(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 187 675

A bejelentés napja: (22) 82. 04. 09. (21) 1105/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE (32) 81. 04. 13. (31) (P 31 15 993.1)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 10. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) $NSZO_4$
C 07 D 209/32
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
dr. HEINDL Josef, vegyész, dr. LOGE Olaf, gyógyszerész, Nyugat-Berlin, WB

Szabadalmas: (73)
Schering AG., Nyugat-Berlin, WB, és Bergkamen, DE

(54) ELJÁRÁS ÚJ INDOLSZÁRMAZÉKOK ÉS ILYENEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

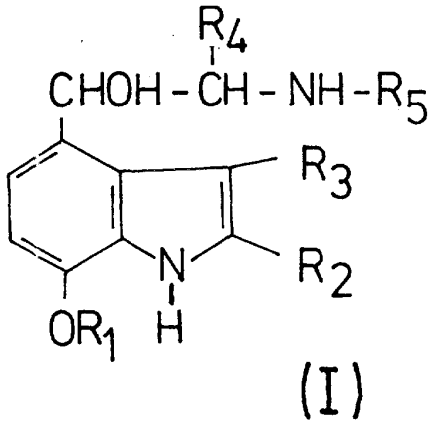
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, allergiaellenes, gyulladásgátló hatású indolszármazékok, fiziológiásan elfogadható savaddíciós sóik előállítására – ebben a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)alkanoiloxi-(1–4 szénatomos)alkilcsoport, karboxilcsoport, fenoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, az alkilrészben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-alkoxi-, morfolino-alkoxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkosi-karbonil-csoport, acetoxi-metiloxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkil-amino-karbonil-csoport vagy alkoxi-alkoxi-karbonil-csoport,

R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R_5 jelentése hidrogénatom, vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, karboxi-alkil-csoport, (1–6 szénatomos)alkoxi-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)alkoxi-, (1–4 szénatomos)alkoxi-(1–4 szénatomos)alkoxi-, acetoxi-metiloxi-, morfolino-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(1–6 szénatomos)alkil-csoport vagy (1–4 szénatomos)alkoxi- vagy benziloxi-fenil-(1–6 szénatomos)alkil-csoport vagy az (Ia) általános képletnek megfelelő két indolil-alkil-amino-csoportot – ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a fenti – összekapcsoló 4–8 szénatomos polimetiléncsoport.



(I)

A találmány az (I) és az (I') általános képletű új indolszármazékokra és ezek fiziológiai szempontból ártalmatlan sóira, közelebbről az ilyen vegyületek, valamint az ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)alkanoiloxi-(1–4 szénatomos)alkilcsoport, karboxilcsoport, fenoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, az alkilrészben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-alkoxi-, morfolino-alkoxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkoxi-karbonil-csoport, acetoxi-metiloxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkil-amino-karbonil-csoport vagy alkoxi-alkoxi-karbonil-csoport,

R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R_5 jelentése hidrogénatom, vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, karboxi-alkil-csoport, (1–6 szénatomos)alkoxi-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)alkoxi-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)alkoxi-, acetoxi-metiloxi-, morfolino-(1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport vagy (1–4 szénatomos)-alkoxi- vagy benziloxi-fenil-(1–6 szénatomos)alkilcsoport vagy az (Ia) általános képletnek megfelelő két indolil-alkil-amino-csoportot – ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a fenti – összekapcsoló 4–8 szénatomos polimetiléncsoport.

Az (I') általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy di-(1–4 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben R_1, R_2, R_3 és R_4 alkilcsoportként például metilcsoportot, etilcsoportot, szek-butil-csoportot, izobutilcsoportot, terc-butil-csoportot, és R_5 jelenthet ezeken kívül n-pentilcsoportot vagy izoamilcsoportot.

R_2 hidroxi-alkil-csoportként például a hidroxi-metil-csoportot, a 2-hidroxi-etil-csoportot, a 2-hidroxi-propil-csoportot vagy a 3-hidroxi-propil-csoportot jelenti. Az (1–4 szénatomos)alkanoiloxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport például acetoxi-(1–4 szénatomos)alkil-, propioniloxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportot, izobutiriloxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport.

R_5 2–5 szénatomos alkenilcsoportként például allilcsoportot, 2-butenilcsoportot, 3-butenilcsoportot vagy 2-izobutenilcsoportot jelenthet.

R_2 és R_5 jelentésében az 1–6 szénatomos alkoxicsoportként megemlítjük a metoxi-, etoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izo-pentoxi-, és hexiloxicsoportot.

R_5 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport jelentésére például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexil-csoportot említjük.

Az (I') általános képletű vegyületekben R_1, R_2, R_3 alkilcsoportként metil-, etil-, szek-butil-, izo-butil-, terc-butil-csoportot és R_4, ezenkívül n-pentil-csoportot is jelenthet.

R_4 1–4 szénatomos alkoxicsoportként jelenthet metoxi-, etoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoportot és 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportként ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportot.

A találmány a racém alakban levő I általános képletű indolszármazékokra és azok optikai antipódjaira egyaránt vonatkozik.

Ismeretesek bizonyos indolszármazékok, melyek kereskedelmi forgalomban levő és elismerten hatásos készítmények hatóanyagai. Ilyen készítmény például a pindolol, vagyis az 1-(4-indolil-oxi)-3-(izopropil-amino)-2-propanol, illetve a mepindolol, vagyis az 1-[4-(2-metil-indolil)-oxi]-3-izopropil-amino-2-propanol. Az említett hatóanyagok bizonyos szerkezeti hasonlóságot mutatnak a jelen találmány szerinti indolszármazékokhoz, egyébként az előbbiek köztudottan β-receptor-bénító (blokkoló) hatással rendelkeznek.

Ezzel szemben a jelen találmány szerinti I általános képletű indolszármazékok – különösen ezek észterei – meglepő módon a β-receptorokat stimulálják, ezen túlmenően még allergiaellenes, gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatással is rendelkeznek. Az I általános képletű szabad savak, továbbá ezek alkálifém-sói vagy alkáliföldfém-sói rendszerint kevésbé hatásosak, de igen alkalmas köztitermékek a rendkívül hatásos észterek szintézisénél.

A β-receptorokat stimuláló hatásuk folytán a találmány szerinti indolszármazékok tágítják a hörgőket, ennélfogva a légutak bizonyos megbetegedéseinek, így például tüdőasztmának kezelésére alkalmasak. Használhatók még tokolízisre is, ami alatt az idő előtt fellépő szülési fájdalmak (pontosabban méhösszehúzódások) gátlását értjük.

A szóban forgó vegyületek orális, injekciós, infúziós vagy inhalációs készítmények formájában alkalmazhatók.

Inhalációs készítmények előállítása céljából ezen indolszármazékokat a szokásos módon porítjuk, vagy valamilyen megfelelő oldószerben oldjuk vagy szuszpendáljuk és alkalmas hozzátétanyagokat, így például hígítószereket, szuszpendálószereket, propellenseket, ízjavító szereket stb. is adhatunk hozzá.

Orális alkalmazásra például a tabletták, a drazsék és a kapszulák felelnek meg, ezek a készítmények a hatóanyag mellett még valamilyen farmakológiai szempontból hatástalan hordozóanyagot, mint például laktózt, amilózt, talkumot, zselatint, magnézium-sztearátot és hasonlókat, továbbá a szokásos hozzátétanyagokat is tartalmazhatják.

A találmány szerinti indolszármazékokat az 1. igénypontban ismertetésre kerülő eljárásokkal lehet előállítani. Például úgy, hogy valamely II általános képletű vegyületet inert oldószerben, palládi-

um- vagy platinakatalizátor jelenlétében hidrogénezünk.

Egy másik lehetőség, hogy az említett kiindulási vegyületeket olyan komplex fém-hidridekkel redukáljuk, amelyek a karboxilcsoportokat vagy az alkoxi-karbonil-csoportokat nem képesek redukálni. Ilyen fém-hidrid például a nátrium-bór-hidrid. Amennyiben a racemát egyik előnyös optikai antipódját kívánjuk előállítani, úgy célszerűen valamilyen aszimmetriás redukciót végzünk; ilyen módszerek a Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. kiadás, (1955) IV/2 kötet 535. ff oldalán kerültek ismertetésre.

A II általános képletű kiindulási anyagok túlnyomórészt eddig ismeretlen, új vegyületek. Ezeket többféle módszerrel lehet előállítani, így például kiindulhatunk egy III általános képletű vegyületből, ahol R_1, R_2 és R_3 jelentése az előbbiekben már megadott, és ezt a Hoesch-szintézisnél szokásos reakciókörülmények között egy IV általános képletű nitrillel – ahol R_4 és R_5 jelentése az előbbiekben már megadott – kondenzáljuk. Példának okáért úgy járunk el, hogy a III általános képletű vegyületet és a IV általános képletű nitrilt valamilyen inert oldószerben, egy Lewis-sav jelenlétében hidrogén-klorid bevezetése közben reagáltatjuk egymással.

Egy másik oldószer értelmében úgy is eljárhatunk, hogy a III általános képletű indolszármazékot a Friedel–Crafts-acilezés reakciókörülményei között (például egy inert oldószerben alumínium-klorid jelenlétében) egy V általános képletű α-halogén-alkanoil-halogeniddel – ebben a képletben X előnyösen klór- vagy brómatomot képvisel – reagáltatjuk és az így kapott VI általános képletű vegyületet, ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és X az előbbiekben már megadott jelentésű, egy VII általános képletű aminnal kondenzáljuk.

Az alábbiakban következő kiviteli példák egyfelől a találmány szerinti eljárás, másfelől a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt II általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás közelebbi megmagyarázására szolgálnak.

1. példa

a) 56,7 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav 300 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 250 ml hidrogén-kloriddal telített metanolt, és az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az oldatot jég–metanol fürdő segítségével erősen lehűtjük, a kivált kristályokat leszívatjuk és kevés hideg metanollal mossuk. Ily módon 26,5 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 118–119 °C.

b) 42,7 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilésztert feloldunk 950 ml diklór-metánban és az oldatot nitrogénatmoszféra alatt keverve – 65 °C-ra lehűtjük. Ezen a hőmérsékleten az oldathoz hozzácsepegtetünk 65 ml bór-tribromidot, majd ugyanezen a hőmérsékleten még 15 percig keverjük, ezután hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni, és még egy órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően keverés közben 800 ml jeges vízre öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist ismételten etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Ily módon 31,0 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 218–220 °C.

c) 20 ml nitro-benzolban feloldunk 5,6 g alumínium-kloridot, az oldatot 10 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 1,9 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert és 925 mg amino-acetonitril-hidrokloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 5–10 °C-ra lehűtjük. Ezer a hőmérsékleten 8 órán át gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk a reakcióelegybe, majd utána egy éjjelen át állni hagyjuk, és ezt követően jeges vízre öntjük. A kivált csapadékot 10 perc múlva leszívatjuk, a nyers terméket 2 n sósav–metanol (1 : 2) elegyből átkristályosítjuk és ily módon 1,8 g 4-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk. A vegyület olvadáspontja 280 °C felett van.

d) 1,14 g 4-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidroklorid 200 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 110 mg aktív szénre lecsapott 10%-os palládiumkatalizátort és az elegyet 3 órán keresztül normális nyomáson és rázás közben hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot aceton–metanol (9 : 1) eleggyel erősen keverjük, a kapott terméket kiszűrjük és vákuumban megszárítjuk. Ily módon 1,0 g 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 280 °C.

2. példa

a) 8,4 alumínium-klorid 30 ml nitro-benzollal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 1,7 g metil-amino-acetonitril-hidrokloridot és 3,0 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert, majd az így kapott oldatba – 4 °C-tól – 2 °C-ig terjedő hőmérsékleten 6 órán át hidrogén-klorid gázt vezetünk. A reakcióelegyet ezután az említett hőmérsékleten még 16 órán át keverjük, majd jeges vízre öntjük, még 10 percig keverjük és a csapadékot leszívatjuk. A csapadékot eldobjuk. A szűrletet petroléterrel elegyítjük, az így kapott csapadékot leszívatjuk, etanollal forraljuk és a nem oldódott anyagot leszívatjuk. Ily módon 1,1 g 4-metil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 255–256 °C.

b) 896 mg 4-metil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidroklorid 30 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 150 mg 10%-os aktív szenes palládiumkatalizátort, majd a reakcióelegyet normális nyomáson rázás közben hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml acetonitrillel felfőzzük, az oldhatatlan anyagot leszívatjuk és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 232 mg 4-(1-hidroxi-2-metil-amino-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 177–180 °C.

3. példa

a) 11,2 g alumínium-kloridot feloldunk 40 ml nitro-benzolban, majd az oldathoz, 2,8 g izopropil-amino-acetonitril-hidrokloridot és 4,0 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert adunk hozzá. A reakcióelegybe ezután 0 °C hőmérsékleten 4½ órán át hidrogén-klorid gázt vezetünk, majd az elegyet további 16 órán át 0 °C-on keverjük és azt követően jeges vízre öntjük. A csapadékot leszívatjuk, vízzel és petroléterrel mossuk, majd megszárítjuk. A kapott terméket kevés acetonban szuszpendáljuk, leszívatjuk, majd dietil-éterrel mossuk és 50 ml etanollal felfőzzük. Az oldhatatlan anyagot leszívatjuk, hideg etanollal mossuk és szárítjuk. Ily módon 1,18 g 7-hidroxi-4-izopropil-amino-acetil-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 273 °C.

b) 1,6 g 7-hidroxi-4-izopropil-amino-acetil-indol-2-karbonsav-metilészter-hidroklorid 80 ml metanollal készített oldatához hozzáadunk 300 mg 10%-os aktív szenes palládiumkatalizátort, majd a reakcióelegyet 2 ¼ órán át normális nyomáson hidrogénnel rázatjuk. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot acetonitrillel eldörzsöljük, 0 °C-ra lehűtjük és szűrjük. Ily módon 1,41 g 4-(1-hidroxi-2-izopropil-amino-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert kapunk, aminek bomláspontja 137–139 °C.

4. példa

658 mg 4-(1-hidroxi-2-izopropil-amino-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot feloldunk 20 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatban és ezt 45 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet jégfürdővel lehűtjük, tömény ecetsavval megsavanyítjuk, még 10 percig keverjük, a kristályokat leszívatjuk és azokat vízzel és etanollal mossuk. Ily módon 383 g 4-(1-hidroxi-2-izopropil-amino)-7-hidroxi-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek bomláspontja 173 °C-nál magasabb.

5. példa

A 3. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 10,0 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert és 7,8 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloridot reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 4,8 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 271 °C.

A kapott termékből 3,4 g-ot a 3. példa b) pontjában ismertetett reakciókörülmények között hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 3,0 g 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 168–173 °C.

6. példa

A 4. példában leírt reakciókörülmények között 500 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot hidrolizálunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 435 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek bomláspontja 260–261 °C.

7. példa

a) 31,3 g kálium-etilát 700 ml dietil-éterrel készített szuszpenziójához hozzácsepegtetünk 181 g oxálsav-dietilésztert. A reakcióelegyhez ezután részletekben hozzáadunk 51,7 g 3-metil-2-nitro-anizolt és azt 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, a kapott csapadékot leszívatjuk, dietil-éterrel mossuk, majd 650 ml etanol és 650 ml tömény ecetsav elegyében feloldjuk. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 167 g vasport és a keveréket 90 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és 5 liter jeges vízre öntjük. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük, majd dietil-éterrel és etil-acetáttal mossuk, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist háromszor etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk és ily módon 32,4 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-etilészterhez jutunk. A vegyület olvadáspontja 113 °C.

b) 11,0 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-etilésztert az 1. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között bór-tribromiddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon, etanolból végzett átkristályosítás után, 4,7 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 195–200 °C.

c) A 3. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 4,1 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 3,0 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk és az elegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,75 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, ennek bomláspontja 272 °C.

d) Az 1. példa d) pontjában leírt reakciókörülmények között 1,0 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk és az elegyet feldolgozzuk. Etanolból végzett átkristályosítás után 573 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 168–170 °C.

8. példa

a) 6,0 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav 100 ml toluollal készült szuszpenziójához hozzáadagolunk 4,3 ml tionil-kloridot és az elegyet keverés közben 3 órán keresztül 90 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a

maradékhoz 50 ml n-butanolt adunk és azt 1 órán át visszafolyatás közben hevítjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban szárazra bepároljuk, a kapott olajos maradékot 60 ml petroléterrel felfőzzük, majd a tiszta oldatot a sötét színű maradékról dekantáljuk. Az oldat lehűtése után 4,1 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-n-butilészterhez jutunk, melynek olvadáspontja 66–69 °C.

b) 4,1 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert az 1. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között bór-tribromiddal reagáltatunk és az elegyet feldolgozzuk. Diizopropil-éterből végzett átkristályosítás után 2,1 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 142–144 °C.

c) 2,7 g alumínium-klorid 20 ml nitro-benzollal készült oldatához keverés és jeges hűtés közben 818 mg terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloridot és 1,2 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert adagolunk. A reakcióelegybe ezután 0–3 °C hőmérsékleten 7 órán keresztül gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk, majd az elegyet még 16 órán át 0–3 °C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre öntjük és 10 percig keverjük, majd a csapadékot leszívatjuk. Ezt izopropanolból átkristályosítjuk és ily módon 765 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 203–208 °C.

d) A 3. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között 766 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxil-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 640 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 148–149 °C.

9. példa

a) a 8. példa a) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 8 g 7-metoxi-indol-2-karbonsavat átalakítunk savkloriddá, majd ezt izobutanollal reagáltatjuk. Az anyag feldolgozása, majd petroléterből végzett átkristályosítása után 6,2 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-izobutilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 100–101 °C.

b) Az 1. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között 5 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-izobutilésztert reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Izobutanolból végzett átkristályosítás után 2,23 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-izobutilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 185–187 °C.

c) 1,0 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-izobutilésztert a 8. példa c) pontja szerinti reakciókörülmények között 682 mg terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Így 728 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-izobutil-észter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 220–225 °C.

d) A 3. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között 1,1 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-izobutilészter-hidrokloridot hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 960 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-izobutilészter-hidrokloridot kapunk, a vegyület 135 °C hőmérséklet felett bomlik.

10. példa

a–1) 10,3 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilésztert az 1. példa c) pontjában leírt reakciókörülmények között 7,5 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. 1,2-dimetoxi-etánból végzett átkristályosítás után 8,0 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 189–191 °C.

a–2) 1,02 g 7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter 25 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 2 g alumínium-kloridot és 0,65 ml bróm-acetil-bromidot, majd az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd azt 100 ml (kb. 1 : 1 arányban készült) jeges víz és tömény sósav keverékébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és vákuumban szárazra pároljuk. Acetonitrilből végzett átkristályosítás után 650 mg 4-bróm-acetil-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 197–201 °C.

300 mg 4-bróm-acetil-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 0,3 ml terc-butil-amint és a reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a kivált terc-butil-amin-hidrokloridot leszívatjuk és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml dimetilformamidban oldjuk, ezt az oldatot 10 g szilikagéllel felitatjuk, majd 75 g szilikagélen kromatografáljuk, amit toluol–jégecet–víz eleggyel (0 : 10 : 1) végzünk. A terméket tartalmazó frakciót bepároljuk, az anyagot melegítés közben 5 ml vízzel felvesszük és tömény ammóniaoldattal meglúgosítjuk. Az így kapott csapadékot leszívatjuk, 5 ml etanolban oldjuk, és kezdődő zavarosodásig éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, majd körülbelül 0 °C hőmérsékletre lehűtjük.

A kapott kristályokat leszívatjuk és megszárítjuk. Ily módon 52 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 187–189 °C.

b) Az 1. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 8,0 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 7,5 g 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-metoxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 193–194 °C.

11. példa

a) 53 g nátrium-hidrogén-szulfit 125 ml vízzel készített oldatához hozzáadunk 38 ml 37%-os formaldehidoldatot és az elegyet 1 órán át 60–65 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet hagyjuk

szobahőmérsékletre lehűlni, majd hozzácsepegtetünk 103,5 g 3-benzil-amino-vajsav-metilésztert és az elegyet 2 órán át a felvett hőmérsékleten (kb. 35 °C) keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez hozzáadagolunk 25 g nátrium-cianidot 80 ml vízben oldva, majd azt előbb újabb 2 órán át keverjük és utána szobahőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután dietil-éterrel extraháljuk, az éteres kivonatokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 0,3 torr nyomáson desztilláljuk. Ily módon 76 g 3-(N-benzil-N-cián-metil-amino)-vajsav-metilésztert kapunk, melynek forráspontja: 115–130 °C/0,3 torr.

b) Az 1. példa c) pontjában leírt reakciókörülmények között 3,07 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 4,1 g 3-(N-benzil-N-cián-metil-amino)-vajsav-metilészterrel reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,35 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 215–220 °C.

c) A 3. példa b) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 300 mg 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk. Így 185 mg 4-[1-hidroxi-2-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, a vegyület 100 °C felett bomlik.

12. példa

a) 106 g nátrium-hidrogén-szulfit 250 ml vízzel készített oldatához hozzáadunk 44 g acetaldehidet, majd az elegyet 1 órán keresztül 60–65 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd hozzácsepegtetünk 73,1 g terc-butil-amint és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez hozzáadagolunk 160 ml vízben oldott 150 g nátrium-cianidot és újabb 2 órán keresztül keverjük, ezt követően 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres kivonatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 14 torr nyomás alatt desztilláljuk. Ily módon 73,5 g 2-terc-butil-amino-propiononitrilt kapunk, melynek forráspontja: 61–63 °C/14 torr.

b) A 3. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 2,05 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 1,38 g 2-terc-butil-amino-propiononitrillel reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 520 mg 4-(2-terc-butil-amino)-propionil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 180–185 °C.

c) A 3. példa b) pontja szerinti reakciókörülmények között 350 mg 4-(2-terc-butil-amino)-propionil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 300 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-propil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 110–115 °C.

13. példa

a) A 3. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 2,05 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 1,5 g ciklohexil-amino-acetonitrillel reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Így 1,0 g 4-ciklohexil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 256–259 °C.

b) A 3. példa b) pontjában leírt reakciókörülmények között 0,75 g 4-ciklohexil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 0,68 g 4-(2-ciklohexil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 180–182 °C.

14. példa

a) 15,3 g 3-metil-2-nitro-fenol 150 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 28 g kálium-karbonátot és 34,2 g benzil-bromidot, majd az elegyet 3 órán keresztül 70–80 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a szervetlen sókat leszívatjuk, diklór-metánnal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot golyós csőben 120 °C-os fürdőhőmérsékleten és 0,01 torr nyomás alatt desztilláljuk. Ily módon 23,2 g 3-benzil-oxi-2-nitro-toluolt kapunk olajos anyag formájában.

b) 9 g kálium-etanolát 200 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójához keverés közben hozzáadagolunk előbb 26,3 g oxálsav-dietilésztert, madj 15 perc múlva hozzácsepegtetünk 21,9 g 3-benzil-oxi-2-nitro-toluolt 30 ml dietil-éterben oldva. A reakcióelegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a kivált 3-benzil-oxi-2-nitro-fenil-piroszőlősav-etilészter-káliumsót leszívatjuk és azt dietil-éterrel mossuk. Ezután a sót 200 ml etanol és 200 ml tömény ecetsav elegyében oldjuk, az oldathoz 50 g vasport adunk és a reakcióelegyet 90 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, majd azt 1 liter jeges vízre öntjük, diatómaföldön keresztül szűrjük és a diatómaföldet dietil-éterrel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist háromszor dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk és így 9,6 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 82–83 °C.

c) 22,2 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-etilészter 500 ml etanollal készített oldatához hozzáadunk 1 g 10%-os, aktív szén hordozón levő palládiumkatalizátort és az elegyet normális nyomáson, rázás közben, 1 órán át hidrogénezzük. Ezután a reakcióoldatot szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk és így 13,3 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-

-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 197–199 °C.

d) 840 mg ciklopropil-amino-acetonitril 40 ml dioxánnal készített oldatába jégfürdővel végzett hűtés közben 15 percig hidrogén-klorid gázt vezetünk. A reakcióelegyhez ezután 5,6 g alumínium-kloridot adunk, hozzácsepegtetünk 2,05 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 20 ml dioxánban oldva, majd jeges hűtés közben 2 órán keresztül ismét hidrogén-klorid gázt vezetünk a reakcióelegybe. Ezután a reakcióelegyet 16 órán keresztül + 5 °C hőmérsékleten keverjük, majd jeges vízre öntjük, további 20 percig keverjük és a kivált csapadékot leszívatjuk. A csapadékot etanollal felfőzzük és a maradékot megszárítjuk. Ily módon 1,2 g 4-ciklopropil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 255–258 °C.

e) 200 ml metanolban feloldunk 504 mg 4-ciklopropil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidro-kloridot és az oldathoz hozzáadunk 100 mg 10%-os, aktív szén hordozón levő, palládiumkatalizátort. A reakcióelegyet normális nyomáson 2 órán át hidrogénezzük rázás közben. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 10 ml hideg vízzel keverjük, a nem oldódott anyagot leszívatjuk és azt 50 °C hőmérsékleten vákuumban megszárítjuk. Ily módon 275 mg 4-(2-ciklopropil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 195–197 °C.

15. példa

a) A 14. példa d) pontjában leírt reakciókörülmények között 1,91 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilésztert és 2,4 g 2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino-acetonitrilt reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,55 g 4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 253–255 °C.

b) A fenti termék 1 g-ját a 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között hidrogénezzük és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 834 mg 4-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, aminek bomláspontja 120 °C.

16. példa

300 mg 4-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metilészter-hidrokloridot feloldunk 5 ml n nátrium-hidroxid-oldatban és az oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jégfürdővel lehűtjük és tömény ecetsavval megsavanyítjuk, majd 10 percen át keverjük. Ezután a kristályokat kiszűrjük, vízzel és acetonnal mossuk, majd vákuumban megszárítjuk. Ily módon 185 mg 4-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek bomláspontja 250 °C.

17. példa

a) 20 g 3-benzil-oxi-2-nitro-fenil-piroszőlősav-etilésztert 100 ml etanolban szuszpendálunk, ehhez hozzáadunk 28 g metil-jodidot és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, majd szárazra pároljuk, ezt követően vizet adunk hozzá és három ízben dietil-éterrel extraháljuk.

A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot 160 ml tömény ecetsav és 160 ml etanol elegyében oldjuk, az oldatot 60 °C-ra felmelegítjük és részletekben 36 g vasport adunk hozzá, majd 2 órán keresztül 60–70 °C hőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet egy éjjelen át hidegen állni hagyjuk, majd a visszamaradt vasporról dekantáljuk és a vasport háromszor dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárítjuk. Aktív szénen keresztül végzett szűrés után a szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Ily módon 3,5 g 7-benzil-oxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 109–110 °C.

b) a 14. példa c) pontjában leírt reakciókörülmények között 1,3 g 7-benzil-oxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilésztert hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 2,0 g 7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 187–190 °C.

c) A 14. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 3 g 7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilésztert és 2 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloridot reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 3,6 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, amelynek bomláspontja 176 °C.

d) A 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 3 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,9 g 4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 153–156 °C.

18. példa

A 16. példában ismertetett reakciókörülmények között 1 g 4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrolizálunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 560 mg 4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-7-hidroxi-3-metil-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek bomláspontja 230–231 °C.

19. példa

a) 42,0 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-etilésztert feloldunk 600 ml tetrahidrofurán és 200 ml etanol elegyében, majd az oldathoz hozzáadunk 500 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot és a reakcióe-

legyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet jeges hűtés közben 10%-os sósavval megsavanyítjuk és kétszer etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, aktív szénnel kezeljük és bepároljuk. A maradékot toluolból átkristályosítjuk. Ily módon 35 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja 166–168 °C.

b) 5,3 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsavat 80 ml diklór-metánban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz egymás után 4,1 g diciklohexil-karbodiimidet, 1,9 g fenolt és 300 mg 4-pirrolidino-piridint adunk. A reakcióelegyet ezután 18 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, a kapott csapadékot kiszűrjük és a szűrletet kétszer vízzel, kétszer 5%-os ecetsavval, végül kétszer ismét vízzel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, aktív szénnel kezeljük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáljuk és így viszkózus olaj alakjában 5,5 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-fenilésztert kapunk.

c) A 14. példa c) pontjában leírt reakciókörülmények között 5,4 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-fenilészter 50 ml metanol és 30 ml tetrahidrofurán elegyével készített oldatát hidrogénezzük, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Így 3,5 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-fenilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 156–157 °C.

d) A 14. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,5 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-fenilésztert és 1,5 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloridot reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 2,2 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-fenilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 276 °C.

e) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 40 ml metanol és 40 ml tetrahidrofurán elegyében levő 1,5 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-fenilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,35 g 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-fenil-észter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 165–166 °C.

20. példa

a) 100 ml toluolban felszuszpendálunk 10,6 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsavat, a szuszpenzióhoz hozzáadunk 5,8 ml tionil-kloridot, majd a reakcióelegyet keverés közben 2 ½ órán át 100 °C-ra melegítjük. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, és azt szárazra pároljuk, majd a maradékhoz még kétszer toluolt adunk és minden esetben vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott olajos anyagot 30 ml toluolban oldjuk és keverés közben szobahőmérsékleten hozzácsepegtetünk 7,1 g dimetil-amino-etanolt 80 ml toluolban oldva. Egy óra múlva a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot vízre öntjük és metil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk, aktív szénnel kezeljük és szárazra pároljuk. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Ily módon 9,1 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 113–115 °C.

b) A 14. példa c) pontjában leírt reakciókörülmények között 9 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilésztert 50 ml metanol és 50 ml tetrahidrofurán elegyében hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 3,7 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 149–152 °C.

c) A 14. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,5 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilésztert 1,5 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 2,5 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 266–268 °C.

d) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 869 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 510 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 176 °C.

21. példa

a) 5,37 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 2,2 g trietil-amint és 3,6 g bróm-metil-acetátot, majd az elegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután 150 ml jeges vízre öntjük, a csapadékot leszívatjuk, 300 ml kloroformban oldjuk, majd 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, majd szárazra pároljuk és a kapott maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Ily módon 3,8 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 170–171 °C.

b) A 14. példa c) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 40 ml tetrahidrofuránban levő 2,27 g 7-benzil-oxi-indol-karbonsav-acetoxi-metilésztert hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Így 1,43 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 159–160 °C.

c) A 14. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,5 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilésztert 1,48 g terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 3,43 g 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 261 °C.

d) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 300 mg 4-terc-butil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 202 mg 4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 168 °C.

22. példa

a) 12,3 g 3-(N-benzil-N-ciano-metil-amino)-vajsav-metilésztert feloldunk 100 ml víz és 25 ml 65%-os salétromsav elegyében, majd az oldatot keverés közben 2 órán át 80 °C-ra melegítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd gyengén savas reakció eléréséig szilárd nátrium-acetátot adunk hozzá és háromszor dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal kétszer kirázzuk, majd az egyesített vizes fázisokat ecetsavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal háromszor extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat ezután szárítjuk, aktív szénnel kezeljük, szárazra pároljuk és a maradékot pentánnal eldörzsöljük. A kapott kristályokat leszívatjuk és így 7,8 g 3-(N-benzil-N-ciano-metil-amino)-vajsavat kapunk, melynek olvadáspontja 71–73 °C.

b) 4,6 g 3-(N-benzil-N-ciano-metil-amino)-vajsav 100 ml n-butanollal készített oldatához hozzáadunk 0,5 ml tömény kénsavat és az elegyet 4 órán át, vízelválasztó feltétet alkalmazva, visszafolyatás közben forraljuk. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, majd szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterben oldjuk. Az éteres oldatot 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. Az olajos maradékot golyós csőben 85–105 °C hőmérsékleten és 0,01 torr nyomás alatt desztilláljuk. Így olajos anyag formájában 1,17 g 3-(N-benzil-ciano-metil-amino)-vajsav-n-butilésztert kapunk.

c) 10,8 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsavat felszuszpendálunk 180 ml toluolban, majd a szuszpenzióhoz 5,8 ml tionil-kloridot adunk és az elegyet keverés közben 2 óra hosszat 90 °C-ra melegítjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 150 ml n-butanolt adunk és azt 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet ezt követően szárazra pároljuk és a kapott maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Ily módon 7,4 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 77–78 °C.

d) A 14. példa c) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 5,8 g 7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter 200 ml metanollal készített oldatát hidrogénezzük, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Így 3,2 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 150–151 °C.

e) A 14. példa d) pontjában leírt reakciókörülmények között 700 mg 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilésztert és 865 mg 3-(N-benzil-N-ciano-metil-amino)-vajsav-n-butilésztert reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 495 mg 4-(2-n-butoxi-karbonil-1-metil-etil-amino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 200–203 °C.

f) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 380 mg 4-(2-butoxi-karbonil-1-metil-etil-amino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot 10 ml metanol és 5 ml tetrahidrofurán elegyében hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 185 mg 4-[1-hidroxi-2-(2-n-butoxi-karbonil-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-n-butilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 75–84 °C.

23. példa

a) 48,8 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot, 41,4 g, káliumkarbonátot és 25 ml benzil-bromidot 900 ml acetonban 6 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk. Lehűlés után a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot etil-acetáttal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk és azt még háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát-n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 42,5 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 120–123 °C.

b) 38 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 1 liter tetrahidrofurán, 1 liter metanol és 350 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat elegyében 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Ezt követően a reakcióelegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk, kezdődő kristályosodásig betöményítjük, majd jégfürdőben lehűtjük és a kivált kristályokat leszívatjuk. Ily módon 25,8 g 4-[N-benzil-N-(2-karboxi-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot kapunk, ami 150 °C felett kezd bomlani.

c) A 21. példa a) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 5 g 4-[N-benzil-N-(2-karboxi-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot 1,6 g klórmetil-metilészterrel reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. A nyers terméket dioxán-ecetsav eleggyel kezeljük és így 4,2 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-metil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-metoxi-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 118–122 °C.

d) A 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 3,5 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-metil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-metoxi-metilészter-acetátot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 2,1 g 4-[1-hidroxi-2-(2-metoxi-metil-karbonil-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-metoxi-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 110 °C.

24. példa

a) A 21. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 5,14 g 4-[N-benzil-N-(2-karboxi-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot 3,06 g bróm-metil-acetáttal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. A nyers terméknek dioxán-acetsav eleggyel

végzett reakciója után 2,80 g 4-[N-benzil-N-(2-acetoxi-metil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 97–101 °C.

b) A 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,50 g 4-[N-benzil-N-(2-acetoxi-metil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-acetátot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,10 g 4-[1-hidroxi-2-(2-acetoxi-metil-oxi-karbonil-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-acetoxi-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 82 °C.

25. példa

a) A 21. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 5,14 g 4-[N-benzil-N-(2-karboxi-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot 3,00 g 2-dimetil-amino-etil-klorid-hidrokloriddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. A nyers terméket dioxán-ecetsav eleggyel reagáltatjuk és így 1,80 g 4-{N-benzil-N-[2-(2-dimetil-amino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil]-amino-acetil}-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 122–125 °C.

b) A 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 1,50 g 4-{N-benzil-N-[2-dimetil-amino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil]-amino-acetil}-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-acetátot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 0,40 g 4-{1-hidroxi-2-[2-dimetil-amino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-dimetil-amino-etilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 102 °C.

26. példa

a) A 21. példa a) pontjában leírt reakciókörülmények között 5,14 g 4-[N-benzil-N-(2-karboxi-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot 4,50 g 2-morfolino-etil-klorid-hidrokloriddal reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. A nyers terméket dioxán-ecetsav eleggyel kezeljük és így 2,20 g 4-{N-benzil-N-[2-(2-morfolino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil]-amino-acetil}-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-morfolino-etilészter-acetátot kapunk, aminek bomláspontja 133–136 °C.

b) A 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,00 g 4-{N-benzil-N-[2-(2-morfolino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil]-amino-acetil}-7-benzil-oxi-indol-2-karbonsav-2-morfolino-etilészter-acetátot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 0,80 g 4-{1-hidroxi-2-[2-(2-morfolino-etil-oxi-karbonil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-2-morfolino-etilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 120 °C.

27. példa

a) 7,6 ml klór-acetonitril 100 ml dioxánnal készített oldatába jégfürdővel végzett hűtés közben 15 percen át hidrogén-klorid gázt vezetünk. Ezután 53 g alumínium-kloridot adunk hozzá és jeges hűtés közben további 15 percen át hidrogén-klorid gázt vezetünk a reakcióelegybe, majd 30 perc leforgása alatt hozzácsepegtetünk az elegyhez 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 200 ml dioxánban oldva, miközben a hidrogén-klorid bevezetését változatlanul folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 2 ½ órán át 0 °C-on állni hagyjuk, majd 2 liter jeges vízre öntjük és 1 ½ órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált csapadékot leszívatjuk, vízzel mossuk és metanolból átkristályosítjuk. Ily módon 22,2 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 230–232 °C (bomlás).

b) 2,8 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 15 ml abszolút dimetil-szulfoxidban 1,5 ml allil-aminnal reagáltatunk és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 150 ml 2 n sósavat adunk a reakcióelegyhez. Azonnal csapadék keletkezik, amit leszívatunk és a szűrletet állni hagyjuk. Ebből 1,5 g 4-allil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidroklorid kristályosodik ki, melynek olvadáspontja 264–265 °C (bomlás).

c) 680 mg 4-allil-amino-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridhoz 100 ml vizet és 50 ml metanolt adunk, majd az elegyet 40 °C-ra felmelegítjük. Ezután az elegyhez 4 óra leforgása alatt, részletekben 4 g nátrium-bór-hidridet adagolunk, majd jéggel lehűtjük, 5 n ecetsavval pH = 5 értékre megsavanyítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk.

A vizes fázishoz nátrium-hidrogén-karbonátot adunk és azt n-butanol–etil-acetát (1 : 3) eleggyel háromszor extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot 25 ml 2 n ecetsavban oldjuk és három ízben dietil-éterrel extraháljuk, majd a vizes fázishoz nátrium-hidrogén-karbonátot adunk és azt háromszor etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, amihez eluálószerként toluol–ecetsav–metanol–víz (6 : 4 : 2 : 0,6) elegyet használunk. Metanol–ecetsav–diizopropil-éter elegyből végzett átkristályosítás után 260 mg 7-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-allil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-etilészter-acetátot kapunk, melynek olvadáspontja 129–130 °C (bomlás).

28. példa

a) 3,4 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészterhez hozzáadunk 4,2 g 1-(4-benzil-oxi-fenil)-propil-2-amin-hidrokloridot, 4,2 ml trietil-amint és 15 ml dimetil-szulfoxidot, majd az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 200 ml 2 n sósavat és 100 ml etil-acetátot adunk, a kivált kristályokat leszívatjuk, majd azokat 2 n sósavval és etilacetáttal mossuk. Ily módon 1,8 g 4-[2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-metil-

10

-etil-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 248 °C (metanol–etil-acetát elegyből).

b) 209 mg 4-[2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-metil-etil-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot 20 ml metanolban, 42 mg 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében 2,5 órán át szobahőmérsékleten és normális nyomáson hidrogénezünk. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot aceton–dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 115 mg 4-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil-amino]-etil}-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 110 °C.

29. példa

a) A 28. példa a) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,57 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 2,35 g 3-benzil-amino-3-metil-vajsav-etilészterrel reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 0,75 g 4-[N-benzil-N-(2-etoxi-karbonil-1,1-dimetil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, aminek bomláspontja 210–212 °C.

b) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 480 g 4-[N-benzil-N-(2-etoxi-karbonil-1,1-dimetil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 320 mg 4-[1-hidroxi-2-(2-etoxi-karbonil-1,1-dimetil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 175–178 °C.

30. példa

a) 1,8 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert és 1,8 g N,N'-dibenzil-hexametilén-diamint 25 ml abszolút dimetil-szulfoxidban 2 órán keresztül szobahémérsékleten keverünk, majd az elegyhez etil-acetátot adunk. A kivált kristályokat leszívatjuk és az anyalúgot bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, amihez eluálószerként metanol–kloroform–aceton (4 : 6 : 2) elegyet használunk, majd a kapott anyagot acetonból, majd 1 n éteres sósav–dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 775 mg N,N'-hexametilén-bisz-[4-(N-benzil-amino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter]-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 219–221 °C.

b) 80 ml metanolban levő 687 mg N,N'-hexametilén-bisz-[4-(N-benzil-amino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter]-dihidrokloridhoz 500 mg 10%-os palládium/szén katalizátort adunk, majd az elegyet 36 órán át szobahőmérsékleten és normális nyomás alatt hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot metanol–etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 300 mg N,N'-hexametilén-bisz-[4-[2-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter]-dihidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 142 °C.

31. példa

a) 300 ml dioxánba jeges hűtés közben 15 percig hidrogén-kloridot vezetünk. Ezután hozzáadunk 33 g N-terc-butil-amino-acetonitril-hidrokloridot, majd további 30 percen át jeges hűtés közben hidrogén-klorid gázt vezetünk a reakcióelegybe, amit ezt követően −30 °C-ra lehűtünk és 106 g alumínium-kloridot adunk hozzá. Az elegybe további 30 percen át jeges hűtés közben hidrogén-kloridot vezetünk be, végül 300 ml dioxánban oldott 41 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert adunk hozzá.

A reakcióelegyet ezt követően jeges hűtés és hidrogén-klorid bevezetése közben még 2 órán át keverjük, majd a keverést további 3 órán át jeges hűtés közben folytatjuk. Ezután a csapadékot leszívatjuk, dioxánnal mossuk és 3 órán át 700 ml vízzel és 50 ml tömény sósavval keverjük. A terméket ezt követően leszívatjuk, szárítjuk és metanol–dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 58,9 g 4-(N-terc-butilamino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 271 °C.

b) 53,6 g 4-(N-terc-butil-amino-acetil)-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridhoz 59,3 g kálium-karbonátot, 63,6 ml benzil-bromidot és 1000 ml acetont adunk, majd az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A szerves fázist három ízben nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer vízzel mossuk, majd kalcium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát–hexán elegyből kétszer átkristályosítjuk és így 47 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 155–157 °C.

c) 10 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-etilészterhez 300 ml tetrahidrofuránt, 300 ml metanolt és 100 ml 2 n nátrium-hidroxi-oldatot adunk, majd a reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 120 ml 2 n sósavat adunk hozzá és kezdődő kristályosodásig bepároljuk. A kristálykását leszívatjuk és az anyalúgot újból bepároljuk. A kapott második kristálygenerációt az első kristálygenerációval egyesítjük, szárítjuk és metanol–etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 8,8 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-indol-2-karbonsav-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 158 °C.

d) 1,00 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-hidrokloridhoz hozzáadunk 1,4 ml trietil-amint és 1,12 ml trimetil-ecetsav-klórmetilésztert 15 ml abszolút dimetil-formamidban, majd az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, három ízben vízzel extraháljuk, ezt követően a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot II aktivitású alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon kromatografáljuk, amihez eluálószerként ciklohexán–etil-acetát (4 : 1) elegyet használunk, majd a terméket

diizopropil-éter és éteres sósav elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon 0,7 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-trimetil-acetoxi-metilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 184–185 °C.

e) 609 mg 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-trimetil-acetoxi-metilészter-hidrokloridhoz 30 ml abszolút tetrahidrofuránt, 3 ml metanolt és 0,5 ml ecetsavat adunk, majd az elegyet 100 mg 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és normális nyomáson, 10 óra hosszat hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot metanol–dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 300 mg 7-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-trimetil-acetoxi-metilésztert kapunk, melynek bomláspontja 173–175 °C.

32. példa

a) 1,00 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-hidrokloridot, 0,6 ml klórmetil-metilétert és 1,4 ml trietil-amint feloldunk 20 ml abszolút dimetil-formamidban és az oldatot 1 órán keresztül 0 °C-on, majd 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk, majd a kristályokat leszívatjuk. Ily módon 680 mg 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-metoxi-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 178–179 °C (tetrahidrofurán-diizopropil-éter elegyből).

b) 617 mg 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-metoxi-metilésztert 10 ml metanollal, 40 ml abszolút tetrahidrofuránnal és 0,3 ml ecetsavval elegyítünk, majd a 14. példa e) pontjában leírt körülmények között hidrogénezzük és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 450 mg 7-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-metoxi-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 165–170 °C.

33. példa

a) 4 ml abszolút dimetil-formamidban és 8 ml abszolút tetrahidrofuránban levő 1,00 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-hidrokloridot −10 °C-ra lehűtünk, majd hozzáadunk 0,52 ml N-etil-morfolint és 5 perc múlva 0,28 ml klór-hangyasav-izobutilésztert. Ezután az elegyet −5 °C hőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk, majd hozzáadunk 4 ml abszolút dimetil-formamid és 6 ml abszolút tetrahidrofurán elegyében oldott 376 mg amino-ecetsav-metilészter-hidrokloridot és 0,39 ml trietil-amint. Az elegyet ezután 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk és a maradékot etil-acetát–víz eleggyel felvesszük. A vizes fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk és azt etil-acetáttal még egyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, bepároljuk, majd II aktivitású alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon kromatografáljuk, amihez eluálószerként metanol-kloroform (1 : 4) elegyet használunk. Ily módon 600 mg N-[7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolil-karbonil]-amino-ecetsav-metilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 151,5–152,5 °C (metanol–diizopropil-éter elegyből).

b) 300 mg N-[7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolil-karbonil]-amino-ecetsav-metiészterhez 10 ml metanolt, 20 ml abszolút tetrahidrofuránt és 0,16 ml ecetsavat adunk, majd a reakcióelegyet a 14. példa e) pontjában ismertetett reakciókörülmények között hidrogénezzük és feldolgozzuk. Ily módon 115 mg N-[7-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-2-indolil-karbonil]-amino-ecetsav-metilészter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 140 °C.

34. példa

a) 4 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-2-indolkarbonsav-etilészterhez 75 ml abszolút tetrahidrofuránt és 150 ml dietil-étert adunk, majd 9 órán át jeges hűtés közben 1,2 g lítium-alumínium-hidriddel keverjük. Ezután a reakcióelegyhez egy kevés vizet adunk, a csapadékot leszívatjuk és az etil-acetát–dietil-éter eleggyel mossuk. A szűrleteket egyesítjük és bepároljuk, majd a maradékot diizopropil-éterből átkristályosítjuk. Ily módon 3,4 g 2-(N-benzil-N-terc-butil-amino)-1-(7-benzil-oxi-2-hidroxi-metil-indol-4-il)-etanolt kapunk, melynek olvadáspontja 135,5–136,5 °C.

b) 687 mg 2-(N-benzil-N-terc-butil-amino)-1-(7-benzil-oxi-2-hidroxi-metil-indol-4-il)-etanolhoz 10 ml abszolút tetrahidrofuránt és 0,6 ml ecetsavanhidridet adunk, majd az elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott maradékot II aktivitású alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon kromatografáljuk, amihez eluálószerként ciklohexán–etil-acetát (1,5 : 1) elegyet használunk, majd a terméket diizopropil-éter–hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 515 mg ecetsav-{7-benzil-oxi-4-[2-(N-benzil-terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-indol-2-il-metil}-észtert kapunk, melynek olvadáspontja 133–134 °C.

c) A fenti vegyület 500 mg-nyi mennyiségét 20 ml abszolút tetrahidrofuránban és 5 ml ecetsavban 45 percig hidrogénezzük, 40 mg 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kétszer abszolút dietil-éterrel és kétszer aceton–dietil-éter eleggyel eldörzsöljük. Ily módon 255 mg ecetsav-[4-(2-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil)-7-hidroxi-indol-2-il-metil]-észter-acetátot kapunk, melynek bomláspontja 162–163 °C.

35. példa

229 mg 2-(N-benzil-N-terc-butil-amino)-1-(7-benzil-oxi-2-hidroxi-metil-indol-4-il)-etanolt 10 ml metanolban 40 mg 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében 10 percig hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot etanol–diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk és így 95 mg 2-(N-terc-butil-amino)-1-(7-hidroxi-2-hidroxi-metil-indol-4-il)-etanolt kapunk, melynek olvadáspontja 150 °C (bomlás).

36. példa

550 mg ecetsav-{7-benzil-oxi-4-[2-(N-benzil-N-terc-butil-amino-1-hidroxi-etil]-indol-2-il}-metilésztert 20 ml metanolban 75 mg 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében 30 percig hidrogénezünk. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot etanol–diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 285 mg 2-(N-terc-butil-amino)-1-(7-hidroxi-2-metil-indol-4-il)-etanol-acetátot kapunk, aminek bomláspontja 177–178 °C.

37. példa

a) A 28. példa a) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 2,57 g 4-klór-acetil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert 1,93 g D-L-3-amino-vajsav-benzilészterrel reagáltatunk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 510 mg 4-[N-(2-benzil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek bomláspontja 165–169 °C.

b) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 300 mg 4-[N-(2-benzil-oxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 110 mg 4-[1-hidroxi-2-(2-karboxi-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 176–179 °C.

38. példa

a) A 14. példa d) pontjában ismertetett reakciókörülmények között 1,8 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsavat 2,5 g 3-(N-benzil-N-ciano-metil-amino)-vajsav-metilészterrel reagáltatunk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 1,4 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot kapunk, melynek bomláspontja 245–250 °C.

b) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 1,1 g 4-[N-benzil-N-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil)-amino-acetil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 420 mg 4-[1-hidroxi-2-(2-metoxi-karbonil-1-metil-etil-amino)-etil]-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-hidrokloridot kapunk, amely 120 °C-nál kezd bomlani.

39. példa

a) 19 g 7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészter és 5 g szim-triazin 300 ml tetrahidrofuránnal készített oldatába jeges hűtés közben 8 órán át hidrogén-kloridot vezetünk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd 200 ml vízzel és 200 ml etil-acetáttal elegyítjük és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist még kétszer etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml etil-acetáttal felfőzzük, a kapott kristálykását leszívatjuk és így 5,8 g 4-formil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 210–225 °C.

b) 2,33 g 4-formil-7-hidroxi-indol-2-karbonsav-etilészterhez hozzáadunk 1,8 ml benzil-bromidot, 1 g kálium-karbonátot és 100 ml acetont, majd az elegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, vizet adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és etil-acetát–hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 1,8 g 7-benzil-oxi-4-formil-indol-2-karbonsav-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 131–132 °C.

c) 2,26 g 7-benzil-oxi-4-formil-indol-2-karbonsav-etilésztert 15 ml nátrium-hidroxid-oldat és 15 ml etanol elegyében 1 órán keresztül 100 °C hőmérsékletre melegítünk. Ezután az etanolt vákuumban ledesztilláljuk és a reakcióelegyet 10%-os sósavval megsavanyítjuk. A csapadékot leszívatjuk, jégecetből átkristályosítjuk és így 2,22 g 7-benzil-oxi-4-formil-indol-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja 207 °C.

d) 500 mg rézport 30 ml kinolinban 160 °C-ra melegítünk és az elegyhez 2 g 7-benzil-oxi-4-formil-indol-2-karbonsavat adunk, majd az elegyet 15 perc leforgása alatt 220–230 °C-ra melegítjük és 25 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, majd azt 150 ml 10%-os sósavba öntjük, szűrjük és a szűrletet három ízben, alkalmanként 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáljuk. Így 780 mg 7-benzil-oxi-4-formil-indolt kapunk, melynek olvadáspontja 141–142 °C (metanolból).

e) 500 mg 7-benzil-oxi-4-formil-indolt 50 mg 4-dimetil-amino-piridinnel, 0,7 ml trietil-aminnal, 0,5 ml ecetsavanhidriddel és 10 ml diklór-metánnal elegyítünk, majd az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 50 ml diklór-metánnal hígítjuk, tömény nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk és így 400 mg 1-acetil-7-benzil-oxi-4-formil-indolt kapunk, melynek olvadáspontja 77–78 °C.

f) 130 mg 1-acetil-7-benzil-oxi-4-formil-indol 5 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 100 mg trimetil-szulfónium-jodidot és 45 mg nátrium-hidridet (80%-os olajos szuszpenzió), majd a reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahő-

mérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, etil-acetáttal háromszor extraháljuk, a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, szárítjuk és bepároljuk.

A kapott olajos terméket 5 ml terc-butil-aminban oldjuk és 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet ezután szárazra pároljuk és a maradékot etil-acetát–hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 90 mg 7-benzil-oxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-indolt kapunk, amely 80 °C-nál magasabb hőmérsékleten bomlik.

g) A 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között 80 mg 7-benzil-oxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-indolt hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 40 mg 4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-7-hidroxi-indolt kapunk, amely 100 °C hőmérsékletnél kezd bomlani.

40. példa

a) 5 ml abszolút dimetil-formamidban és 15 ml abszolút tetrahidrofuránban 1 g 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-indol-2-karbonsav-hidrokloridot, 650 mg N-(2-hidroxi-etil)-morfolint, 366 mg 4-dimetil-amino-piridint és 450 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimidet elegyítünk, majd ezt 1 órán át 0 °C-on és további 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és négy alkalommal vízzel mossuk, majd a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon kromatografáljuk [aktivitás = II, eluálószer: etil-acetát–ciklohexán (2 : 1) elegy]. Ily módon 440 mg 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-indol-2-karbonsav-2-(morfolino)-etilésztert kapunk, melynek olvadáspontja 149–150 °C (etil-acetát–diizopropil-éter elegyből).

b) 408 mg 7-benzil-oxi-4-(N-benzil-N-terc-butil-amino-acetil)-indol-2-karbonsav-2-(morfolino)-etilésztert a 14. példa e) pontjában leírt reakciókörülmények között hidrogénezünk és a reakcióelegyet feldolgozzuk. Ily módon 250 mg 7-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-terc-butil-amino-etil)-indol-2-karbonsav-2-(morfolino)-etilészter-monoacetátot kapunk, melynek bomláspontja 177–177,5 °C (metanol–dietil-éter elegyből).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű indolszármazékok, fiziológiásan elfogadható savaddíciós sóik előállítására – ebben a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, (1–4 szénatomos)alkanoiloxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, karboxilcsoport, fenoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, az alkilrészben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-alkoxi-, morfolino-alkoxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkoxi-karbonil-csoport, acetoxi-metiloxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-alkil-amino-karbonil-csoport vagy alkoxi-alkoxi-karbonil-csoport,

R_3 és R_4 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R_5 jelentése hidrogénatom, vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, karboxi-alkil-csoport, (1–6 szénatomos)alkoxi-, di(1–4 szénatomos)alkil-amino-(1–4 szénatomos)alkoxi-, (1–4 szénatomos) alkoxi-(1–4 szénatomos)alkoxi-, acetoxi-metiloxi-, morfolino-(1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-(1–6 szénatomos)-alkil-csoport vagy (1–4 szénatomos) alkoxi- vagy benziloxi-fenil-(1–6 szénatomos)alkil-csoport vagy az (Ia) általános képletnek megfelelő két indolil-alkil-amino-csoportot – ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a fenti – összekapcsoló 4–8 szénatomos polimetiléncsoport, – *azzal jellemezve,* hogy

a) valamely (II) általános képletű indolszármazékot, ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadott, míg R_6 hidrogénatom vagy benzil-csoport, a benzilcsoportoknak adott esetben végzett egyidejű lehasítása mellett redukálunk, vagy

b) egy olyan (I) általános képletű indolszármazékot; melyben R_1 benzilcsoportot képvisel, ezt a csoportot hidrogénezéssel lehasítjuk, majd

kívánt esetben a jelenlevő észtercsoportokat elszappanosítjuk, vagy a szabad savakat észterezzük és a kapott vegyületeket kívánt esetben savaddíciós sóikká alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1982. 04. 09.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I') általános képletű vegyületek és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy di(1–4 szénatomos)-alkil-amino-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport, *azzal jellemezve,* hogy egy (II) általános képletű indolszármazékot, ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a tárgyi kör szerinti, redukálunk és kívánt esetben a jelenlevő észtercsoportot elszappanosítjuk, vagy a szabad savakat észterezzük, a kapott vegyületeket savaddíciós sóikká alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1981. 05. 13.)

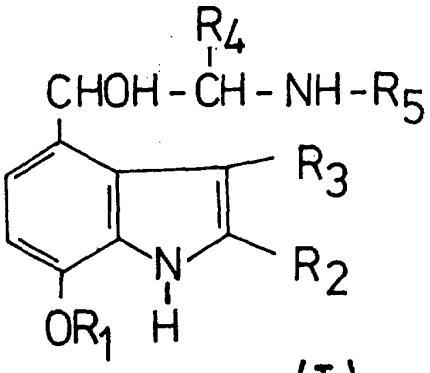
3. Eljárás β-receptor-ingerlő, antiallergiás, gyulladásellenes és fájdalomcsillapító hatással rendelkező és főleg tüdőasztma kezelésére és idő előtt fellépő méhösszehúzódások gátlására (tokolízis) használható gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű indolszármazékot vagy ilyen vegyület fiziológiai szempontból elviselhető savaddíciós sóját – amelynek képletében R_1, R_2, R_3, R_4 és R_5 az 1. igénypont szerinti – a gyógyszerkészítésnél szokásosan használt segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 04. 09.)

4. Eljárás β-receptor-ingerlő, antiallergiás, gyul-

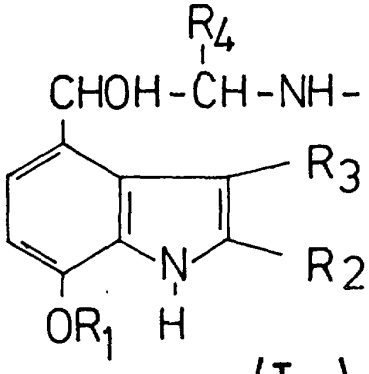
ladásellenes és fájdalomcsillapító hatással rendelkező és főleg tüdőasztma kezelésére és idő előtt fellépő méhösszehúzódások gátlására (tokolízis) használható gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I') általános képletű indolszármazékot vagy ilyen vegyület fiziológiai szempontból elviselhető savaddíciós sóját – amelynek képletében R_1, R_2, R_3, és R_4 a 2. igénypont szerinti – a gyógyszerkészítésnél szokásosan használt segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1981. 05. 13.)

2 oldal rajz

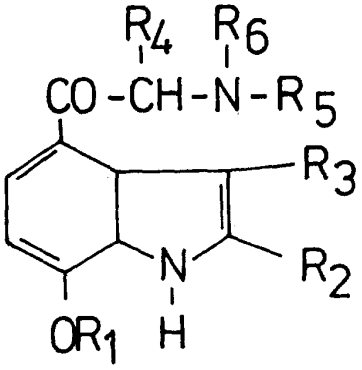
NSZO$_4$: C 07 D 209/32
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14



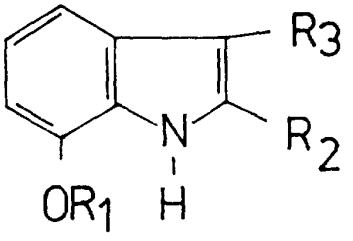
(I)



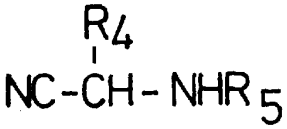
(Ia)



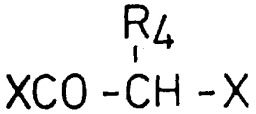
(II)



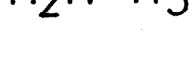
(III)



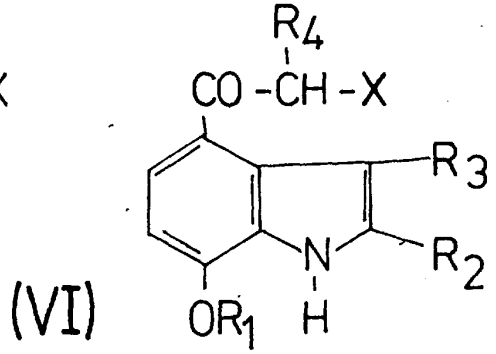
(IV)



(V)



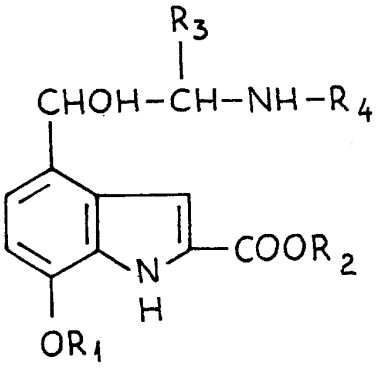
(VII)



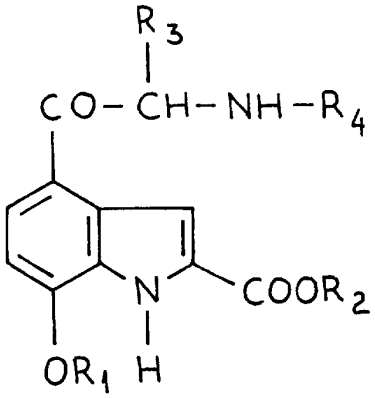
(VI)

16

NSZO$_4$: C 07 D 209/32
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14



(I')



(II')