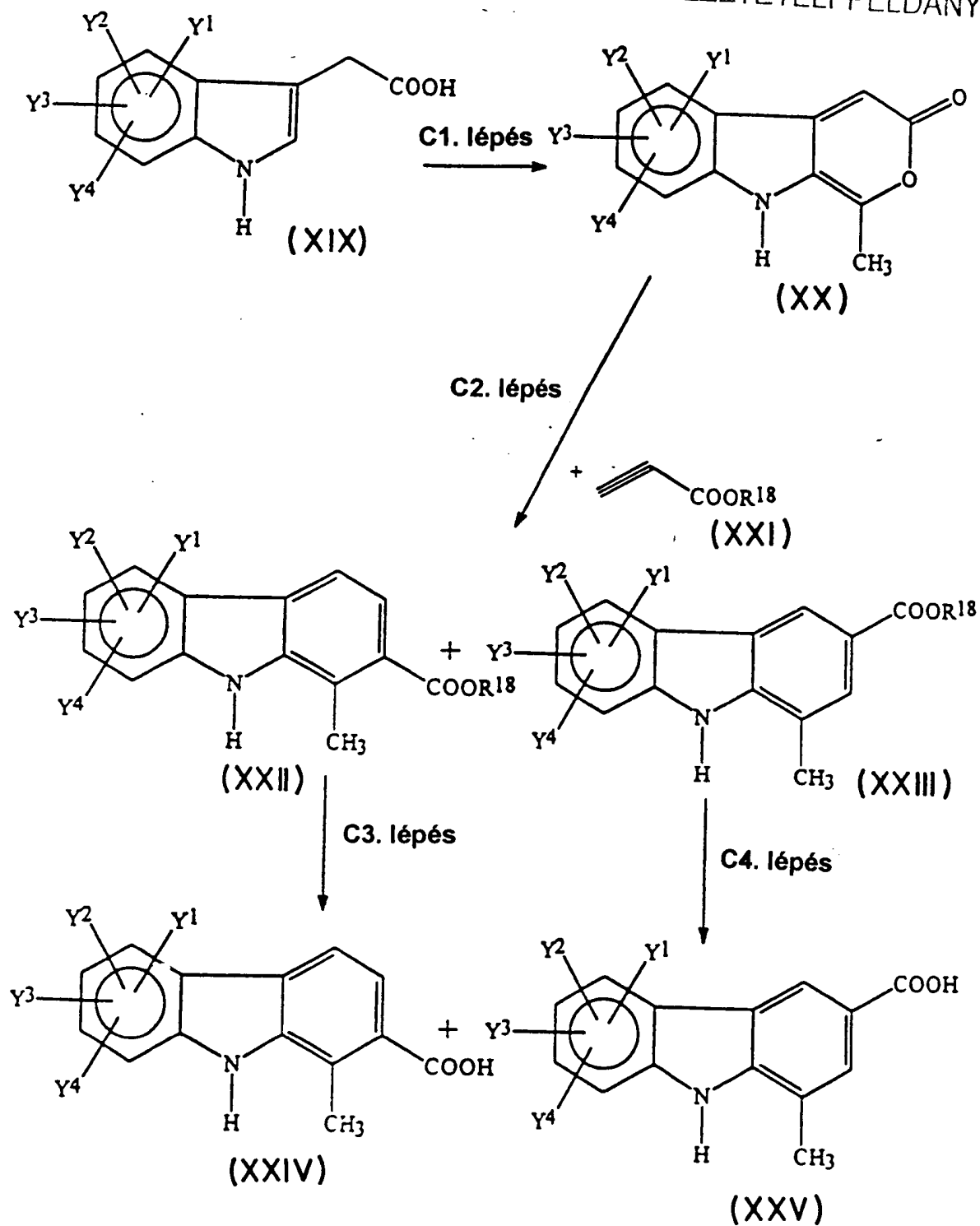


248/92

28071

C) reakcióvázlat

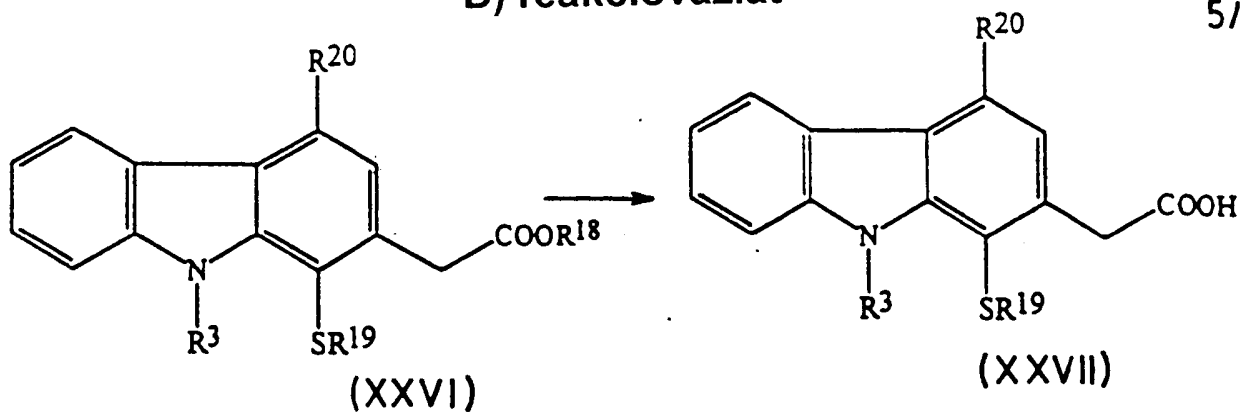
KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 4/10



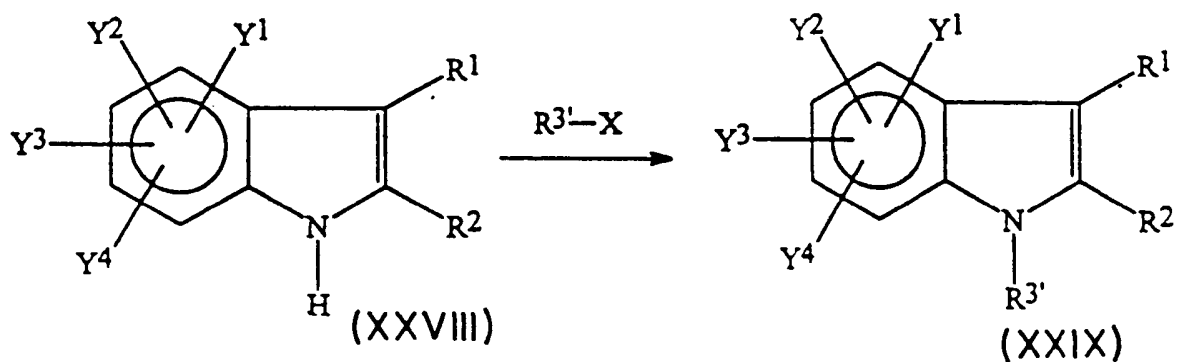
248/92

D) reakcióvázlat

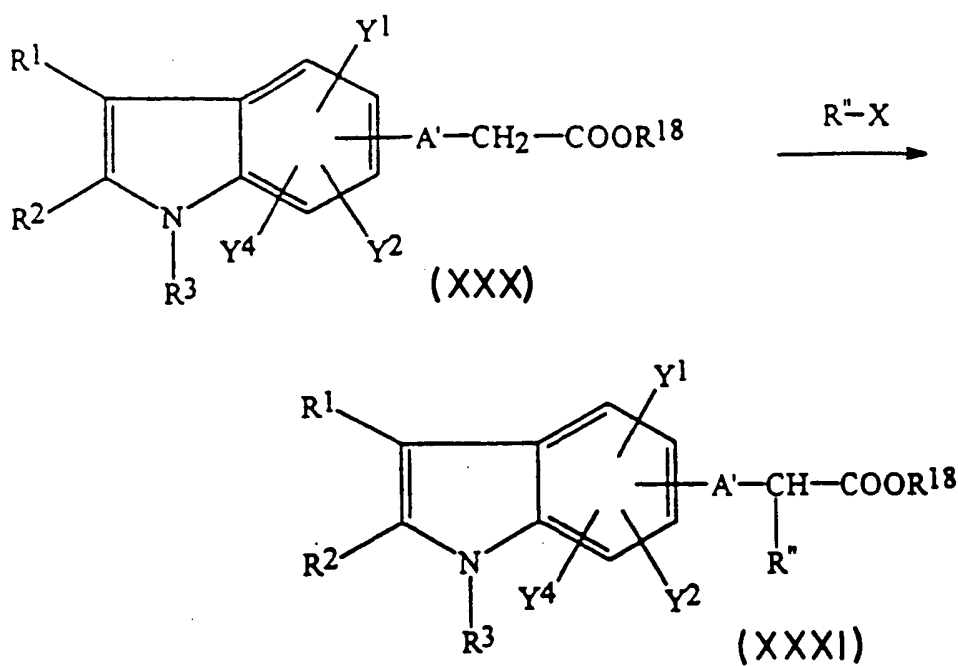
5/10



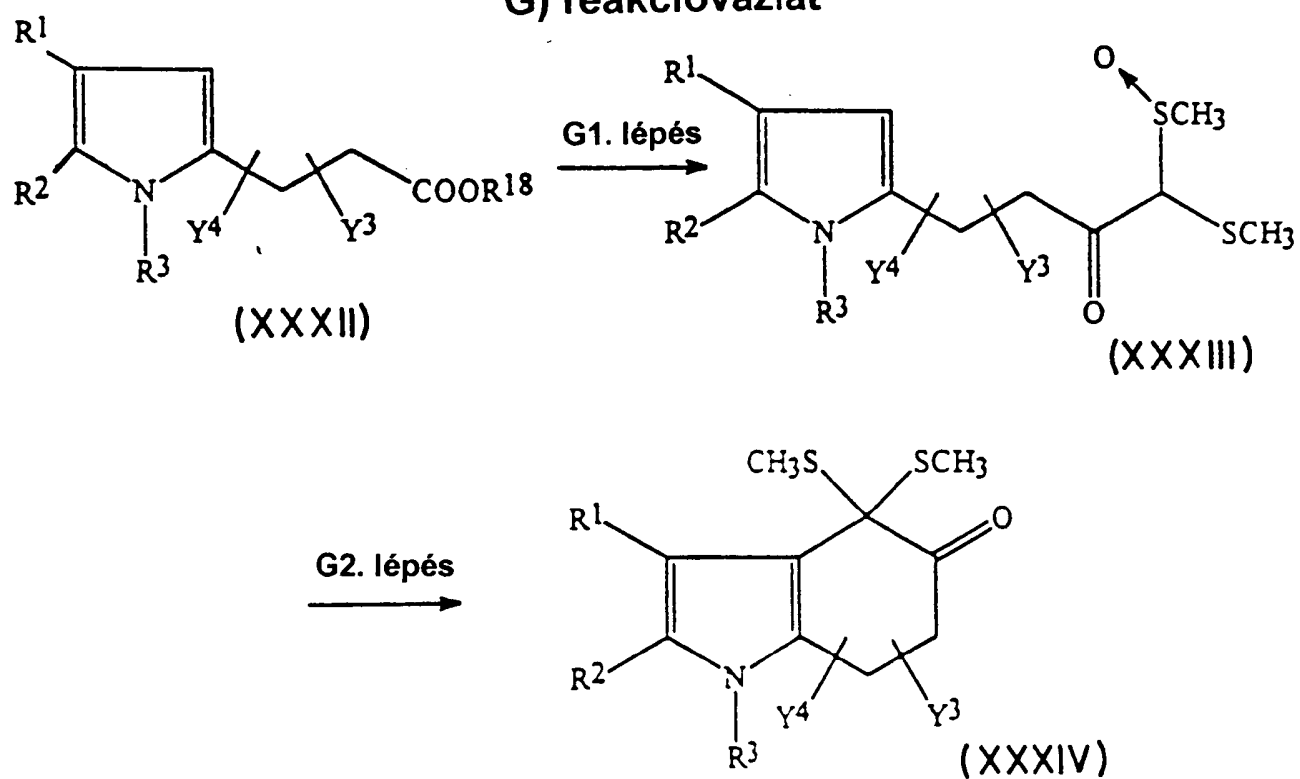
E) reakcióvázlat



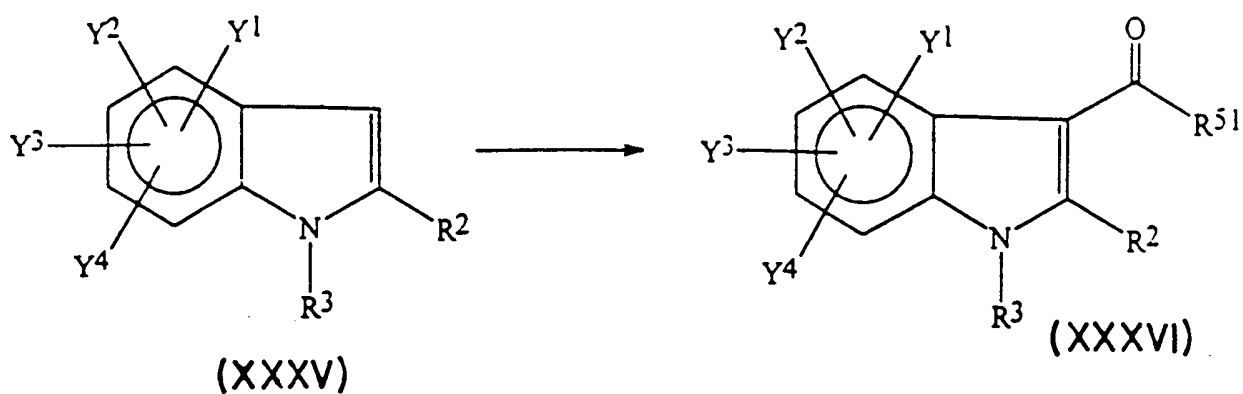
F) reakcióvázlat



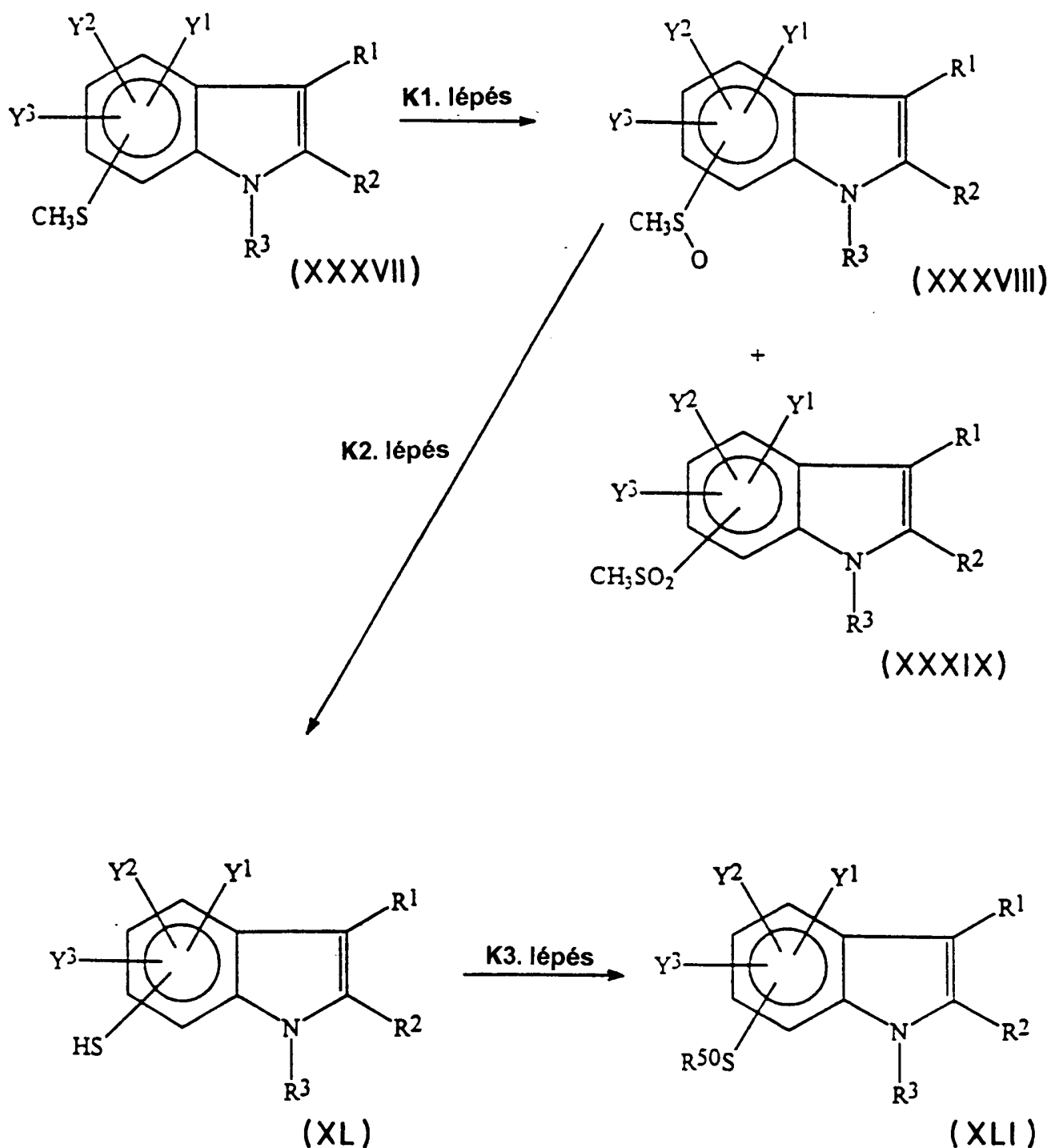
G) reakcióvázlat



J) reakcióvázlat



K) reakcióvázlat



248/97

25271

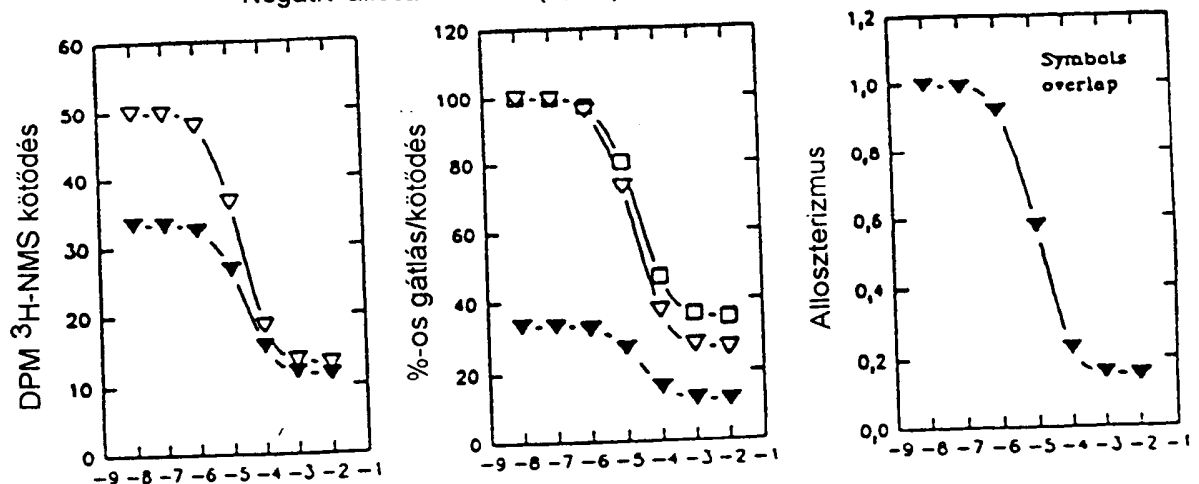
8/10

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

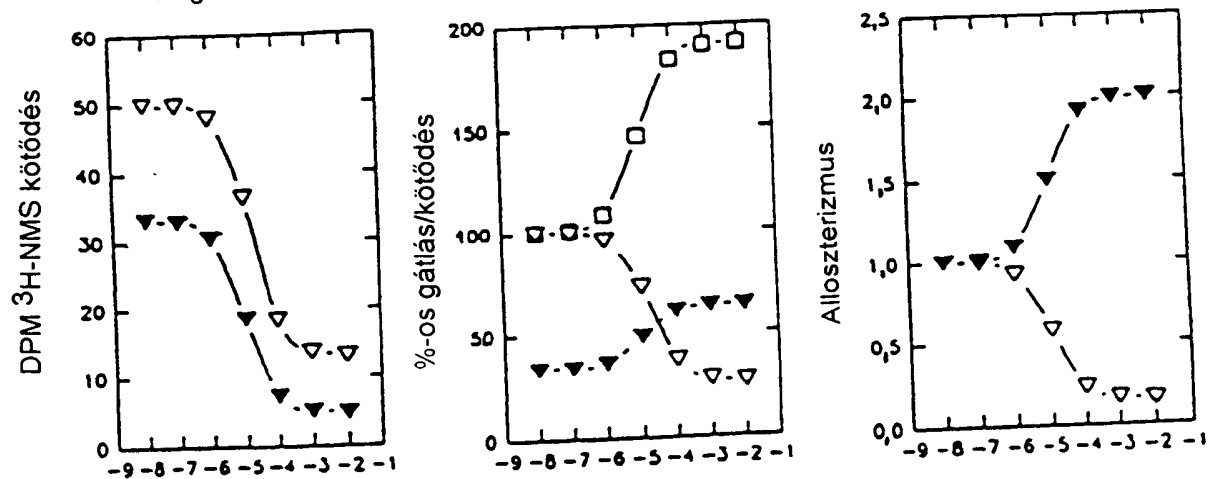
Az allosterikus szer $^3\text{H-NMS}$ kötődésére magában és ACh jelenlétében gyakorolt hatásának elméleti görbéi

$K^3\text{H-NMS} = 10^{10}$, $K_{\text{ACh}} = 10^5$, mindkettő a K_d koncentrációjának megfelelő $K_{\text{allosterikus szer}} = 10^5$

Negatív allosterizmus (0, 15) $^3\text{H-NMS}$ és ACh esetében



Negatív allosterizmus (0, 15) $^3\text{H-NMS}$ esetében, pozitív (2) ACh esetében



Log [allost. szer]

Log [allost. szer]

Log [allost. szer]

▽ $^3\text{H-NMS}$ magában
▼ + ACh

▽ össz %, nincs all.
▼ ACh gátlás az össz %-ában
□ ACh gátlás a kontroll %-ában

▽ $^3\text{H-NMS}$ magában
▼ + ACh

1a) ábra

248/97

25071

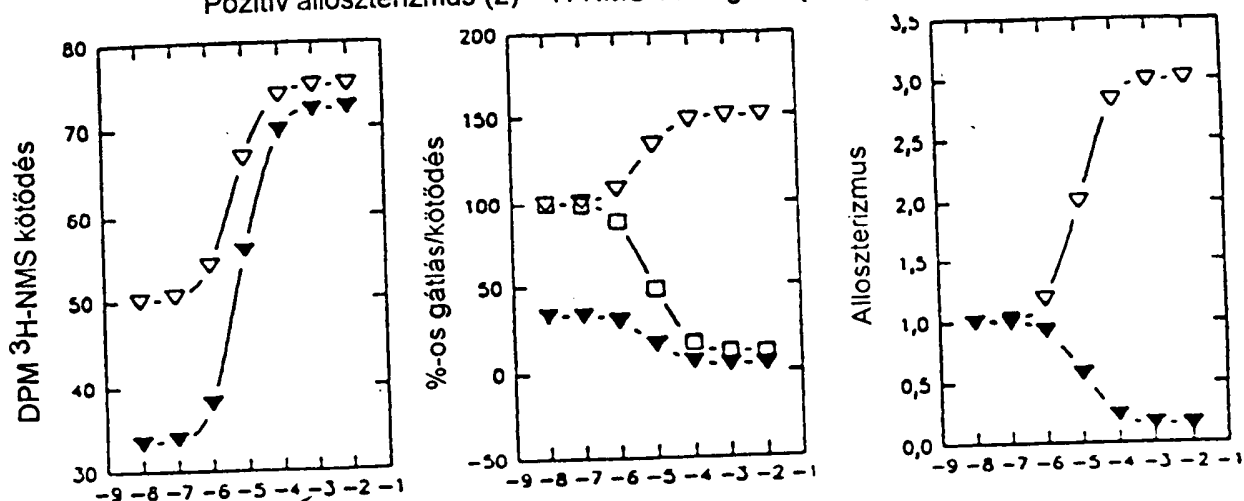
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

9/10

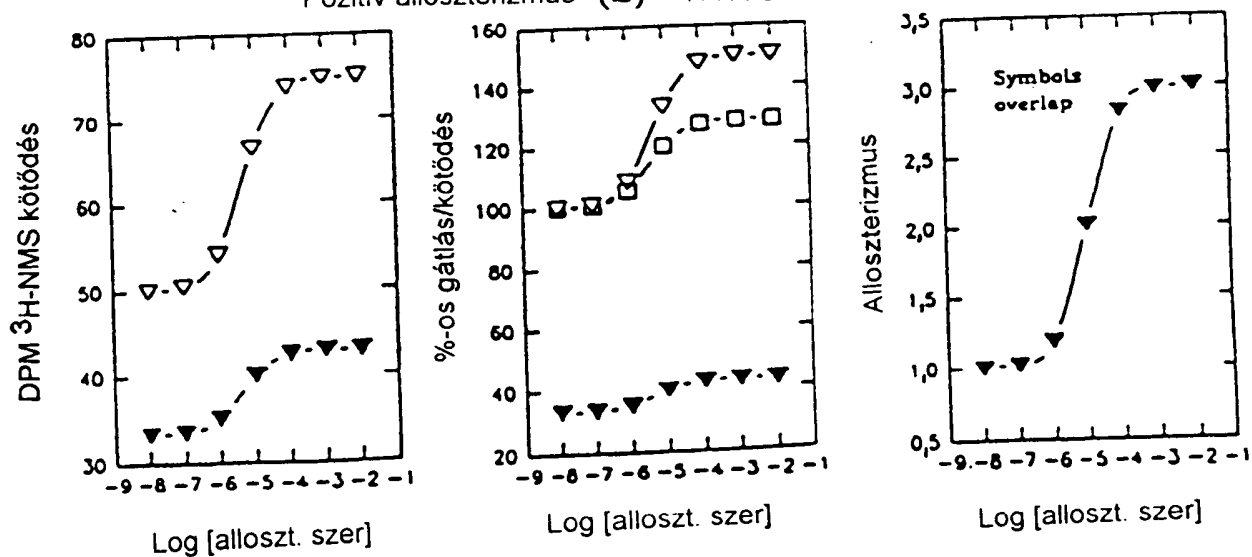
Az alloszterikus szer $^3\text{H-NMS}$ kötődésére magában és ACh jelenlétében gyakorolt hatásának elméleti görbéi

$K^3\text{H-NMS} = 10^{10}$, $K\text{ACh} = 10^5$, mindkettő a K_d koncentrációjának megfelelő $K_{\text{alloszterikus szer}} = 10^5$

Pozitív alloszterizmus (2) $^3\text{H-NMS}$ és negatív (0,15) ACh esetében



Pozitív alloszterizmus (2) $^3\text{H-NMS}$ és ACh esetében



▽ $^3\text{H-NMS}$ magában
▼ + ACh

▽ össz %, nincs all.
▼ ACh gátlás az
össz %-ában
□ ACh gátlás a kontroll
%-ában

▽ $^3\text{H-NMS}$ magában
▼ + ACh

1b) ábra

248/97

25271

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

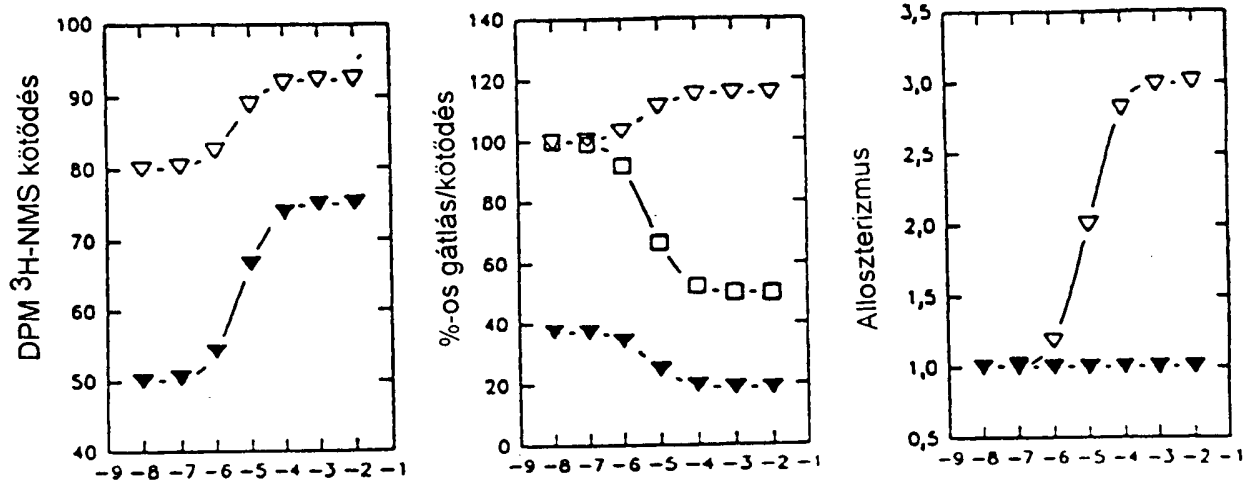
10/10

Az alloszterikus szer $^3\text{H-NMS}$ kötődésére magában és ACh jelenlétében gyakorolt hatásának elméleti görbéi

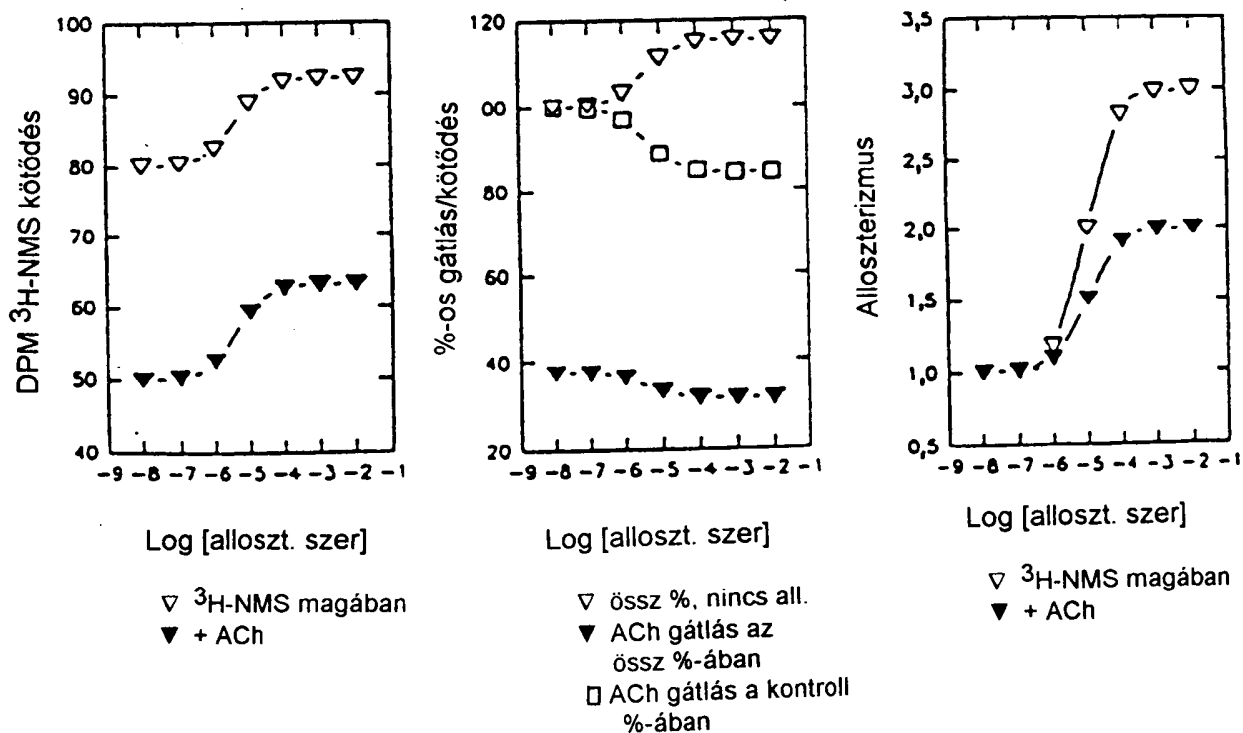
$$K^{^3\text{H-NMS}} = 10^{10}, K_{\text{ACh}} = 10^5, [^3\text{H-NMS}] = 0,4 \text{ nM}, [\text{ACh}] 30 \mu\text{M}$$

$$K_{\text{alloszterikus szer}} = 10^5$$

Pozitív alloszterizmus (3) $^3\text{H-NMS}$, semleges ACh esetében



Pozitív alloszterizmus $^3\text{H-NMS}$ (3) és ACh (2) esetében



1c) ábra