

56,650/MA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

0005

05027

56,650/MA

K I V O N A T

Eljárás indolil-metoxibenzoil-benzolszulfonamid alkilil-származékai és
a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
Eljárás acetilénvegyületek előállítására

CIBA-GEIGY AG., BÄZEL, SVÁJC

A bejelentés napja : 1992. 10. 22.

Uniós elsőbbsége : 1991. 10. 25. (3135/91-8) SVÁJC

alkohol-antagonista hatás
A találmány ~~a szabad formában vagy sók formájában levő~~
(I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol R hidrogén-
atomot vagy 1-7 szénatomos alkilcsoportot ~~jelent, vagy pedig R~~
~~jelentése egy alk-R_1 általános képletű szerkezeti elem,~~ *hely*
~~melyben alk~~ 1-7 szénatomos alkilcsoportot, 2-7 szénatomos
alkilidencsoportot vagy 3-6 szénatomos cikloalkilidencsoportot
jelent ~~és R_1 hidroxilcsoportot,~~ *hely* 1-7 szénatomos alkoxicssoportot,
fenil-(1-7 szénatomos)-alkoxi-csoportot *hely* vagy 2-7 szénatomos
alkanoil-oxi-csoportot *(hely/helyettesítve lehet)*. A találmány kiterjed ezek elő-
állítására és alkalmazásukra, valamint azon gyógyszer-
készítményekre, melyek szabad formában vagy valamilyen gyógy-
szerészeti célokra használható só formájában levő (I) általános
képletű vegyületet tartalmaznak.

48

56,650/MA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Nile: COTD 209/24

208/18

AGIK 31/40

Eljárás indolil-metoxibenzil-benzilpropionamid alkilil-származékai és
a vegyületekkel kapcsolatos gyógyszerkészítmények előállítására

Eljárás acetilénvegyületek előállítására

CIBA-GEIGY AG., BÁZEL, SVAJC

Feltalálók: dr. GERSPACHER Marc, ~~vegyész~~, AESCHI,
dr. SALLMANN Alfred, ~~vegyész~~, BOTTMINGEN,
dr. SCHURTER Rolf, ~~vegyész~~, BINNINGEN,
SVAJC

A bejelentés napja : 1992. 10. 22.

Unió elsőbbsége : 1991. 10. 25. (3135/91-8) SVAJC

A találmány a szabad formában vagy valamilyen só formájában levő (I) általános képletű vegyületekre, ezek előállítási eljárására, alkalmazásukra, valamint olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, melyek szabad formában vagy valamilyen gyógyszerészeti célokra alkalmazható só formájában

ilyen (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak.

Az (I) általános képletben R jelentése hidrogénatom, vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport, továbbá egy $-alk-R_1$ általános képletű csoport, melyben alk 1-7 szénatomos alkilcsoportot, 2-7 szénatomos alkilidencsoportot vagy 3-6 szénatomos cikloalkilidencsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-7 szénatomos alkoxics csoportot, fenil-(1-7 szénatomos)-alkil-csoportot vagy 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek sói különösen gyógyszerészeti célokra felhasználható sók, például savaddíciós sók lehetnek, melyeket példának okáért erős szervetlen savakkal, így ásványi savakkal, mint például kénsavval, valamilyen foszforsavval vagy hidrogén-halogeniddel, továbbá erős szerves karbon-savakkal, így rövidszénláncu alkánkarbonsavakkal, mint például ecetsavval, vagy adott esetben telítetlen dikarbonsavakkal, mint például malonsavval, maleinsavval vagy fumársavval, vagy pedig hidroxikarbonsavakkal, mint pl. borkósavval vagy citromsavval képezünk. Alkalmazhatunk még sóképzésre szulfonsavakat is, így rövidszénláncu alkánszulfonsavakat vagy adott esetben helyettesített benzolszulfonsavakat, mint pl. metánszulfonsavat vagy p-toluolszulfonsavat. Az (I) általános képletű vegyületek sóit bázisokkal is képezhetjük, ilyenek a megfelelő alkálifémsók vagy alkáliföldfémsók, mint pl. a nátrium-, a kálium- vagy a magnéziumsók, továbbá a gyógyszerészeti célokra felhasználható átmeneti fémekkel képezett sók, így a cinksók vagy a rézsók. További alkalmas sókat képezhetünk ammóniával

vagy szerves aminokkal, valamint ciklikus aminokkal, így mono-, di- vagy tri-(rövidszénláncu)-alkil-aminokkal, hidrox-(rövidszénláncu)-alkil-aminokkal, mint pl. mono-, di- vagy tri-hidrox-(rövidszénláncu)-alkil-aminokkal, hidrox-(rövidszénláncu)-alkil-(rövidszénláncu)-alkil-aminokkal vagy polihidrox-(rövidszénláncu)-alkil-aminokkal. Ciklikus aminok például a morfolin, a tiomorfolin, a piperidin vagy a pirrolidin. Mono-(rövidszénláncu)-alkil-aminoként például az etil-amin és a terc-butil-amin, di-(rövidszénláncu)-alkil-aminoként például a dietil-amin és a diizopropil-amin, míg tri-(rövidszénláncu)-alkil-aminoként például a trimetil-amin és a trietil-amin jön tekintetbe. Megfelelő hidrox-(rövidszénláncu)-alkil-aminoként például a mono-, a di- és ^{a)} trietanol-amin; hidrox-(rövidszénláncu)-alkil-(rövidszénláncu)-alkil-aminoként például az N,N-dimetil-amino-etanol és az N,N-dietil-amino-~~-alkil-~~-etanol; polihidrox-(rövidszénláncu)-^{a)}aminoként például a glükózamin jön szóba. A sók közé soroljuk továbbá a gyógyszerészeti alkalmazásra alkalmatlan sókat is, minthogy ezeket a szabad (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti célokra alkalmazható sóik izolálására vagy tisztítására lehet alkalmazni.

Az eddigiekben és a későbbiekben is a "rövidszénláncu" jelzővel megjelölt csoportokat és vegyületeket — ettől eltérő meghatározás hiányában — úgy kell érteni, hogy azok legfeljebb 7, mindenekelőtt legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

Az 1-7 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-,

n-propil-, izopropil-, n-butil-, vagy izobutilcsoport, továbbá szek-butil-csoport, terc-butil-csoport vagy egy megfelelő pentil-, hexil- vagy heptilcsoport lehet. Előnyösek az 1-5 szénatomos alkilcsoportok.

Az 1-7 szénatomos alkilén-csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncuak és különösen metilén-, etilén-, 1,2- vagy 1,3-propilén-, 1,2-, 1,3-, 1,4- vagy 2,3-butilén-csoport, továbbá 2-metil-1,2- vagy 1,3-propilén-csoport vagy 2,2-dimetil-1,2- vagy 1,3-propilén-csoport. Előnyösek az 1-5 szénatomos alkilén-csoportok.

Az 1-7 szénatomos alkilidén-csoportokra példaképpen az etilidén-, az 1,1- vagy a 2,2-propilidén-, az 1,1- vagy a 2,2-butilidén-, az 1,1- vagy a 2,2- vagy a 3,3-pentilidén-csoportot, továbbá a 2-metil-1,1- vagy a 2-metil-3,3-butilidén-csoportot, valamint a 2-metil-1,1- vagy a 2-metil-3,3-pentilidén-csoportot említjük.

A 3-6 szénatomos cikloalkilidén-csoport például ciklopropilidén-, ciklobutilidén-, ciklopentilidén- vagy ciklohexilidén-csoport. Ezek közül a ciklopentilidén-csoport és a ciklohexilidén-csoport előnyös.

Az 1-7 szénatomos alkoxics csoportokra példaképpen a metoxics csoportot, az etoxics csoportot, a n-propil-oxi-csoportot, az izopropil-oxi-csoportot, az n-butil-oxi-csoportot, az izobutil-oxi-csoportot, a szek-butil-oxi-csoportot, a terc-butil-oxi-csoportot vagy a megfelelő pentil-oxi-, hexil-oxi- vagy

heptil-oxi-csoportot nevezzük meg. Előnyösek az 1-4 szénatomos alkoxicsoportok.

A fenil-(1-7 szénatomos)-alkoxi-csoport különösen egy fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-csoport lehet és előnyösen benzil-oxi-csoportot vagy 1-fenetoxi-, vagy pedig 2-fenetoxi-csoportot jelent.

A 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoport példának okáért acetil-oxi-, propionil-oxi-, butiril-oxi-, izobutiril-oxi- vagy pivaloil-oxi-csoport lehet. Előnyösek a 2-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoportok.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti célokra felhasználható sóik értékes farmakológiai tulajdonságokat, így különösen leukotriénekkal szemben kifejezetten antagonistá hatást mutatnak.

Igy például in vitro kb. 0,001 - kb. 1 μ mól/liter koncentrációban gátolják az olyan simaizom-kontrakciót, melyet a leukotrién D_4 (LTD_4) indukál. Ezt az LTD_4 -antagonizmusnak nevezett hatást kísérleti úton például úgy lehet igazolni, hogy 300-400 g testsúlyú tengerimalacok kioperált csipőbelének (ileum) szegmenseit Tyrode-oldat szervfürdőben, 38 °C hőmérsékleten és 95 % oxigénből, valamint 5 % szén-dioxidból álló gázkeverék átbuborékoltatása közben 1 g súllyal terhelve inkubáljuk, majd szintetikus előállított leukotrién D_4 káliumsóval kontrakciókat váltunk ki, melyeket izotóniásan regisztrálunk. A vizsgálni kívánt anyag kontrakciók gátlására irányuló hatásának mértékét 2 percig tartó előinkubálás után határozzuk meg IC_{50} -érték formájában, mimellett az IC_{50} azt a

koncentrációt jelenti, ami a kísérleti uton kiváltott kontrakciókat 50 %-al csökkenti.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti célokra alkalmazható sóik in vivo is kiváló mértékben hatásosak. Így például tengerimalacokon végzett standard bronchokonstriktációs tesztben kb. 0,00001 - kb. 1 súlyszázalék vizsgálni kívánt anyagot tartalmazó oldatból készült aeroszolt alkalmazva jelentős mértékű LTD₄-antagonista hatást lehet megfigyelni. Ebben a tesztmodellben 400-700 g testsúlyú him tengerimalacokat intraperitoneálisan beadott 1,4 g/kg uretánnal érzéstelenítünk, majd a vena jugularisba egy polietilén-kanült vezetünk be. Egy másik polietilén-kanül az állat légcsővébe kerül bevezetésre. Egy még további kanült bevezetünk az állat nyelőcsővébe és ezt összekötjük egy Statham-nyomástranzduktorral, így a nyelőcsőben uralkodó nyomást regisztráljuk. A kísérleti állatot végül egy légzáróan záródó, plexiüvegből készült kamrában helyezzük el, ami egy Nr. 000 jelű Fleisch-csővön át össze van kötve egy Validyne-Transducer MP 45-1 készülékkel. Az ilyen elrendezéssel az áramlást mérjük. A kísérleti állatok sebészeti preparálása után egy bizonyos ideig várakozunk, így a pulmonális funkciók képesek stabilizálódni. A vizsgálni kívánt anyagot mindezek után az alábbiakban következő előírásoknak megfelelően alkalmazzuk. A kísérleti állatokat egy percnyi időtartamra a vizsgálni kívánt anyag 1 (súly/térfogat) %-os oldatának aeroszolja, illetve kontrollcélokra köddé porlasztott desztillált víz hatásának tesszük ki. Minden tesztelt vegyülethez, melyet inhalálás útján adunk

be, Monaghan ultrahangos permetezőkészüléket (modellszám:670) alkalmazunk, melynél a részecskék nagysága 1 és 8 mikron között van, főrészt 3 mikron. A vizes oldatokat, csakugy mint a DMSO-viz eleggyel készült oldatokat minden esetben frissen készítjük és egy "on-stream drug vial"-lal a permetkészülék kamrájába juttatjuk. A keletkezett ködpermetet egy 65 ml ürtartalmu üvegkamrán keresztül juttatjuk be a kísérleti állatok szervezetébe, a kamra az állatok légcsövébe bevezetett kanüllel van összekötve. A kísérletre szánt idő eltelte után egy másik Monaghan ultrahangos permetezőkészülékkel (670-es modell) és egy a fentiekkel azonos üvegkamrán keresztül 2 percig LTD₄-et (0,3 µg/ml) adunk be. Az LTD₄ alkalmazása utáni 3. percben a compliance csökkenését leolvassuk és három állatnál kapott középértéket ugyancsak három kontrollállatnál kapott középértékkel hasonlítjuk össze. A compliance százalékban kifejezett gátlását (gátlási %) az alábbi képlettel számítjuk ki :

$$\text{gátlási \%} = 100 - \frac{(100 - \text{preparátum-compliance}) \cdot 100}{(100 - \text{kontroll-compliance})}$$

Amennyiben különböző hatóanyag-koncentrációkat vizsgálunk, úgy a %-os gátlást minden egyes koncentrációra nézve feljegyezzük, mégpedig az abszcisszára a koncentráció logaritmusát ("log koncentráció"), az ordinátára pedig a %-os gátlást vesszük fel. Az IC₅₀ -értéket ezután lineáris regresszióanalízissel meghatározzuk.

Az (I) általános képletű vegyületek a fentiekben tulmenően kiváló hatást mutatnak a W.H. Anderson és szerzőtársai által

leirt [Br.J.Pharmacol. 78 (1983) 67] in vivo tesztben, melynek során érzéstelenített és mesterségesen lélegeztetett ten-gerimalacokon ovalbumin antigénnel leukotriéntől függő broncho-spazmust (hörgőgörcsöt) indukálnak.

Az (I) általános képletű vegyületeknek és gyógyszerésze-ti célokra használható sóiknak még olyan specifikus és terá-piás szempontból igen jelentős előnyük is van, hogy a hatásak-tivitásuk nem várt módon igen magas értékű és a hatás időtar-tama viszonylag hosszú.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerészeti célokra használható sóikat ennél fogva minden olyan esetben te-rápiás célokra lehet alkalmazni, ahol a leukotriének hatására betegségi állapotok jönnek létre és ez utóbbiakat az előbbiek enyhítik vagy megszüntetik. A leukotriéneknek fontos szerepük van — egyebek között — az allergiás és a gyulladásos folyama-tok keletkezésénél. Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerészetileg alkalmas sóikat ennél fogva például allergia-ellenes készítményekben (antiallergicumok) hatóanyagként lehet alkalmazni. A készítményeket például allergiás állapotok és megbetegedések — különösen asztma — kezelésére alkalmazzuk, de azok szénanátha és obstruktív tüdőbetegségek kezelésére is használhatók. Az (I) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyszerészeti célokra alkalmazható sóit példának okáért még a tüdők és más szervek gyulladásos megbetegedéseinek kezelé-sére is alkalmazhatjuk, ilyen pl. a cisztás fibrózis és a shocktüdő (Adult Respiratory Distress Syndrome), továbbá még a

fekélyes vastagbélgyulladás (colitis ulcerosa), a Crohn-féle betegség, a szeptikus sokk és a szem gyulladásos megbetegedései.

A találmány további tárgya ezen (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti célokra alkalmas sóik felhasználása a megfelelő gyógyszerkészítmények előállítására, valamint a hatóanyagok ipari méretben történő előállítása.

Különösen előnyösek azok a szabad formában vagy valamilyen sója formájában levő (I) általános képletű vegyületek, melyekben R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1-5 szénatomos alkilén-csoportot, 2-7 szénatomos alkilidén-csoportot vagy 3-6 szénatomos cikloalkilidén-csoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxics csoportot, fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoportot vagy 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel.

Ugyancsak különösen előnyösek azok a szabad formában vagy valamilyen sója formájában levő (I) általános képletű vegyületek, melyekben R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1-4 szénatomos alkilén-csoportot vagy 2-5 szénatomos alkilidén-csoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxics csoportot vagy 2-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel.

Különösen előnyösek továbbá azok a szabad formában vagy valamilyen sója formájában levő (I) általános képletű vegyü-

letek, melyekben R hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot, így n-propilcsoportot jelent.

Kiemelkedően előnyösek azok a szabad formában vagy valamilyen sója formájában levő (I) általános képletű vegyületek, ahol R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1-4 szénatomos alkilénecsoport, így 1,3-propilénecsoportot vagy 2-5 szénatomos alkilidénecsoportot, így etilidénecsoportot vagy 2,2-propilidénecsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot képvisel.

Egészen kiemelkedően előnyösek azok a szabad formában vagy valamilyen sója formájában levő (I) általános képletű vegyületek, melyekben R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1,3-propilénecsoportot, etilidénecsoportot vagy 2,2-propilidénecsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot képvisel.

A találmány keretein belül név szerint is előnyösek a példákban megadott (I) általános képletű vegyületek és ezek sói.

Ugyancsak a jelen találmány tárgyához tartoznak azok az eljárások, melyek az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására szolgálnak. Ezekre az eljárásokra pl. jellemző az, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet vagy ennek valamilyen sóját egy (IIb) általános képletű vegyülettel, ahol X egy nukleofug kilépő csoport, reagáltatunk H-X általános képletű vegyület lehasadása közben ; vagy

b) valamely (III) általános képletű vegyületben vagy

ilyen vegyület sójában az X_1 helyettesítőt, melynek jelentése $-C\equiv C-R$ általános képletű csoporttá átalakítható csoport, ezt az X_1 -et átalakítjuk $-C\equiv C-R$ általános képletű csoporttá; vagy

c) valamely (IVa) általános képletű vegyületet, melyben X_2 egy (IVa'), (IVa'') vagy (IVa''') képletű csoportot jelent, valamilyen (IVb) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk ;

majd kívánt esetben bármelyik (I) általános képletű vegyületet átalakítunk egy másféle (I) általános képletű vegyületté és/vagy a fenti eljárások bármelyike szerint előállított szabad (I) általános képletű vegyületet sóvá, illetőleg a fenti eljárások bármelyikével só formájában kapott (I) általános képletű vegyületet szabad (I) általános képletű vegyületté vagy másféle sóvá alakítjuk át és/vagy az (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját izoláljuk.

Az eddigiekben és a későbbiekben leírt átalakításokat alkalmas oldószer vagy hígítószer, vagy ilyenekből álló elegy távollétében vagy szokásosan jelenlétében valósítjuk meg, mimellett a szükségletnek megfelelően hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben dolgozunk, például kb. -80°C és a reakcióközeg forráspontja közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen kb. -20°C és $+150^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten. Ha ez követelmény, úgy a reagáltatást zárt edényszerben, nyomás alatt, inert gázatmoszférában és/vagy vízmentes reakciókörülmények között végezzük. A leginkább előnyös reakciókörülményeket a példákból lehet megismerni.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására alkalmazott és az eddigiekben említett, valamint a későbbiekben említésre kerülő kiindulási vegyületek ismertek, vagy azokat önmagukban véve ismert módszerekkel, így például a későbbiekben leírt eljárási előírások szerint lehet előállítani.

Az eddigiekben említett és a későbbiekben említésre kerülő kiindulási anyagokra a fentiekben elmondottak ezen kiindulási anyagok sóira is érvényesek, az (I) általános képletű vegyületek sóival analóg módon.

Az X nukleofug kilépő csoport például egy észterezett hidroxilcsoport vagy ciklopentil-oxi-karbonil-oxi-csoport lehet.

A $-C \equiv C-R$ csoporttá átalakítható X_1 csoport különösen halogénatom ; X_1 lehet továbbá olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, ahol R hidrogénatom, egy $-C \equiv C-Z$ általános képletű csoport, melyben Z például szililcsoportot jelent.

a) változat :

Az X észterezett hidroxilcsoportként különösen egy ásványi savval, mindenekelőtt halogénatommal észterezett hidroxilcsoportot jelent. Előnyös X halogénatom a klór-, a bróm- és a jódatom. Különösen előnyös X kilépőcsoport a ciklopentil-oxi-karbonil-oxi-csoport.

A (IIa) általános képletű vegyületet vagy ennek valami-

lyen sóját a szokásos módon reagáltatjuk a (IIb) általános képletű vegyülettel. Így például hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben, adott esetben valamilyen inert oldó- vagy hígítószerben vagy ilyenek elegyében, ugyancsak adott esetben egy bázisos szer jelenlétében és/vagy inert gáz-atmoszféra alatt dolgozunk.

Inert oldó- vagy hígítószerként például a ciklikus éterek, az aromás szénhidrogéneket, az N,N-di-(rövidszénláncu)-alkil-(rövidszénláncu)-alkánsav-amidokat, a foszforsav-(rövidszénláncu)-alkil-amidokat, a di-(rövidszénláncu)-alkil-szulf-oxidokat, a ciklikus aminokat és az adott esetben halogénezett szénhidrogéneket, mint például a tetrahidrofuránt, a dioxánt, a benzolt, a toluolt, a xilolt, az N,N-dimetil-formamidot, a hexametil-foszforsav-triamidot, a dimetil-szulfoxidot, a piridint, az N-metil-morfolint és különösen a hexánt, a diklór-metánt és a triklór-metánt nevezzük meg.

Alkalmas bázisos szerek például az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, -hidridek, -amidok, -(rövidszénláncu)-alkanolátok, -karbonátok, -di-(rövidszénláncu)-alkil-amidok vagy -rövidszénláncu-(alkil)-szilil-amidok; a rövidszénláncu alkil-aminok, az adott esetben rövidszénláncu alkilcsoporttal alkilezett cikloalkil-aminok, a bázisos heterociklusos vegyületek és az ammónium-hidroxid, valamint a karbociklusos aminok. Mindezekre példaképpen az alábbiakat nevezzük meg : nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid, nátrium-amid, nátrium-metanolát, kálium-terc-butanolát, kálium-karbonát, lítium-diizopropil-amid, kálium-bisz-(trimetil-szilil)-amid, kalcium-hidrid,

trietyl-amin, ciklohexil-amin, N-ciklohexil-N,N-dimetyl-amin, piridin, N-metyl-morfolin, benzil-trimetyl-ammónium-hidroxid, és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU).

Az a) változat egyik előnyös megvalósítási formája szerint valamilyen (IIa) általános képletű vegyületet szobahőmérsékleten, nitrogén vagy argon alatt, egy halogénezett szénhidrogénben, előnyösen diklór-metánban és egy bázisos heterociklusos vegyület, előnyösen N-metyl-morfolin jelenlétében olyan (IIb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, melyben X egy halogénatomot, előnyösen klóratomot jelent.

A szóban forgó eljárásváltozat különösen előnyös megvalósítási módja szerint a megfelelő (IIa) általános képletű vegyületet egy (IIc) képletű vegyülettel (diciklopentil-dikarbonát) reagáltatjuk. Emellett a (IIb) általános képletnek megfelelő más vegyületek — például ahol X halogénatom, így klóratom — alkalmazásával összehasonlítva előnyös eredményeket, például magasabb kitermelést érünk el.

A (IIc) képletű vegyület új és így maga a vegyület, az előállítására irányuló eljárás és alkalmazása, például acilezőszerként ciklopentil-oxi-karbonil-csoport bevitelére, ugyancsak a jelen találmány tárgyát képezi.

A (IIa) általános képletű vegyületeket és ezek sóit például a következő módszerrel lehet előállítani :

Kiindulunk például egy (IId) képletű vegyület, vagyis egy 5-nitro-indol-származék valamilyen észteréből (lásd EP 199 543).

Ezt az észtert (IIId) képletű szabad karbonsavvá hidrolizáljuk, például egy bázis vagy egy sav jelenlétében, majd a karboxil-csoportot aktiváljuk és az így kapott vegyületet a c) változatnál leírtakkal analóg módon egy (IVb) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatva (lásd az előbbieken) egy (IIe) általános képletű vegyületté alakítjuk át. Ezt azután a megfelelő (IIa) általános képletű aminovegyületté reagáltatjuk, amihez redukálószerként például egy ón(II)-halogenidet, így ón(II)-kloridot alkalmazunk.

A (IIa), illetőleg az (I) általános képletű vegyületek előállítására irányuló fenti reakciósorozat, ami a (IIId) képletű vegyületből kiindulva a (IIe) általános képletű vegyületeken át vezet a célvegyületekhez, ugyancsak a jelen találmány tárgyát képezi.

A példákban közelebbi adatok találhatók az ilyen eljárásra, ami a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületek és ezek előfokozatainak előállítására vonatkoznak.

Azok a (IIb) általános képletű vegyületek, melyekben X jelentése a ciklopentil-karbonil-oxi-csoporttól eltérő, ismeretek vagy az ismert vegyületek előállításával analóg módon előállíthatók.

A (IIc) képletű kiindulási anyagot úgy állítjuk elő, hogy egy halogén-hangyasav-ciklopentil-észtert, így klór-hangyasav-ciklopentil-észtert valamilyen amin, így trialkil-amin, mint pl. N,N-dimetil-N-oktadecil-amin jelenlétében, valamilyen

szervetlen bázist, így egy alkálifém-hidroxidot, például nátrium-hidroxidot alkalmazva reagáltatunk. Emellett előnyösen valamilyen inert, vagyis a reakcióban részt nem vett oldószerben dolgozunk.

b) változat:

Az X_1 elsősorban halogénatomot, előnyösen jódatomot jelent.

A megfelelő (III) általános képletű vegyületeket egy $H-C\equiv C-R$ (IIIa) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk előnyösen egy réz(I)-halogenid, különösen réz(I)-jodid hozzátétele mellett és előnyösen valamilyen katalizáló szer, így egy bisz-(trifenil-foszfín)-palládium-dihalogenid, mint -diklorid jelenlétében dolgozunk. A reakcióelegyhez még valamilyen — az előzőekben vagy a későbbiekben megnevezett — bázist, például trietil-amint is adunk.

A Z szimbólum szililcsoportként például egy tri-(rövidszénláncu)-alkil-szilil-csoportot, így trimetil-szilil-csoportot jelent.

Amennyiben X_1 jelentése $-C\equiv C-Z$ általános képletű csoport, úgy a megfelelő (III) általános képletű vegyületeket például egy szervetlen bázissal, így egy alkálifém-hidroxiddal, mint például nátrium-hidroxiddal kezeljük és ezt követően a reakcióelegyet egy savval, így sósavval hidrolizáljuk. Így olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R jelentése hidrogénatom.

A (III) általános képletű vegyületeket és ezek sóit pél-

dául úgy kaphatjuk meg, hogy egy (IIId) képletű vegyületet (lásd az előbbieken) önmagában véve ismert módon [lásd: c) eljárás], egy (IIIc) általános képletű vegyületté alakítjuk át, ahol X_2 egy (IVa'), vagy (IVa'') vagy (IVa''') képletű csoportot jelent és ezt a c) változatnál leírtakkal analóg módon egy (IIId) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amikor is egy (IIIf) általános képletű vegyületet kapunk. A következő reakciólépésben a nitrocsoportot szakember számára ismert módon, így például egy hidrogénezési katalizátor, mint pl. palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében végzett hidrogénezéssel aminocsoporttá redukáljuk. Így egy (IIIe) általános képletű vegyületet kapunk, melyet ezt követően az a) eljárással analóg módon egy (IIb) általános képletű (lásd a fentiekben) vagy különösen a (IIc) képletű vegyülettel (lásd a fentiekben) reagáltatunk.

Alternatív módon a (III) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy előbb egy (IIIc) általános képletű vegyületben, ahol X_2 egy (IVa'), (IVa'') vagy (IVa''') képletű csoportot jelent, a nitrocsoportot szakember számára jól ismert módon, így például hidrogénező katalizátor, mint pl. szénre lecsapott palládium vagy Raney-nikkel jelenlétében végzett hidrogénezéssel aminocsoporttá redukáljuk és az így kapott (IIIIf) általános képletű karboxiszármazékot reagáltatjuk egy (IIb) általános képletű (lásd a fentiekben), vagy különösen a (IIc) képletű (lásd a fentiekben) vegyülettel, az a) eljárással kapcsolatban leírtakkal analóg módon. Az így kapott (IVa) általános képletű vegyületet (lásd a fentiekben) a c) eljárásnál le-

irtakkal analóg módon egy (IIId) általános képletű vegyülettel vagy ennek valamilyen sójával reagáltatjuk.

A (IIId) képletű vegyületben levő karboxilcsoport aktiválását — amivel (IIIc) általános képletű vegyületeket állítunk elő — előnyösen valamilyen kondenzálószer jelenlétében, például a megfelelő hidroxilvegyületekkel, így (IVd), (IVe) vagy (IVf) képletű vegyülettel végzett kondenzációs reakcióval érjük el. Kondenzálószerként például egy karbodiimid, így dietil-karbodiimid vagy diciklohexil-karbodiimid jön szóba, de 2,4,5-triklór-fenol reagáltatása esetén még egy bázis, így egy di-(rövidszénláncu)-alkil-amino-piridin, mint pl. dimetil-amino-piridin alkalmazása is tekintetbe jön.

A reagáltatást előnyösen valamilyen éterben, így tetrahidrofuranban vagy dioxánban, továbbá egy halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban vagy tetraklór-metánban, még továbbá egy észterben, így etil-acetátban, vagy egy amidban, így dimetil-formamidban valósítjuk meg.

Előnyös változat értelmében a (IIIc) általános képletű vegyület redukálását és a redukált termék (IIc) képletű vegyületté történő reakcióját ugynevezett "egyedényes" eljárással elvégezhetjük, vagyis a (IIIIf) általános képletű közti-terméket nem izoláljuk.

A kiviteli példákban részletesebb adatok találhatóak a (III) általános képletű kiindulási vegyületek és elővegyületeik ilyen jellegű előállításához.

Az előbbieken leírt és a (III), illetve az (I) általános

képletű vegyületek előállítására irányuló reakciósorozatok, melyek során (IIId) képletű vegyületből indulunk ki és a (IIIc), (IIIf) és (IIIe) általános képletű vegyületek útján haladunk, vagy alternatív úton egy (IIIc) általános képletű vegyületből indulunk ki és az eljárás menete a (IIIf) és/vagy a (IVa) általános képletű vegyületeken át vezet a célhoz, ugyancsak a jelen találmány tárgyához tartoznak.

A (IIIa) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek, illetve azokat önmagukban véve ismert módon elő lehet állítani. Erről közelebbi adatokat a kiviteli példákból lehet meríteni.

c) eljárás :

A c) eljárást előnyösen valamelyik előzőkben már megnevezett bázis jelenlétében folytatjuk le, melyek közül különösen kiemelten a DBU-t nevezzük meg.

A reagáltatást előnyösen valamilyen éterben, így tetrahidrofuranban vagy dioxánban, továbbá egy halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban vagy tetraklór-metánban, még továbbá egy észterben, így etil-acetátban, vagy egy amidban, így dimetil-formamidban valósítjuk meg.

A (IVa) általános képletű vegyületeket és sóikat például az alábbiakban ismertetett módon lehet előállítani:

Egy (IIIc) (lásd a fentiekben) általános képletű vegyületből indulunk ki és ennek nitrocsoportját aminocsoporttá redukáljuk szakember számára ismert módszerrel, így katalitikus hidrogénezéssel, amit valamilyen hidrogénező katalizátor,

igy szénre lecsapott palládium vagy Raney-nikkel jelenlétében valósítunk meg. Az így kapott (III_f) általános képletű vegyületet (lásd a fentiekben) a következő reakciólépésben egy (II_b) általános képletű, de különösen a (II_c) képletű vegyülettel és az a) eljárással analóg módon reagáltatva a kívánt, megfelelő (IV_a) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

Az 5-nitro-indol-vegyület redukálását, majd a (II_c) képletű vegyülettel való reagáltatást előnyösen u.n. "egyedényes" eljárással lehet megvalósítani, vagyis a (III_f) általános képletű vegyületet nem izoláljuk.

A találmány az előzőkben ismertetett eljárási változatokkal megkapható új vegyületekre is vonatkozik.

Valamely találmány szerinti vagy másféle uton-módon kapható (I) általános képletű vegyületet vagy ilyen vegyület sóját önmagában véve ismert módon át lehet alakítani másféle (I) általános képletű vegyületté.

Igy azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben R_1 hidroxilcsoportot jelent, önmagában véve ismert módon végzett acilezéssel olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át, melyekben R_1 valamilyen 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel. A módszer például a c) eljárásnál ismertetett metodika lehet, vagyis a megfelelő karbonsavval vagy ennek reakcióképes származékával történő reagáltatás. Ezek a reakcióképes származékok például anhidridek lehetnek (a vegyes anhidrideket is beleértve), ilyenek a savhalogenidek, például savkloridok, a hangyasav-észterekkel képezett

anhidridek, az aktivált karbonsav-észterek, így a cián-metil-észter, a 4-nitro-fenil-észter, a polihalogén-fenil-észterek, mint pl. a triklór-fenil-észter. A karbonsavval vagy sójával történő reagáltatást vízlehasító reakciókörülmények között végezzük, így például azeotrop desztillációval eltávolítjuk a reakció során keletkezett vizet, vagy egy alkalmas kondenzálószerrel, így például N,N-diciklohexil-karbodiimidet alkalmazunk. A reakcióképes savszármazékkal történő reagáltatást előnyösen egy bázis jelenlétében folytatjuk le.

Erős bázisokkal, így alkálifém-hidroxidokkal, például lítium-hidroxiddal végzett kezeléssel a 2-7 szénatomos alkanóil-oxi-csoportot jelentő R_1 -et hidroxilcsoportot jelentő R_1 -gyé lehet hidrolizálni.

Amennyiben R_1 hidroxilcsoportot jelent, úgy a vegyületet önmagában véve ismert módon olyan (I) általános képletű vegyületté éterezhetjük, melyekben R_1 valamilyen 1-7 szénatomos alkoxicsoportot vagy fenil-(1-7 szénatomos)-alkoxi-csoportot képvisel. Az éterezési műveletet például egy alkohollal, így egy adott esetben helyettesített rövidszénláncu alkanollal vagy ezeknek valamilyen reakcióképes észterével valósíthatjuk meg. A kivánt alkoholok reakcióképes észtereként például az erős szervesetlen vagy szerves savakkal képezett észterek jönnek tekintetbe. Ilyenek a megfelelő halogenidek, szulfátok, rövidszénláncu alkánszulfonátok vagy az adott esetben helyettesített benzolszulfonátok, példának okáért a kloridok, a bromidok, a jodidok, a metánszulfonátok, a benzolszulfonátok vagy a p-toluolszulfonátok. Az éterezést például valamilyen bázis,

mint például egy alkálifém-hidrid, -hidroxid vagy -karbonát, vagy pedig egy bázisos amin jelenlétében lehet lefolytatni. Megfordítva : a megfelelő étereket, így a rövidszénláncu alkoxi-vegyületeket például erős savakkal, így ásványi savakkal, mint például hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal — melyek előnyösen egy piridinium-halogenid formájában lehetnek — vagy Lewis-savakkal, így például a III. főcsoport vagy a megfelelő mellékcsoportok halogenidjeivel hasítani lehet. Mindezeket a reakciókat szükséges esetben hűtés vagy melegítés közben, például kb. -20°C -tól kb. $+100^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklet-tartományban, oldószer vagy hígítószer jelen- vagy távollétében, inert gázatmoszféra alatt és/vagy nyomás alatt, adott esetben zárt edényzetben lehet megvalósítani.

A megfelelő (I) általános képletű étereket, melyekben R_1 valamilyen fenil-(1-7 szénatomos)-alkoxi-csoportot jelent, önmagában véve ismert módon hasítani lehet, példának okáért erős savakkal, így hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal — melyek előnyösen egy piridinium-halogenid formájában lehetnek — vagy Lewis-savakkal, így például a III. főcsoport vagy a megfelelő mellékcsoportok halogenidjeivel hasítani lehet. Mindezeket a reakciókat szükséges esetben hűtés vagy melegítés közben, például kb. -20°C -tól kb. $+100^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklet-tartományban, oldószer vagy hígítószer jelen- vagy távollétében, inert gázatmoszféra alatt és/vagy nyomás alatt, adott esetben zárt edényzetben lehet megvalósítani.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit önmagukban véve ismert módon állíthatjuk elő. Így például az (I) általános

nos képletű vegyületek savaddíciós sóit egy alkalmas savval vagy megfelelő ioncserélő-reagenssel, míg a bázisokkal képezett sókat egy alkalmas bázissal vagy erre megfelelő ioncserélő-reagenssel történő kezeléssel kapjuk meg. Az (I) általános képletű vegyületek sóit a szokásos módon alakíthatjuk át szabad (I) általános képletű vegyületekké. A savaddíciós sókat például egy alkalmas bázisos szerrel, vagy erre alkalmas ioncserélő-reagenssel, míg a bázisokkal képezett sókat például egy megfelelő savval vagy erre alkalmas ioncserélő-reagenssel kezeljük.

Az (I) általános képletű vegyületek sói önmagukban véve ismert módon átalakíthatók ezen (I) általános képletű vegyületek másféle sóivá. A savaddíciós sókat például úgy alakíthatjuk át másmilyen savaddíciós sókká, hogy az előbbieket például egy szervetlen sav sójával, így hidrokloridjával, vagy pedig egy alkalmas fémsóval, így egy sav nátrium-, bárium- vagy ezüstsóval — például ezüst-acetáttal — kezeljük egy olyan alkalmas oldószerben, melyben a keletkezett szervetlen só, például az ezüst-klorid oldhatatlan és így a reakcióelegyből kiválik.

Az eljárási módtól és a reakciókörülményektől függően a sóképző tulajdonságokkal rendelkező (I) általános képletű vegyületeket szabad formában vagy sóik formájában is megkaphatjuk.

A szabad formában levő (I) általános képletű vegyület és sói között olyan szoros a kapcsolat, hogy mind az eddigiekben, mind a későbbiekben, a szabad (I) általános képletű ve-

gyületek és sóik alatt értelem- és célszerűen adott esetben a megfelelő sókat, illetve a szabad (I) általános képletű vegyületet is belé kell érteni.

Az (I) általános képletű vegyületeket — a sóképzésre alkalmas vegyületek sóit is beleértve — hidrátjaik formájában is megkaphatjuk és/vagy ezek másféle, így például a szilárd formában levő vegyületek adott esetben végzett kristályosításánál alkalmazott oldószert is magukba zárhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik a kiindulási anyagoktól és a választott munkamódszertől függően a lehetséges izomerjeik vagy ilyenekből álló elegyek formájában is létezhetnek. Emellett tiszta izomerek, így tiszta diasztereomerek formájában is megkaphatók. Ennek megfelelően izomerelegyeként pl. diasztereomerelegyeként is előfordulhatnak. Az eljárásunk szerint vagy másféle uton-módon előállított és szabad (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat tartalmazó izomerelegyeket a szokásos módszerekkel összetevőikre lehet szétválasztani, például az alkotó elemek között fennálló fizikai kémiai különbségek alapján. Ez a szétválasztás ismert módon frakcionált kristályosítással, desztillálással és/vagy kromatografálással történhet és előnyösen a hatásosabb izomert izoláljuk.

A találmány az eljárás olyan fogantatási módjaira is vonatkozik, amikor az eljárás bármelyik szakaszában köztitermékként kapott vegyületből indulunk ki és a még hátralevő reakciólépéseket elvégezzük, vagy amikor bármelyik kiindulási

anyagot valamilyen származéka illetve sója formájában alkalmazzuk, vagy azt kiváltképpen a reakció körülményei között alakítjuk ki.

A jelen találmány szerinti eljáráshoz előnyösen olyan kiindulási anyagokat és köztitermékeket alkalmazunk szabad formában vagy sók formájában, melyek a leírás bevezető részében különösen értékesnek mondott (I) általános képletű vegyületekhez, illetőleg sóikhoz vezetnek. Az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállításához alkalmazott új kiindulási anyagok és köztitermékek — szabad formában vagy só formájában egyaránt — továbbá az alkalmazásuk és előállítási eljárásuk ugyancsak a találmány tárgyát képezik, mimellett a változó jelentésű R szimbólum az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott jelentésű.

A találmány még az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti célokra alkalmas sóik felhasználására is vonatkozik, allergiás állapotok és megbetegedések kezelése céljából. A kezelést előnyösen gyógyszerészetileg alkalmazható formában levő készítményekkel végezzük és az állati vagy az emberi test ilyen készítménnyel történő gyógykezelési eljárása és a kezelési eljárás is része a jelen találmánynak.

A találmány vonatkozik még a hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészeti célokra alkalmazható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ezek előállítási eljárására. Ezen gyógyszerkészítmények melegvérűeknek főleg embereknek beadható készítmények, melyek enterális, így orális, továbbá rektális vagy parenterális uton adhatók be,

de ide tartoznak a lokálisan alkalmazható készítmények, mindenekelőtt az inhalációs készítmények, mimellett a készítmények a farmakológiailag hatásos anyagot egymagában, vagy a szokásos gyógyszersegédanyagokkal együtt tartalmazzák. A gyógyszerkészítmények például kb. 0,001 súlyszázalék — 100 súlyszázalék, előnyösen kb. 0,1 súlyszázalék — 50 súlyszázalék hatóanyagot tartalmaznak.

Az enterális vagy a parenterális beadásra alkalmas gyógyszerkészítmények lehetnek például adagolási egységek, így drazsék, tabletták, kapszulák vagy szuppozitóriumok, továbbá ampullába töltött adagolási egységek formájában. Mind ezeket önmagában véve ismert módon, például a szokásos keverési, granulálási, drazsírozó vagy liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő. Így például orális beadásra alkalmas készítményeket kaphatunk oly módon, hogy a hatóanyagot szilárd hordozóanyagokkal kombináljuk, az így kapott keveréket adott esetben granuláljuk, majd a keveréket, ill. a granulátumot — kívánt és szükséges esetben alkalmas segédanyagok hozzátétele után — tablettákká vagy drazsémagokká dolgozzuk fel.

Alkalmas hordozóanyagok elsősorban a töltőanyagok. Ilyenek például a cukorféleségek, mint pl. a laktóz, a szacharóz, a mannit és a szorbit; a cellulózkészítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, mint pl. a trikálcium-foszfát vagy a kalcium-hidrogén-foszfát ; továbbá a kötőanyagok, mint pl. a keményítőcsirizek, melyeket pl. kukoricakeményítőből, buzakeményítőből, rizskeményítőből vagy burgonyakeményítőből lehet készíteni, a zselatin, a tragant, a metilcellulóz és/vagy a poli-

(vinil-pirrolidon). Kivánt esetben használhatunk szétesést elősegítő szereket, ilyenek a fent említett keményítőféleségek, továbbá a karboxi-metil-keményítő, a térhálósított poli(vinil-pirrolidon), az agar, az alginasav vagy valamilyen sója, mint pl. a nátrium-alginát. A segédanyagok közül első sorban a csusztatószerkeket és a kenőanyagokat említjük meg, ilyen pl. a kovasav, a talkum, a sztearinsav és sói, így például a magnézium-sztearát vagy a kalcium-sztearát és/vagy a polietilénglikol. A drázsémagokat megfelelő bevonattal láthatjuk el, ezek adott esetben a gyomorsavval szemben ellenállóak lehetnek. Ezekhez a bevonatokhoz — egyebek mellett — tömény cukoroldatokat használunk, melyek adott esetben még gumiarabikumot, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, polietilénglikolt és/vagy titán-dioxidot is tartalmaznak, de megfelelő szerves oldószerben vagy ilyen oldószerek elegyében oldott lakkot is alkalmazhatunk. A gyomorsavval szemben ellenálló bevonatok készítéséhez az erre alkalmas cellulózszármazékok, így pl. az acetil-cellulóz-ftalát vagy a hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát oldatát használjuk. A tablettákhoz illetve a drázsébevonatokhoz színezékeket vagy pigmenteket is lehet adni, pl. a különböző hatóanyagtartalmu készítmények azonosítása vagy megjelölése céljából.

További, orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények a zselatinból készült összedugható kapszulák, valamint a zselatinból és valamilyen lágyítóból, így pl. glicerinnél vagy szorbitból készült lágy, zárt kapszulák. Az összerakható kapszulák a hatóanyagot granulátum formájában tartalmazhatják,

ami pl. valamilyen töltőanyaggal, így laktózzal, vagy valamilyen kötőanyaggal, így keményítőféleségekkel és/vagy csusz-
tatószerekkel, így talkummal vagy magnézium-sztearáttal ké-
szült és adott esetben stabilizálószerekkel lehet összeke-
verve. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen valamilyen
alkalmas folyadékban, így folyékony zsirokban (olajokban),
paraffinolajban vagy folyékony polietilénglikolban van oldva
vagy szuszpendálva, és az ilyen oldatok vagy szuszpenziók is
tartalmazhatnak stabilizálószereket.

Rektálisan alkalmazható gyógyszerkészítményként például
a szuppozitóriumok jönnek tekintetbe; ezek a hatóanyag és
valamilyen szuppozitórium-alapmassza kombinációjából állnak.
Szuppozitórium-alapmassza céljaira alkalmasak pl. bizonyos
természetes eredetű vagy szintetikus trigliceridek, egyes
paraffin szénhidrogének, polietilénglikolok és magasabb mole-
kulasúlyú alkanolok. Alkalmazhatunk még zselatinból készült
végbélkapszulákat is, ezek a hatóanyag és egy alapmassza
kombinációját tartalmazzák. Ilyen alapmasszaként például fo-
lyékony trigliceridek, polietilénglikolok vagy paraffin szén-
hidrogének jönnek tekintetbe.

Parenterális alkalmazásra elsősorban a vízoldható for-
mában, így például valamilyen vízben oldható só formájában
levő hatóanyag vizes oldatait, illetve a hatóanyag szuszpenziói
felelnek meg. Az utóbbiak például injekció útján beadható
olajos szuszpenziók lehetnek és ezek előállításához alkalmas
lipofil oldószereket vagy vehikulumokat, így folyékony zsi-

rokat, mint például szezámolaj^{at}, vagy szintetikus uton készült zsírsav-észtereket, mint például etil-oleátot, vagy triglicerideket használunk. Alkalmas készítmények továbbá az injekciós uton beadható vizes szuszpenziók, ezek viszkozitásnövelő anyagokat, mint például nátrium-karboximetil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt és adott esetben még stabilizátorokat is tartalmazhatnak.

Lokális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmények például a bőr topikus kezelésére való készítmények: lociók, krémek és kenőcsök, vagyis folyékony vagy félig szilárd "olaj a vízben" vagy "viz az olajban" típusu emulziók ; zsíros kenőcsök (ezek vízmentesek); paszták — vagyis olyan krémek és kenőcsök, melyek szekrétumot abszorbeálni képes puderrészt tartalmaznak — továbbá vizes, vízben szegény vagy vízmentes gélek lehetnek, melyek valamilyen duzzadóképes, gélképző anyagból állnak ; még továbbá habok, vagyis aeroszol formájában levő folyékony "olaj a vízben" típusu emulziók, melyeket nyomás alatt álló tartályokból alkalmazhatunk ; végül vizes-etanolos alapanyagú tinkturák lehetnek és mindezek további szokásosan alkalmazott gyógyszerészeti segédanyagokat , így konzerválószerkeket is tartalmazhatnak. A szemek lokális kezelésére például a szemcseppek alkalmasak, melyek a hatóanyagot steril vizes vagy olajos oldat formájában tartalmazzák. Ugyanerre a célra szolgálnak a szemkenőcsök is, melyeket előnyösen ugyancsak steril formában készítünk. Az orr lokális kezelésére például a spray-készítmények alkalmasak, hasonlóan az alábbiakban a légutak kezelésére való durva puderekhez, melyeket az

orrlyukakon át történő gyors inhalálásra alkalmazunk, de mindenekelőtt az orrcseppeket tartjuk alkalmasnak, ezek a hatóanyagot vizes vagy olajos oldat alakjában tartalmazzák. A szájüreg lokális kezelésére alkalmasak például a szopogatható bonbonok és pasztillák, melyek a hatóanyagot például cukorból és gumiarábikumból vagy tragantgumiból készített inert masszában tartalmazzák, melyhez még ízanyagokat is lehet hozzáadni. A lokális alkalmazásra szánt gyógyszerkészítményeket önmagában véve ismert módszerekkel állítjuk elő, így a hatóanyagot összekeverjük a gyógyszerészeti segédanyagokkal, például a hatóanyagot feloldjuk vagy szuszpendáljuk a gyógyszer-alapanyagban vagy szükséges esetben annak egy részében. Olyan emulziók előállítása céljából, melyekben a hatóanyag az egyik folyékony fázisban oldva van, a hatóanyagot rendszerint még az emulgeálást megelőzve az említett fázisban oldjuk ; szuszpenziók előállítására, melyekben a hatóanyag az emulzióban van szuszpendálva, a hatóanyagot az emulgeálás után az alapanyag egy részével összekeverjük és ezt követően a formulázás fennmaradt részéhez adjuk.

Az inhalációs beadásra szánt gyógyszerkészítményekben a hatóanyag mikronizált formában van. Ez azt jelenti, hogy a hatóanyag-részecskék mérete $20\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb, különösen $10\text{ }\mu\text{m}$ -nél és előnyösen $5\text{ }\mu\text{m}$ -nél is kisebb, például mikronizált por és aeroszol, melyeket sprayk formájában alkalmazunk. A mikronizált porok a hatóanyagot egymagában vagy valamilyen inert hordozóanyaggal, így laktózzal és előnyösen egy alábbiakban említett hajtóanyaggal (propellenssel) együtt tartalmazzák. Az aeroszokok a hatóanyag oldatait, szuszpenzióit vagy emulzióit valamilyen

alkalmas, gyógyszerészeti célokra használható folyékony fázisban, így etanolban vagy vízben vagy egy megfelelő elegyben. Ezek a szükségleteknek megfelelően még másféle gyógyszersegédanyagokat, így nem ionos vagy anionos felületaktív anyagokat, emulgeátorokat, stabilizáló szereket és/vagy másféle hatóanyagokat is tartalmazhatnak, továbbá valamilyen propellenst is tartalmaznak. Az utóbbi például egy inert gáz, így nyomás alatt álló bután, vagy előnyösen egy igen illékony, normális nyomáson a szokott szobahőmérsékletnél alacsonyabban (pl. kb. -30°C és kb. $+10^{\circ}\text{C}$ között) forró folyadék, így egy legalább részlegesen fluorozott polihalogén-(rövidszénláncu)-alkán vagy ilyen folyadékokból álló elegy lehet. Az inhalációs beadásra készített gyógyszerkészítmény kész formában történő előállítása végett a megfelelő gyógyszerészeti kombinációt a propellenssel együtt megfelelő tartályokba, így flakonokba vagy nyomásálló palackokba töltjük, mimellett ezek valamilyen alkalmas porlasztószerkezettel, például szeleppel vannak ellátva. Az említett szelepet előnyösen adagolószelepnek konstruálják, amely működtetése esetén a tartály tartalmának előre meghatározott mennyiségét engedi ki, ami a hatóanyag tekintetében egy előre meghatározott dózishoz felel meg. A kész gyógyszerforma előállításánál azonban úgy is eljárhatunk, hogy a megfelelő mennyiségű gyógyszerkombinációt és propellenst külön-külön töltjük a tartályba és ezek első ízben abban (vagyis a tartályban) keverednek össze.

A hatóanyag dózisa különféle tényezőktől függhet. Ilyenek a hatóanyag hatásossága és hatásideje, a kezelni kívánt betegség

és tüneteinek súlyossága, a gyógyszer alkalmazásának módja, a kezelni kívánt melegvérű fajtája, neme, életkora, testsúlya és/vagy egyéni állapota. Normális esetben kb. 75 kg testsúlyu melegvérű számára a megközelítő napi dózis kb. 10 mg - kb. 1500 mg, különösen kb. 25 mg - kb. 250 mg, melyet adott esetben több részadagra osztva adunk be, mimellett ezek a részadagok adott esetben azonosak lehetnek.

Az alábbiakban következő példák az előbbieken leírt találmányt jobban megvilágítják anélkül, hogy a találmány terjedelmét bármilyen értelemben korlátoznák. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg és a "DMSO" rövidítés dimetil-szulf-oxidot jelent.

1. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

25 ml metilén-dikloridban feloldunk 1,3 g 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoésav-N-szukcinimid-észtert és 0,7 g 2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot, majd az oldathoz 1,15 ml 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU) adunk. Az elegyet ezután három órán át argongáz alatt keverjük és ezt követően 100 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. A metilén-dikloridos fázist két ízben, alkalmanként 50 ml ln sósavval, 50 ml vízzel és 50 ml

telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fel-
lett szár^{it}juk, majd 20 torr nyomáson és 40 ° -on bepároljuk. A
maradékot 100 g szilikagélen (Merck, Si 60, 40-63 µm) kroma-
tografáljuk, mimellett az eluálást etil-acetáttal végezzük. Azo-
kat a frakciókat, melyek a cím szerinti vegyületet tartalmazzák,
20 torr nyomáson és 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. Ilyen mó-
don egy fehér színű amorf szilárd anyagot kapunk. ¹H-NMR
(400 MHz, DMSO-d₆): 8,88(s,b,1H); 7,95(m,1H); 7,59(d,1H); 7,58
(d,1H); 7,45(d,b,1H); 7,34(m,b,3H); 7,23(d,1H); 7,17(d,d,1H);
7,02(d,1H); 6,91(s,1H); 5,09(m,1H); 3,93(s,2H); 3,86(s,3H);
3,67(s,3H); 3,39(t,2H); 3,18(s,3H); 2,35(t,2H); 1,92-1,55(m,
8H); 1,67(m,2H).

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

a) 240 ml tetrahidrofuránban és 180 ml metanolban fel-
oldunk 10,0 g 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-
-benzoesav-metil-észtert (lásd EP 199543 vagy J.Med.Chem.
1990, 33, 1781). Az oldathoz 70 ml vízben oldva 4,2 g litium-
-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet ezután 15 órán ke-
resztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 11 torr nyomás alatt
50 ° hőmérsékleten kb. 50 ml térfogatra betöményítjük. Ez-
után 50 ml vízzel higitjuk és az oldatot 1n sósavval megsava-
nyítjuk. A kivált sárga színű kristályokat leszűrjük, 20 ml
vízzel mossuk és 0,01 torr nyomás alatt 40 ° -on 20 órán át
szárítjuk. A kapott 4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-
-metoxi-benzoesav olvadáspontja: 263-265 °.

b) 100 ml tetrahidrofuránban felszuszpendálunk 3,4 g

4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoésavat, majd a szuszpenzióhoz 1,23 g N-hidroxi-szukcinimidet és 2,38 g diciklohexil-karbodiimidet adunk. Ezt az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten és argongáz alatt keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet 15 torr nyomás alatt, 40 ° hőmérsékleten bepároljuk és a maradékot forró etil-acetátban oldjuk. Lehűléskor ebből kristályosodik ki a 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoésav-N-szukcinimid-észter, sárga színű kristályok formájában. Olvadáspont: 201-203 °.

Alternatív uton a 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoésav-N-szukcinimid-észtert az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

36,0 g 3-metoxi-4-metil-benzoésav-metil-észtert feloldunk 300 ml metanolban. Ezt az oldatot cseppenként hozzáadjuk 25 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-oldathoz. Az elegyet ezután 16 órán át szobahőmérsékleten, majd 3 órán át 40 °-on keverjük és ezután 11 torr nyomás alatt és 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot feloldjuk 500 ml vízben és az oldatot tömény sósavval megsavanyítjuk (pH=1). A kivált fehér színű kristályokat szűrővel elkülönítjük, majd 40 ml vízzel mossuk és 15 órán át 0,1 torr nyomás alatt 90 °-on szárítjuk. A 3-metoxi-4-metil-benzoésav olvadáspontja: 157-158 °.

3,93 g 3-metoxi-4-metil-benzoésavat feloldunk 100 ml tetrahidrofuránban és ehhez az oldathoz keverés közben, argonatmoszféra alatt hozzáadjuk 2,9 g N-hidroxi-szukcinimidet és 5,6 g diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A fehér szuszpenziót szűrjük és az

anyagot 40 ml tetrahidrofuránnal utánamossuk. A szűrletet 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten szárazra pároljuk. A kapott maradékot 30 ml forró etil-acetátban oldjuk. Az oldatot lehütjük és 10 ml étert adunk hozzá, amikor is fehér színű kristályok alakjában kikristályosodik a 3-metoxi-4-metil-benzoesav-N-szukcinimid-észter, melynek olvadáspontja: 134-135 °.

160 ml tetrahidrofuránban levő 14,05 g 3-metoxi-4-metil-benzoesav-N-szukcinimid-észter szuszpenziójához szobahőmérsékleten végzett keverés közben, nitrogénatmoszféra alatt hozzáadunk 10,95 g N-bróm-szukcinimidet és 0,5 g azo-izobutirilnitrilt. Az elegyet ezután 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és leszűrjük. A szűrletet 11 torr nyomás alatt 50 °-on bepároljuk. A kapott maradékot 100 ml etil-acetát és 200 ml hexán elegyből kristályosítjuk. Az így kapott 4-bróm-metil-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észter olvadáspontja: 124-125 °.

100 ml toluolban és argonatmoszféra alatt végzett keverés közben felszuszpendálunk 2,85 g N-metil-5-nitro-indolt és 7,5 g ezüst-karbonátot. A szuszpenziót 18 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, majd 55 °-ra lehütjük és keverés közben cseppenként hozzáadjuk 5,4 g 4-bróm-metil-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észter oldatát. Az elegyet 5 napon át 55-60 ° hőmérsékleten keverjük, ezután szobahőmérsékletre lehütjük és szűrjük. A maradékot 30 ml toluollal utánamossuk. A szűrletet 11 torr nyomás alatt és 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. A kapott maradékot 1000 g szilikagélen kromatografáljuk egy MPLC-oszlo-

pon (eluálószer: etil-acetát : hexán = 3:2). Az ilyen módon kapott 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoesav-N-szukcinimid-észtert etil-acetátból átkristályosítjuk. Ilyen módon sárga kristályokat kapunk, melyek olvadáspontja: 215-216 °.

c) 60 ml tetrahidrofuránban feloldunk 3,0 g 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoesav-N-szukcinimid-észtert és ehhez 0,6 g aktiv szénre lecsapott 5 %-os palládium-katalizátort adunk, majd az elegyet 10 órán át normális nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort ezután üvegszűrőn történő leszivatással elkülönítjük, majd azt forró tetrahidrofuránnal utánamossuk. Ezután a szűrletet 15 torr nyomáson és 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A kapott szilárd anyagot dietil-éterben felkeverjük, majd szűrést végzünk és ilyen módon drapp (beige) színű kristályok formájában megkapjuk a 3-metoxi-4-(1-metil-5-amino-indol-3-il-metil)-benzoesav-N-szukcinimid-észtert. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,61(d,d,1H); 7,55(s,1H); 7,23(d,1H); 7,09(d,1H); 6,92(s,1H); 6,50-6,60(m,2H); 4,50(s,b,2H); 3,96(2s,5H); 3,63(s,3H); 2,90(s,4H).

d) 70 ml metilén-dikloridban feloldunk 2,4 g 3-metoxi-4-(1-metil-5-amino-indol-3-il-metil)-benzoesav-N-szukcinimid-észtert és az oldathoz 1,8 g N-metil-morfolint, valamint 0,95 g klór-hangyasav-ciklopentil-észtert adunk. Ezt a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten és argonatmoszféra alatt keverjük. Ezt követően 20 ml 1n jéghideg sósavat adunk a reakcióelegyhez. A szerves fázist ezután elválasztjuk és azt 20 ml 0,1n sósavval, 30 ml vízzel és 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal

mossuk, szárítjuk (MgSO_4) majd 15 torr nyomáson és 40° hőmérsékleten bepároljuk. Világosvörös színű olaj marad vissza, melyet forró etil-acetátból kristályosítunk. A kapott 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészav-N-szukcinimid-észter olvadáspontja: $195-196^\circ$.

e) 2,4 g olajos nátrium-hidrid-diszperziót két ízben, alkalmanként 20 ml hexánban feliszapolunk. A hexánt esetenként dekantálással távolítjuk el. Ezt követően hozzáadunk 100 ml tetrahidrofuránt, majd 5 perc leforgása alatt 30 ml tetrahidrofuránban oldva 4,62 ml pent-4-in-1-olt. A szuszpenziót 40° -ra melegítjük és 30 percig keverjük, majd hozzácsepegtetünk egy oldatot, amely 20 ml tetrahidrofuránban 3,42 ml metil-jodidot tartalmaz. Ezt követően a reakcióelegyet argongáz alatt 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A tetrahidrofuránt normális nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot 100 ml éter:víz = 1:1 keverékbe felvesszük és azt 1n sósavval pH=2 értékre megsavanyítjuk. A szerves fázist ezután választótölcsérben elválasztjuk és a vizes fázist még két ízben, alkalmanként 20 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert normális nyomáson elpárologtatjuk. Sárga színű olajos anyag formájában pent-4-in-1-il-metil-éter marad vissza. A dietil-éter — tetrahidrofurán = 1:1 elegyben végzett ^1H -NMR vizsgálat 60 % pent-4-in-1-il-metil-étert igazol. ^1H -NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,37(t,2H); 3,23(s,3H); 2,77(t,1H); 2,19(d,t,2H); 1,68(m,2H).

Analóg módon lehet előállítani a következő vegyületeket:

But-3-in-1-il-metil-éter, 20 %-os tetrahydrofuran — dietil-éter 3:1 elegyben oldva. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3,45 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,42 (m, 2H); 1,96 (t, 1H). Kiindulási anyagként but-3-in-1-olt használunk.

Prop-2-in-1-il-metil-éter, tetrahydrofuran — dietil-éter 1:2 elegyben levő 10 %-os oldat formájában. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4,07 (m, 2H); 3,35 (s, 2H); 2,41 (t, 1H). Kiindulási anyagként prop-2-in-1-olt használunk.

f) Előkészítünk 135 ml N,N-dimetil-formamidot és 22 ml trietil-amint és ebbe beadagolunk 7,5 g 2-jód-benzolszulfonamidot, 2,6 g pent-4-in-1-il-metil-étert, 0,067 g réz(I)-jodidot, valamint 0,144 g bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot. A reakcióelegyet ezután 65° -ra felmelegítjük és 22 órán keresztül argongáz alatt ezen a hőmérsékleten keverjük. Az említett idő eltelte után az N,N-dimetil-formamidot 0,1 torr nyomás alatt és 40° hőmérsékleten ledesztilláljuk. A nyers terméket 500 g szilikagélen (Merck, Si 60, 40-63 μm) tisztítjuk, amihez futtatószerként hexán — etil-acetát 2:1 elegyet használunk. A terméket tartalmazó frakciókat 15 torr nyomáson és 40° hőmérsékleten bepároljuk. Ilyen módon fehér kristályos anyag formájában 2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk, melynek olvadáspontja : $59-61^\circ$.

Analóg módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket :

2-(Pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, világosbarna színű kristályok. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), $\text{DMSO}-d_6$: 7,90 (d, d, 1H); 7,45-7,61 (m, 3H); 7,18 (s, 2H); 2,49 (t, 2H); 2,60 (m, 2H); 1,02 (t, 3H).

Kiindulási anyagként 2-jód-benzolszulfonamid és 1-pentin szolgál.

2-(3-Metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, sárgás színű olaj, amely álláskor megszilárdul. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO-d_6): 7,90(d,d,1H); 7,45-7,60(m,3H); 7,12(s,2H); 2,88(m,1H); 1,25(s,3H); 1,20(s,3H). Kiindulási anyagként 2-jód-benzolszulfonamid és 3-metil-1-butin szolgál.

2-(3-Metoxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, sárgás színű olaj, amely álláskor megszilárdul. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), CDCl_3): 8,02(d,d,1H); 7,59(d,t,1H); 7,40-7,55(m,2H); 5,30(s,2H); 4,38(s,2H); 3,48(s,3H). A nevezett vegyületet 2-jód-benzolszulfonamidból és 3-metoxi-prop-1-inből kiindulva állítjuk elő.

2-(4-Metoxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, világosbarna színű kristályok. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO-d_6): 7,91(d,d,1H); 7,47-7,62(m,3H); 7,20(s,2H); 3,57(t,2H); 3,31(s,3H); 2,77(t,2H). A vegyületet 2-jód-benzolszulfonamidból és 4-metoxi-butinból kiindulva állítjuk elő.

2-(5-Hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, vöröses színű olaj. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz), DMSO-d_6): 7,88(d,d,1H); 7,45-7,60(m,3H); 7,20(s,2H); 4,59(t,1H); 3,55(q,2H); 2,53(t,2H); 1,71(m,2H). Kiindulási anyagként 2-jód-benzolszulfonamidot és 5-hidroxi-pentint használunk.

2-(4-Hidroxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, világosbarna színű kristályok. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), DMSO-d_6): 7,88(d,d,1H); 7,45-7,60(m,3H); 7,30(s,b,2H); 5,30(s,b,1H); 3,62(6, 2H); 2,62(t,2H). A vegyületet 2-jód-benzolszulfonamidból

és 4-hidroxi-butinból kiindulva állítjuk elő.

2-(Hidroxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, fehér színű kristályos anyag. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), CDCl_3): 8,20(d,d,1H); 7,60(d,d,1H); 7,52(d,t,2H); 7,46(d,t,1H); 5,58(s,2H); 4,60(s,2H). A vegyületet 2-jód-benzolszulfonamidból és 3-hidroxi-propinból kiindulva állítjuk elő.

2-(3-Hidroxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, narancsszínű kristályok. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), CDCl_3): 8,03(d,d,1H); 7,60(d,d,1H); 7,55(d,t,1H); 7,47(d,t,1H); 5,40(s,2H); 4,86(q,1H); 3,05(s,b,1H); 1,61(d,3H). A vegyületet 2-jód-benzolszulfonamidból és 3-hidroxi-butinból kiindulva állítjuk elő.

2-(4-Hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, sárga színű olaj. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO-d_6): 7,90(d,d,1H); 7,45-7,63(m,3H); 7,36(s,2H); 5,30(d,1H); 3,92(m,1H); 2,65(d,d,1H); 2,50(d,d,1H); 1,21(d,3H). Kiindulási anyagként 2-jód-benzolszulfonamidot és 4-hidroxi-pentint használunk.

2. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtakkal analóg módon is előállíthatjuk 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-2,4,5-triklór-fenil-észterből (olvadáspontja: 134-136 °) és 2(5-

-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

2,38 g 4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzo-
oesav, 1,48 g 2,4,5-triklór-fenol és 1,0 g 4-dimetil-amino-
-piridin 140 ml tetrahidrofuránnal készített elegyéhez szobahő-
mérsékleten végzett keverés közben és nitrogénatmoszféra alatt
1,66 g diciklohexil-karbodiimidet adunk. Ezután a reakció_ele-
gyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük. A
szűrletet 11 torr nyomás alatt, 50 ° hőmérsékleten bepároljuk.
A maradékot melegítés közben 400 ml kloroformban oldjuk. A
szerves fázist szobahőmérsékleten 50 ml 2n sósavval és 50 ml
vizzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és az
oldatot 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten szárazra párol-
juk. A maradékot 350 g szilikagélen kromatografáljuk, diklór-
-metán eluálószerrel. Az így kapott 3-metoxi-4-(1-metil-5-nit-
ro-indol-3-il-metil)-benzo-oesav-2,4,5-triklór-fenil-észtert
50 ml éterben feliszapoljuk és leszűrjük. Ilyen módon sárga
szinű kristályos anyagot kapunk, melynek olvadáspontja : 235-
- 236 °.

60 ml tetrahidrofuránban felszuszpendálunk 1,04 g 3-met-
oxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzo-oesav-2,4,5-tri-
klór-fenil-észtert, 0,6 g diciklopentil-dikarbonátot és 1,2-
-diklór-benzolt, ehhez 0,4 g szénre lecsapott 10 %-os pallá-
diumkatalizátort adunk és az elegyet 25 órán át szobahőmérsék-
leten hidrogénezzük. Ezután további 0,8 g katalizátort és
0,5 g 1,2-diklór-benzolt adunk az elegyhez és azt további 45
órán át hidrogénezzük. A katalizátor elkülönítése céljából a

reakcióelegyet szűrjük és a szűrési maradékot 50 ml tetrahidrofuránnal utánamossuk. Ezután a szűrletet 11 torr nyomás alatt szárazra pároljuk. A kapott maradékot 100 ml petroléterrel eldörzsöljük, majd leszűrjük és MPLC-oszlopon át 190 g szilikagélen kromatografáljuk, diklór-metán eluálószerrel. Az így kapott 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-benzoesav-2,4,5-triklór-fenil-észtert éter — petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így szintelen kristályokat kapunk, melyek olvadáspontja: 134-136 °.

A diciklopentil-dikarbonát előállítása: 8,29 g klór-hangyasav-ciklopentil-észter 64 ml diklór-metánnal készített oldatához 20 °-on 15 mg N,N-dimetil-oktadecil-amint és ezt követően gyors keverés közben 30 ml vízben oldva 2,0 g nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet 20 percig 20 °-on keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, kalcium-klorid felett száritjuk, szűrjük, a szűrletet 5 percig 1,0 g Hyflo Super Cel-lel keverjük, újból szűrést végzünk és ezt a szűrletet 11 torr nyomás alatt 30 ° hőmérsékleten szárazra pároljuk. A könnyebben illékony részeket a maradéktól 0,03 torr nyomás alatt és 80 ° hőmérsékleten végzett desztillálással választjuk el. A desztillációs maradék: diciklopentil-dikarbonát, amely szintelen folyadék, forráspontja: 106 °/0,03 torr (bomlás). A kitermelés 80 %-os.

3. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-etinil-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtakkal ana-

lóg módon, 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészterből és 2-etinil-benzolszulfonamidból kiindulva állítjuk elő és azt fehér, amorf, szilárd anyag formájában kapjuk meg. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 9,09(s,b,1H); 8,34(m,1H); 7,67(m,1H); 7,59(m,2H); 7,53(b,1H); 7,36(d,1H); 7,25-7,10(m,4H); 6,79(s,1H); 6,57(b,1H); 5,23(m,1H); 4,07(s,2H); 3,88(s,3H); 3,73(s,3H); 3,64(s,1H); 1,97-1,58(m,8H).

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

a) 2270 ml metanolban feloldunk 226,7 g 2-nitro-benzolszulfonamidot [Beilstein, 11 H kötet, 68. old.; E I, 20. old.; E III, 115. old.], ehhez 23 g Raney-nikkelt adunk hozzá és az elegyet 5 órán át $30-40^\circ$ hőmérsékleten, normális nyomás alatt hidrogénezzük. A katalizátor elkülönítése végett a reakcióelegyet üvegszálalás szűrőn keresztül szűrjük és a szűrletet 11 torr nyomás alatt, 40° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 500 ml éter - petroléter (1:1) eleggyel felkeverjük. A kapott szuszpenziót leszűrjük és a kristályos anyagot 100 ml éter - petroléter eleggyel mossuk. A 2-amino-benzolszulfonamid olvadáspontja : $152-155^\circ$.

b) 508 ml vízben felszuszpendálunk 102,8 g 2-amino-benzolszulfonamidot, majd ehhez lassan 508 ml tömény sósavat adunk. Ezt követően az elegyet gyors keverés közben -5° hőmérsékletre lehütjük és 40 perc alatt hozzácsepegtetjük 39,5 g nátrium-nitritnek 200 ml vízzel készített oldatát. A sárga színű oldatot egy órán át 0° -on keverjük, majd hozzáadunk 55 ml

metilén-dikloridot és ezt követően cseppenként 88,2 g kálium-jodid 103 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. Az így keletkezett szuszpenziót 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. A narancsszinű-drapp kristályokat leszűrjük, 40 ml vízzel mossuk és 500 ml forró metanolban oldjuk. A fehér színű oldathoz keverés közben 1000 ml vizet adunk és szobahőmérsékletre lehűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük és azokat 0,1 torr nyomáson, 25 ° hőmérsékleten szárítjuk. A 2-jód-benzolszulfonamid olvadáspontja : 168-169 °.

c) 15 ml dimetil-formamidban levő 8,80 g 2-jód-benzolszulfonamidhoz, 0,60 g bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridhoz és 0,30 g réz(I)-jodidhoz erőteljes keverés közben 9,3 ml trietil-amint és 3,5 g etinil-trimetil-szilánt adunk. Ezt a reakcióelegyet 3 órán át 30 ° hőmérsékleten keverjük, majd 100 ml jeges vízre öntjük. A kapott szuszpenziót három ízben, alkalmanként 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 300 g szilikagélen kromatografáljuk. Az etil-acetát — hexán (1:1) eleggyel eluált 1.-3. frakciót előntjük. A 4.-7. frakciót ugyanilyen eleggyel eluáljuk és ezeket egyesítjük, majd 0,1 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk, amikor is kikristályosodik a 2-(2-trimetil-szilil-etinil)-benzolszulfonamid. Ezeket a kristályokat szűrővel elkülönítjük, olvadáspontjuk : 76 °.

d) 10 ml metanolban feloldunk 3,4 g 2-(2-trimetil-

-szilil-etinil)-benzolszulfonamidot és ezt az oldatot enyhe hűtés és keverés közben hozzácsepegtetjük 20 ml 1n nátrium-hidroxid-oldathoz. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 15 ml 2n sósavval megsavanyítjuk. A szuszpenziót három ízben, alkalmanként 70 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 40 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt, 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A kivált szintelen kristályokat szűrőssel elkülönítjük, majd 15 órán át 0,1 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten szárítjuk. A kapott 2-etinil-benzolszulfonamid 130 °-on olvad.

A 2-etinil-benzolszulfonamid kiindulási anyagot alternatív úton még az alábbiak szerint is előállíthatjuk :

a) 200 ml dimetil-formamidban levő 11,8 g 2-jód-benzolszulfonamidhoz, 4,2 ml 2-metil-3-butin-2-ol-hoz és 50 ml trietil-aminhoz szobahőmérsékleten végzett keverés közben hozzáadunk 100 mg réz(I)-jodidot és 220 mg bisz-(trifenil-foszfín)-palládium(II)-dikloridot. Ezt az elegyet 13 órán át 70 ° hőmérsékleten keverjük, majd 0,1 torr nyomáson, 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. A kapott sötét színű maradékot 100 ml etil-acetát — etanol (1:1) elegyben forrón oldjuk. A forró oldatot aktív szénnel keverjük, majd szűrjük és lehütjük. Éter hozzáadására szintelen kristályok válnak ki, ezeket szűrőssel elkülönítjük, majd 15 órán át 0,1 torr nyomáson és 50 ° hőmérsékleten szárítjuk. A kapott 2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid olvadáspontja : 201-202 °.

b) 3,0 g 2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot feloldunk 40 ml toluolban és az oldathoz szobahőmérsékleten végzett keverés közben 1,5 g porított kálium-hidroxidot adunk. Az elegyet ezután 3 órán át 70 °-on keverjük, majd lehűtjük és 50 ml jeges vizből, valamint 6 ml 2n sósavból álló keverékre öntjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, 20 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 50 °-on bepároljuk. A maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. A kapott 2-etinil-benzolszulfonamid 130 °-on olvad.

4. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet az 1. példában leírtakkal analóg módon, 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítunk elő. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (s,b,1H); 8,05(m,1H); 7,57(m,2H); 7,53(m,3H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,14(d,1H); 6,97(s,1H); 5,08(m,1H); 3,96(s,2H); 3,92(s,3H); 3,68(s,3H); 2,04(s,3H); 1,90-1,55(m,8H).

5. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd

anyag, melyet az 1. példában leírtakkal analóg módon, 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészav-N-szukcinimid-észterből és 2-(but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítunk elő. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,85(s,b,1H); 8,0(d,1H); 7,58(m,2H); 7,45(n,4H); 7,23(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,05(d,1H); 6,91(s,1H); 5,08(m,1H); 3,94(s,2H); 3,88(s,3H); 3,67(s,3H); 2,34(q,2H); 1,06(t,3H); 1,90-1,54(m,8H).

A kiindulási anyagot az alábbiakban leírt módon állítjuk elő:

70 ml N,N-dimetil-formamidban oldott 5 g 2-jód-benzolszulfonamidhoz hozzáadunk 0,1 g bisz-(trifenil-foszfin)-palládium-(II)-kloridot, 0,05 g réz-jodidot és 18,5 ml trietil-amint. Ezután szobahőmérsékleten lassu ütemben argont és 1-butint vezetünk a reakcióelegybe. 18 óra múlva a vékonyréteg-kromatogrammon 2-jód-benzolszulfonamid már nem mutatható ki. Ezután a dimetilformamidot 0,1 torr nyomás alatt és 40 °-on elpárologtatjuk és a kapott maradékot 300 g szilikagélen (Merck, ST 60, 40-63 μm) kromatografáljuk. Futtatószerként metilén-dikloridot alkalmazunk. Ilyen módon, a terméket tartalmazó frakciók 15 torr nyomás alatt és 40 °-on történő bepárlása után, fehér por formájában 2-(but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,0(d,d,1H); 7,35(d,d,1H); 7,29(d,t,1H); 7,23(d,t,1H); 5,13(s,2H); 2,32(q,2H); 1,18(t,3H).

Analóg módon lehet előállítani még:

a 2-(prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot, amely 158-160 °

olvadásponttal rendelkező fehér kristályos anyag. A kiindulási anyagok: 2-jód-benzolszulfonamid és propingáz.

6. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet, ami egy fehér színű amorf szilárd anyag, az 1. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,76(s,b,1H); 8,00(d,1H); 7,56(m,2H); 7,44(m,4H); 7,21(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,08(d,1H); 6,91(s,1H); 5,07(m,1H); 3,94(s,2H); 3,88(s,3H); 3,66(s,3H); 2,33(t,2H); 1,90-1,53(m,8H); 1,47(m,2H); 0,89(t,3H).

7. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, DMSO- d_6): 8,78(b, 1H); 8,03(n, 1H); 7,58(m, 2H); 7,54-7,44(n, 4H); 7,23(d, 1H); 7,18(d, d, 1H); 7,13(d, 1H); 6,93(s, 1H); 5,09(m, 1H); 3,97(s, 2H); 3,90(s, 3H); 3,68(s, 3H); 2,77(m, 1H); 1,91-1,56(m, 8H); 1,14(d, 6H).

8. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-acetiloxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoésav-N-szukcinimid-észterből és 2-(5-acetiloxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. ^1H -NMR (400 MHz), DMSO- d_6): 8,76(s, b, 1H); 8,02(d, b, 1H); 7,58(d, 1H); 7,56(d, 1H); 7,53-7,45(m, b, 3H); 7,44(d, d, 1H); 7,23(d, 1H); 7,17(d, d, 1H); 7,12(d, 1H); 6,93(s, 1H); 5,09(m, 1H); 4,07(t, 2H); 3,96(s, 2H); 3,90(s, 3H); 3,68(s, 3H); 2,46(t, 2H); 1,95(s, 3H); 1,91-1,55(m, 8H); 1,78(m, 2H).

A szükséges kiindulási anyagot és az analóg kiindulási anyagokat az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

200 ml benzolban 45 ° hőmérsékleten feloldunk 3,0 g 2-(5-hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot és 4,7 ml piridint. Az oldatot szobahőmérsékletre lehütjük és 1,23 ml acetil-kloridot, valamint 3,2 ml trietil-amint adunk hozzá. Ezután argongáz alatt egy órán át szobahőmérsékleten keverjük

mindaddig, amíg a vékonyréteg-kromatogramm kiindulási anyagot már nem mutat. Ezután az oldószert 15 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten elpárologtatjuk. A maradékot hozzáadjuk 100 ml etil-acetátból, vízből és 1n sósavból álló keverékhez. Ezután választótölcsérben történt összerázást követően a szerves fázist elválasztjuk és azt előbb 0,1n sósavval, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett száritjuk, majd 15 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A nyers terméket 200 g szilikagélen (Merck, ST 60, 40-63 μ m) tisztítjuk, amihez futtatószerként hexán — etil-acetát = 1:1 elegyet használunk. Ilyen módon fehér kristályok formájában megkapjuk a 2-(5-acetil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot, melynek olvadáspontja: 66-68 °. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz), DMSO- d_6): 7,87(d,d,1H); 7,45-7,60(m,3H); 7,20(s,2H); 4,13(t,2H); 2,57(t,2H); 2,02(s,3H); 1,86(m,2H).

Analóg módon lehet még előállítani a következő vegyületeket:

2-(3-Acetil-oxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid. A fehér kristályos vegyület olvadáspontja: 136-138 °. Kiindulási anyagként 2-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot használunk.

2-(4-Acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, ami egy szintelen olajos anyag. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), CDCl_3): 4,35(t,2H); 2,87(t,2H); 2,15(s,3H); Kiindulási anyagként 2-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot használunk.

9. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-acetil-oxi-but-1-in-1-
-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(4-acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva az 1. példában leírtakkal analóg módon állítunk elő. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,88(s,b,1H); 8,0(m,1H); 7,59(d,1H); 7,57(d,1H); 7,44(m,4H); 7,23(d,1H); 7,17((d,d,1H); 7,07(d,1H); 6,92(s,1H); 5,08(m,1H); 4,11(t,2H); 3,94(s,2H); 3,88(s,3H); 3,68(s,3H); 2,69(t,2H); 1,96(s,3H); 1,91-1,56(m,8H).

10. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetil-oxi-prop-1-in-
-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(3-acetil-oxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,89(s,b,1H); 8,09(m,1H); 7,62(m,3H); 7,58(d,1H); 7,54(d,1H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,13(d,1H); 6,97(s,1H); 5,08(m,1H); 4,92(s,2H); 3,97(s,2H); 3,92(s,3H); 3,69(s,3H); 1,95(s,3H); 1,91-1,55(m,8H).

11. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-acetil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészter-N-szukcinimid-észterből és 2-(4-acetil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módszerekkel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), DMSO- d_6): 8,76(b, 1H); 7,98(m, 1H); 7,59(b, 2H); 7,46(d, d, 1H); 7,37(m, 3H); 7,22(d, 1H); 7,18(d, d, 1H); 7,04(d, 1H); 6,89(s, 1H); 5,09(m, 1H); 4,91(m, 1H); 3,94(s, 2H); 3,86(s, 3H); 3,67(s, 3H); 2,61(m, 2H); 1,95(s, 3H); 1,92-1,55(m, 8H); 1,31(d, 3H).

A kiindulási anyagot és ennek analógját az alábbiakban leírt módon lehet előállítani:

1 g 2-(4-hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot feloldunk 9 ml piridinben, az oldatot 5 °-ra lehűtjük és hozzáadunk 0,44 ml ecetsavanhidridet. Ezután a reakcióelegyet 5 °-on 14 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten további 24 órán át argongáz alatt keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml jéghideg ln sósavra öntjük és két ízben, alkalmanként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat két ízben, alkalmanként 20 ml ln sósavval, utána 50 ml vízzel, végül 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 15 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A nyers terméket 80 g szilika-

gelen (Merck ST 60, 40-63 μm) kromatografáljuk, melynek során futtatószerként hexán — etil-acetát (1:1) elegyet használunk. Ilyen módon szintelen olajos anyag formájában 2-(4-acetil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk, $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO-d_6): 7,90(d,d,1H); 7,48-7,63(m,3H); 7,22(s,2H); 5,01(m,1H); 2,82(d,2H); 2,05(s,3H); 1,33(d,3H).

Analóg módon állíthatjuk elő még az alábbi kiindulási vegyületet:

2-(3-Acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, szintelen olajos anyag. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), CDCl_3): 8,03(d,d,1H); 7,40-6,70(m,3H); 5,50(s,2H); 5,45(q,1H); 2,13(s,3H); 1,65(d,3H). A nevezett vegyületet 2-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítjuk elő.

12. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-pivaloil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoésav-N-szukcinimid-észterből és 2-(5-pivaloil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva az 1. példában leírtakkal analóg módon állítunk elő. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,00(m,1H); 7,58(d,1H); 7,57(d,1H); 7,46(d,d,1H); 7,41(m,3H); 5,09(m,1H); 4,11(t,2H); 3,95(s,2H); 3,87(s,3H); 3,68(s,3H); 2,43.

A kiindulási anyagot az alábbiakban leírtak szerint állí-

juk elő:

200 ml benzolban 45° -on feloldunk 2,0 g 2-(5-hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfokloridot és 3,13 ml piridint. Az oldatot szobahőmérsékletre lehütjük és 1,41 ml pivalinsav-kloridot, valamint 2,15 ml trietil-amint adunk hozzá. Ezután argongáz alatt 0,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet mindaddig, amíg a vékonyréteg-kromatogrammon kiindulási anyagot már nem látunk. Ezután az oldószert 15 torr nyomáson és 40° -on elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetátból, vízből és 1n sósavból álló keverékbe visszük be, majd választótölcsérben végzett összerázás után a szerves fázist elválasztjuk, azt 0,1n sósavval, továbbá telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 15 torr nyomás alatt 40° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 200 g szilikagélen (Merck, ST 60, 40-63 μ m) hexán — etil-acetát (1:1) eleggyel, mint futtatószerrel tisztítjuk. Ilyen módon sárgás színű olaj formájában 1,0 g 2-(5-pivaloil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), DMSO- d_6): 7,88(d,d,1H); 7,47-7,60(m,3H); 7,18(s,2H); 4,16(t,2H); 2,57(6,2H); 1,90(m,2H); 1,08(s,9H).

Analóg módon lehet előállítani a következő vegyületeket:

2-(4-Pivaloil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, fehér kristályok, melyek olvadáspontja: $79-80^{\circ}$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO- d_6): 7,90(d,d,1H); 7,48-7,62(m,3H); 7,22(s,2H); 4,22(t,2H); 2,86(t,2H); 1,08(s,9H).

2-(3-Pivaloil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, sárga

színű kristályok. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), DMSO-d_6 : 7,88(d,d,1H); 7,51-7,70(m,3H); 7,23(s,2H); 5,00(s,2H); 1,20(s,9H).

13. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-pivaloil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészterből és 2-(4-pivaloil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 9,0(b,1H); 8,02(d,b,1H); 7,59(d,1H); 7,56(d,1H); 7,48(m,b,3H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,08(d,b,1H); 6,95(s,1H); 5,07(m,1H); 4,11(t,2H); 3,93(s,2H); 3,89(s,3H); 3,68(s,3H); 2,72(t,b,2H); 1,90-1,54(m,8H); 1,10(s,9H).

14. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-pivaloil-oxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészterből és 2-(3-pivaloil-oxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítjuk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89(b,1H); 8,08(m,1H); 7,60(m,b,3H); 7,58(d,1H); 7,54(d,1H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,12(d,1H); 6,97(s,1H); 5,08(m,1H); 4,93(s,2H); 3,96(s,2H); 3,91(s,3H); 3,68(s,3H); 1,90-1,55(m,8H); 1,11(s,9H).

15. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészterből és 2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74(s,b,1H); 8,03(d,d,1H); 7,57(d,d,1H); 7,55(d,1H) α 7,53(d,1H); 7,54-7,44(m,2H); 7,42(d,d,1H); 7,21(d,1H); 7,16(d,d,1H); 7,10(d,1H); 6,91(s,1H); 5,08(m,1H); 3,95(s,2H); 3,88(s,3H); 3,66(s,3H); 1,91-1,52(m,8H); 1,41(s,6H).

16. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-metoxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészterből

és 2-(3-metoxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), DMSO- d_6): 8,88(s,b,1H); 7,98(m,1H); 7,58(d,1H); 7,57(d,1H); 7,44(d,d,1H); 7,40(m,3H); 7,23(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,02(d,1H); 6,91(s,1H); 5,09(m,1H); 4,21(s,2H); 3,93(s,2H); 3,86(s,3H); 3,68(s,3H); 3,29(s,3H); 1,91-1,55(m,8H).

17. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-metoxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoesav-N-szukcinimid-észterből és 2-(4-metoxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidból kiindulva állítunk elő, az 1. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), DMSO- d_6): 8,76(b,1H); 8,06(m,1H); 7,58(d,1H); 7,54(d,1H); 7,60-7,50(m,3H); 7,43(d,d,1H); 7,23(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,15(d,1H); 6,95(s,1H); 5,09(m,1H); 3,98(s,2H); 3,92(s,3H); 3,68(s,3H); 3,44(t,2H); 3,20(s,3H); 2,64(t,2H); 1,92-1,55(m,8H).

18. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

1,43 g N-[4-(5-amino-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot fel-

oldunk 10 ml diklór-metánban és 0,78 g N-metil-morfolinban, majd az oldathoz hozzáadunk 20 ml diklór-metánban oldott 0,39 g klór-hangyasav-ciklopentil-észtert. Ezt a reakcióelegyet 3 órán keresztül és nitrogéngáz bevezetése közben szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml 1n sósavval, valamint 10 ml vízzel mossuk. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot, ami egy sárga színű habos anyag, 100 g szilikagélen gyorskromatografálásnak ("flash"-kromatografálásnak) vetjük alá. Az 1.-5. frakciót, melyeket egyenként 50 ml hexán — etil-acetát (1:2) eleggyel eluálunk, előntjük. A 6.-9. frakciót, melyeket frakciónként 50 ml etil-acetáttal eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. Így sárgás színű por alakjában megkapjuk a cím szerinti N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88(s,b,1H); 7,95(m,1H); 7,59(d,1H); 7,58(d,1H); 7,45(d,b,1H); 7,34(m,b,3H); 7,23(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,02(d,1H); 6,91(s,1H); 5,09(m,1H); 3,93(s,2H); 3,86(s,3H); 3,67(s,3H); 3,39(t,2H); 3,18(s,3H); 2,35(t,2H); 1,92-1,55(m,8H); 1,67(m,2H).

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

a) 150 ml diklór-metánban levő 3,4 g N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridhoz, 3,95 g 2-jód-benzolszulfonamidhoz és 2,15 g 4-dimetil-amino-piridinhez szobahőmérsékleten végzett keverés és argongáz bevezetése közben hozzáadunk 250 ml tetrahidrofuránban oldva 5,0 g 3-metoxi-

-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoesavat. Ezt a reakcióelegyet 5 órán át 42° -on és ezt követően 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A kivált sárga színű kristályokat kiszűrjük, majd azokat 200 ml triklór-metán — metanol (9:1) elegyben melegítés közben oldjuk és ezt az oldatot 500 g szilikagélen "flash"-kromatografálásnak vetjük alá. Az 1. és a 2. frakciót, melyeket frakciónként 400 ml triklór-metán — metanol (9:1) eleggyel eluálunk, elöntjük. Ezután a 3.-7. frakciót, melyeket ugyanezzel az oldószereleggyel eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 40° -on bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felkeverjük, majd leszűrjük és a sárga kristályos anyagot 20 órán át 40° -on szárítjuk. A kapott N-[4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamid $180-230^{\circ}$ -on (bomlás közben) olvad. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,51(d,1H); 8,07(d,d,1H); 8,00(d,d,1H); 7,89(d,d,1H); 7,61(d,1H); 7,55(d,1H); 7,47(d,d,1H); 7,42(t,d,1H); 7,28(s,1H); 7,10(d,1H); 7,06(t,d,1H); 4,05(s,2H); 3,87(s,3H); 3,80(s,3H).

b) 1,21 g N-[4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamid, 0,8 g 60 %-os, éter - tetrahidrofurán (1:1) eleggyel készített pent-4-in-1-il-metil-éter-oldat, valamint 10,2 ml dimetil-formamidban oldott 2,5 ml trietil-amin elegyéhez szobahőmérsékleten végzett keverés közben hozzáadunk 20 mg réz(I)-jodidot és 40 mg bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot. A fenti reakcióelegyet 15 órán át 70° hőmérsékleten egy kisméretű bombacsőben keverjük, majd 0,1 torr nyomás alatt és 40° hőmérsékleten

bepároljuk. A maradékot 35 g szilikagélen "flash"-kromatografálásnak vetjük alá. Az 1.-7. frakciót, melyeket frakciónként 20 ml etil-acetáttal eluálunk, előntjük. A 8.-17. frakciót, melyeket frakciónként 20 ml etil-acetáttal eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. Maradékul sárga színű por formájában N-[4-(5-nitro-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,49 (d, 1H); 8,00 (d, d, 1H); 7,98 (m, b, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,48 (d, d, 1H); 7,40 (m, b, 3H); 7,28 (s, 1H); 7,15 (d, b, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,34 (t, 2H); 3,15 (s, 3H); 2,37 (t, 2H); 1,64 (m, 2H).

Alternatív úton az N-[4-(5-nitro-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot még az alábbiak szerint is előállíthatjuk:

50 ml diklór-metánban feloldunk 2,18 g 3-metoxi-4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-benzoesav-N-szukcinimid-észtert, 1,40 g 2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot és 2,3 ml DBU-t. Az oldatot 15 órán keresztül szobahőmérsékleten és argongáz alatt keverjük. Ezután a reakcióelegyet 50 ml diklór-metánnal hígítjuk és két ízben, alkalmanként 20 ml 1n sósavval, majd 20 ml vízzel mossuk, ezt követően magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 100 g szilikagélen "flash"-kromatografálásnak vetjük alá. Az 1. és a 2. frakciót, melyeket egyenként 80 ml etil-acetáttal eluálunk, előntjük. A 3.-7. frakciót, melyeket ugyanilyen módon és ugyanezen oldó-

szerrel eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 30 percig 50 ml éter —petroléter (1:1) eleggyel keverjük, majd leszűrjük és a maradékot 15 órán át 0,1 torr nyomás alatt szobahőmérsékleten szárítjuk. Így sárga színű por formájában N-[4-(5-nitro-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk.

c) 60 ml etanolban felfuszpendálunk 1,67 g N-[4-(5-nitro-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot és ehhez keverés közben 3,25 g ón(II)-klorid-dihidrátot adunk. Az elegyet ezután 15 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk, miközben az anyag oldatba megy. Ezt követően a reakcióelegyet 11 torr nyomás alatt és 50 ° hőmérsékleten szárazra pároljuk, majd a maradékot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felkeverjük és azt két ízben, alkalmanként 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 60 g szilikagélen "flash"-kromatografálásnak vetjük alá. Az 1.-8. frakciót, melyeket frakciónként 100 ml etil-acetáttal eluálunk, elöntjük. A 9.-25. frakciót, melyeket frakciónként 100 ml etil-acetát — izopropanol (9:1) eleggyel eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 50 ° hőmérsékleten bepároljuk. Maradékként sárga színű hab formájában N-[4-(5-amino-1-metil-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 7,91(m, 1H); 7,53

(s,1H); 7,32(m,3H); 7,07(d,1H); 6,93(d,1H); 6,80(s,1H); 6,60(d,1H); 6,54(dd,1H); 3,83(s,5H); 3,61(s,3H); 3,36(t,2H); 3,14(s,3H); 2,33(t,2H); 1,62(m,2H).

19. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-hidroxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

1,2 g N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-acetil-oxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid 40 ml metanol és tetrahidrofurán (1:1) arányu elegyével készített oldatához hozzáadunk 0,37 g litium-hidroxid-monohidrátot és 10 ml vizet. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószereket 15 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten elpárologtatjuk. A maradékot 50 ml metilén-dikloriddal elegyítjük és 50 ml 1n sósav hozzáadásával megsavanyítjuk. Ezután a szerves fázist választótölcsérben elválasztjuk. A vizes fázist még két ízben, alkalmanként 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat félig telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 15 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 45 g szilikagélen (Merck, ST 60, 40-63 µm) 20 % hexánt tartalmazó etil-acetáttal kromatografáljuk. Ilyen módon 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, amorf szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,90(s,b,1H); 8,05(m,1H); 7,56(m,5H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,15(d,1H); 6,96(s,1H); 5,08(m,1H); 3,97(s,2H); 3,92(s,3H); 3,68(s,3H); 3,47(t,2H); 2,47(t,2H); 1,92-1,55(m,8H); 1,64(m,2H).

20. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)-
-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, a 19. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,75 (s, b, 1H); 8,01 (m, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,42 (d, d, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (d, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 2,50 (t, 2H); 1,91-1,55 (m, 8H).

21. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-
-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-prop-1-in-1-
-in)-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetil-oxi-prop-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, a 19. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (b, 1H); 7,98 (m, b, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,42 (d, d, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (d, d, 1H); 7,03 (d, b, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,09 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 1,91-1,55 (m, 8H).

22. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)-
-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet 2-(3-acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből (11. példa) kiindulva N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetil-oxi-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamidon keresztül állítunk elő, a 19. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88(s,b,1H); 8,07(d,b,1H); 7,58(m,5H); 7,43(d,d,1H); 7,24(d,1H); 7,17(d,d,1H); 7,13(d,1H); 6,95(s,1H); 5,08(m,1H); 4,61(q,1H); 3,96(s,2H); 3,91(s,3H); 3,68(s,3H); 1,91-1,55(m, 8H); 1,31(d,3H).

23. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-hidroxi-pent-1-in-1-il)-
-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyület egy fehér színű, amorf szilárd anyag, melyet N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(4-acetoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidből kiindulva állítunk elő, a 19. példában leírtakkal analóg módon. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,76(b,1H); 8,02(m,1H); 7,58(b,2H); 7,45(m,3H); 7,42(d,d,1H); 7,22(d,1H); 7,08(d,1H); 6,92(s,1H); 5,09(m,1H); 3,95(s,2H); 3,90(s,3H); 3,88(m,2H); 3,68(s,3H); 2,44(m,2H); 1,91-1,55(m,8H); 1,14(d,3H).

24. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetiloxi-3-metil-but-1-
-in-1-il)-benzolszulfonamid

1,0 g N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid 6 ml piridinnel készített oldatához hozzáadunk 0,44 g ecetsavanhidridet és 0,1 g 4-dimetil-amino-piridint. A reakcióoldatot 20 órán át argongáz alatt és szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos fázist két ízben, alkalmanként 80 ml 1n sósavval, majd 50 ml vízzel, végül 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután az etil-acetátos fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és 20 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélen (Merck, ST 60, 40-63 µm) hexán — etil-acetát (1:1) eleggyel kromatografáljuk. Ilyen módon fehér színű, amorf szilárd anyag formájában megkapjuk a cím szerinti vegyületet. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8,87(b, 1H); 8,06(d, d, 1H); 7,61(m, 3H); 7,55(d, 1H); 7,50(d, 1H); 7,41(d, d, 1H); 7,22(d, 1H); 7,14(d, d, 1H); 7,13(d, 1H); 6,94(s, 1H); 5,06(m, 1H); 3,95(s, 2H); 3,90(s, 3H); 3,66(s, 3H); 1,91(s, 3H); 1,89-1,52(m, 8H); 1,61(s, 6H).

25. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-
-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(pent-1-in-1-il)-benzol-
-szulfonamid

2,0 g 4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoészav 50 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 1,07 g 2-(pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot, 0,94 g 3-[N-dimetil-amino-propil]-N-etil-karbodiimid-hidrokloridot, valamint 0,6 g 4-dimetil-amino-piridint adunk hozzá. Ezt a reakcióelegyet 20 órán át argongáz alatt keverjük, majd 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. A metilén-dikloridos fázist választótölcsérben két ízben 1N sósavval és egyszer vízzel mossuk. Ezután a metilén-dikloridos fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és 20 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 80 g szilikagélen (Merck, Si60, 40-63 µm) kromatografáljuk, miközben az eluálást etil-acetáttal végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat 20 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. Ilyen módon 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű, amorf szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76(s, b, 1H); 8,00(d, 1H); 7,56(m, 2H); 7,44(m, 4H); 7,21(d, 1H); 7,16(d, d, 1H); 7,08(d, 1H); 6,91(s, 1H); 5,07(m, 1H); 3,94(s, 2H); 3,88(s, 3H); 3,66(s, 3H); 2,33(t, 2H); 1,90-1,53(m, 8H); 1,47(m, 2H); 0,89(t, 3H).

26. példa

N-[4-[5-(Ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid

0,9 ml dimetil-formamidban felszuszpendálunk 1,38 g N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamidot és 1,0 ml trietil-amint, majd ehhez szobahőmérsékleten végzett keverés köz-

ben 20 mg réz(I)-jodidot, 40 mg bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot és 0,24 ml 1-pentint adunk. A reakcióelegyet 15 óra hosszat 70 °-on keverjük, majd még 0,4 ml 1-pentint adunk hozzá és további 4 órán át 70 °-on keverjük. Ezután az elegyet lehütjük, 40 ml etil-acetátot és 20 ml vizet adunk hozzá, majd összerázzuk és a vizes fázist elválasztjuk. Ez utóbbit 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 40 °-on szárazra pároljuk. A maradékot 100 g szilikagélen kromatografáljuk. Az 1.-3. frakciót, melyeket frakciónként 60 ml etil-acetáttal eluálunk, előntjük. Az ugyanezen oldószerrel eluált 4.-8. frakciót egyesítjük, majd 11 torr nyomás alatt és 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 80 g szilikagélen újbóli kromatografálásnak vetjük alá, melynek során az eluálást ismét etil-acetáttal végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat 11 torr nyomás alatt 40 ° hőmérsékleten bepároljuk. Így drapp (beige) színű por formájában megkapjuk a cím szerinti N-[4-[5-(ciklo-pentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,76(s, b, 1H); 8,00(d, 1H); 7,56(m, 2H); 7,44(m, 4H); 7,21(d, 1H); 7,16(d, d, 1H); 7,08(d, 1H); 6,91(s, 1H); 5,07(m, 1H); 3,94(s, 2H); 3,88(s, 3H); 3,66(s, 3H); 2,33(t, 2H); 1,90-1,53(m, 8H); 1,47(m, 2H); 0,89(t, 3H).

Ezen példa egyik kiindulási anyagát az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

(a) 30 ml diklór-metánban feloldunk 0,79 g 2-jód-benzol-

-szulfonamidot, 0,68 g N-[3-dimetil-amino-propil]-N'-etil-karbo-diimid-hidrokloridot és 0,43 g 4-dimetil-amino-piridint, majd az oldathoz argonatmoszféra alatt végzett keverés közben hozzá-csepegtetünk egy fehér színű oldatot, amely 1,0 g 4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoésavat tartalmaz 50 ml tetrahidrofuránban oldva. A reakcióelegyet 15 órán át szobahő-mérsékleten keverjük. Ezután a kivált sárga színű kristályokat kiszűrjük, 40 ml éterrel utánamossuk és 150 g szilikagélen kromatografáljuk. A 80 ml kloroform - metanol (9:1) eleggyel eluált első frakciót elöntjük. Az ugyanilyen oldószereleggyel eluált 2.-7. frakciót egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 40 °-on bepároljuk. A maradékot 30 ml éterrel felkeverjük és a kapott szuszpenziót leszűrjük, majd a sárga kristályos anyagot 20 órán át 0,3 torr nyomáson és 40 ° hőmérsékleten szárítjuk. A kapott N-[4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamid 179-230 °-on (bomlás) olvad.

(b) 20 ml tetrahidrofuránban oldott 1,0 g N-[4-(1-metil-5-nitro-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamidhoz hozzáadunk 0,1 g szénre lecsapott 5 %-os ródiump-katalizátort, majd az elegyet 4 órán át 20-22 ° hőmérsékleten és normális nyomás alatt hidrogénezzük. Ekkor újból 0,5 g katalizátort adunk az elegyhez és azt további 10 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátor elkülönítése céljából az elegyet üvegszálas szűrőn keresztül szűrjük. A szűrőn levő anyagot 20 ml tetrahidrofuránnal utánamossuk, majd a szűrletet 11 torr nyomáson és 40 ° hőmérsékleten szárazra pároljuk. A maradékot 30 ml éterrel eldörzsöljük és a keletkezett szuszpenziót leszűrjük. Drapp színű por alakjában N-[4-(1-metil-5-amino-indol-

3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamidot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,08(d,d,1H); 7,88(d,d,1H); 7,55(d,1H); 7,42(t,d,1H); 7,40(d,d,1H); 7,11(d,1H); 7,06(t,d,1H); 6,93(d,1H); 6,88(s,1H); 6,68(d,1H); 6,59(d,d,1H); 3,85(s,2H); 3,84(s,3H, $-\text{OCH}_3$); 6,36(3,3H, $-\text{NCH}_3$).

(c) 0,89 g N-[4-(1-metil-5-amino-indol-3-il-metil)-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamidot és 0,5 ml N-metil-morfolint felszuszpendálunk 6 ml diklór-metánban és a szuszpenzióhoz argongáz alatt végzett keverés közben hozzáadagolunk 0,23 g klór-hangyasav-ciklopentil-észtert 4 ml diklór-metánban oldva. A barna színű oldatot két órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml 1n sósavra öntjük. A vizes fázist elválasztjuk és két ízben, alkalmanként 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat ezután 10 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 11 torr nyomás alatt 40 °-on bepároljuk. A maradékot 90 g szilikagélen "flash"-kromatografálásnak vetjük alá. A 40 ml etil-acetáttal eluált első frakciót elöntjük. A 2.-4. frakciót, melyeket frakciónként ugyancsak 40 ml etil-acetáttal eluálunk, egyesítjük és 11 torr nyomás alatt 40 °-on bepároljuk. Az így kapott maradékot 10 ml etil-acetát — éter (1:2) elegyben felkeverjük. A kapott szuszpenziót leszűrjük és az anyagot 15 órán át 0,1 torr nyomáson és 40 ° hőmérsékleten szárítjuk. Ilyen módon drapp színű kristályok formájában N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-jód-benzolszulfonamidot kapunk, melynek olvadáspontja: 200-220 ° (bomlás közben). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,75(s,b,1H); 8,09

(d,d,1H); 7,91(d,d,1H); 7,60(d,1H); 7,57(d,1H); 7,44(d,d,1H);
7,41(t,d,1H); 7,20(d,1H); (7,17(d,d,1H); 7,06(t,d,1H); 7,02(d,1H);
6,90(s,1H); 5,08(m,1H); 3,92(s,2H); 3,85(s,3H); 3,66(s,3H);
1,90-1,5 (m,8H).

27. példa

Az előző példákban leírtakkal analóg módon még az alábbi
vegyületeket állíthatjuk elő:

(a) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(hex-1-in-1-il)-benzolszulfonamid;

(b) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(okt-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, fehér színű szilárd anyag; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,DMSO- d_6):
8,89(s,1H); 8,03(d,1H); 7,59(d,1H); 7,58(d,1H); 7,55-7,46(m,
3H); 7,44(dd,1H); 7,23(d,1H); 7,12(d,1H); 7,08(dd,1H); 6,95(s,
1H); 5,07(m,1H); 3,95(s,2H); 3,92(s,3H); 3,68(s,3H); 2,39(t,
2H); 1,92-1,17(m,14H); 0,82(t,3H);

(c) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(2-ciklohexil-etinil)-benzolszulfonamid ;

(d) N-[4-[5-ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(2-ciklohex-1-enil-etinil)-benzolszulfonamid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,DMSO- d_6): 9,01(s,b,1H); 8,07(m,1H); 7,60(m,4H); 7,54(d,1H); 7,41(dd,1H); 7,12(d,1H); 6,99(s,1H); 6,19(m,1H); 5,07(m,1H); 3,95(s,2H); 3,91(s,3H); 3,68(s,3H); 2,07-1,47(m,16H);

(e) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-3-metil-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (b, 1H); 7,99(m, 1H); 7,58(d, 1H); 7,57(d, 1H); 7,44(dd, 1H); 7,41(m, 3H); 7,23(d, 1H); 7,17(dd, 1H); 7,04(d, 1H); 6,90(s, 1H); 5,08(m, 1H); 3,93(s, 2H); 3,87(s, 3H); 3,67(s, 3H); 1,92-1,54(m, 8H); 1,59(m, 2H); 1,35(s, 3H); 0,93(t, 3H);

(f) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetil-oxi-3-metil-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid;

(g) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-3-etil-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88(b, 1H); 7,99(m, 1H); 7,58(d, 1H); 7,57(d, 1H); 7,43(dd, 1H); 7,41(m, 3H); 7,22(d, 1H); 7,17(dd, 1H); 7,03(d, b, 1H); 6,89(s, 1H); 5,09(m, 1H); 3,93(s, 2H); 3,86(s, 3H); 3,67(s, 3H); 1,91-1,5(m, 8H); 1,58(m, 4H); 0,92(t, 6H);

(h) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, fehér színű por; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9,00(s, b, 1H); 8,01(d, b, 1H); 7,59(b, 1H); 7,55(d, 1H); 7,49(m, b, 3H); 7,42(dd, 1H); 7,24(d, 1H); 7,16(dd, 1H); 7,05(d, b, 1H); 6,94(s, 1H); 5,07(m, 1H); 4,19(d, b, 1H); 3,93(s, 2H); 3,88(s, 3H); 3,67(s, 3H); 1,90-1,53(m, 9H); 0,89 és 0,87(2d, 6H);

(i) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-acetil-oxi-4-metil-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamid, fehér színű por; $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, DMSO- d_6): 8,99(s,b,1H); 8,06(m,1H); 7,63(m,3H); 7,57(b,1H); 7,52(d,1H); 7,41(dd,1H); 7,23(d,1H); 7,13(dd,1H); 6,98(s,1H); 5,42(d,1H); 5,05(m,1H); 3,90(s,3H); 3,84(s,2H); 3,66(s,3H); 1,97(m,1H); 1,95(s,3H); 1,90-1,50(m,8H); 0,89 és 0,84(2d,6H);

(j) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-[2-(1-hidroxi-ciklohexil)-etinil]-benzolszulfonamid, fehér színű szilárd anyag ; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88(s,1H); 8,05(d,1H); 7,65-7,50(m,5H); 7,42(dd,1H); 7,23(d,1H); 7,18(d,d,1H); 7,11(d,1H); 6,97(s,1H); 5,08(m,1H); 3,97(s,3H); 3,92(s,3H); 3,68(s,3H); 1,90-1,07(m,18H) ;

(k) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-[2-(1-hidroxi-ciklopentil)-etinil]-benzolszulfonamid, fehér színű por ; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,85(s,1H); 7,97(m,1H); 7,58(m,2H); 7,42(dd,1H); 7,32(s,b,3H); 7,20(d,1H); 7,18(dd,1H); 6,99(d,1H); 6,84(s,1H); 5,05(m,1H); 3,90(s,3H); 3,82(s,3H); 3,63(s,3H); 1,98-1,50(m,16H) és

(l) N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-[2-(1-hidroxi-ciklopropil)-etinil]-benzolszulfonamid.

A) — H) példa; gyógyszerkészítmények

A továbbiakban a "hatóanyag" kifejezésen szabad formában vagy gyógyszerészeti célokra alkalmas sója formájában levő (I) általános képletű vegyületet, különösen az 1.-27. példában termékként ismertetett vegyületeket, példának okáért az

N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(5-metoxi-pent-1-in-1-il)-benzolszulfonamidot kell érteni.

A) példa

0,1 sulyszázalék hatóanyagot, valamint propellenst tartalmazó inhalációs szuszpenzió, amelyből szilárd részecskékből álló aeroszol alakul ki.

<u>Összetétel</u>	<u>Sulyszázalék</u>
Hatóanyag, mikronizálva	0,1
Szorbitán-trioleát	0,5
"A" propellens (triklór-trifluor-etán)	4,4
"B" propellens (diklór-difluor-metán és 1,2-diklór-tetrafluor-etán)	15,0 80,0

A hatóanyagot nedvesség kizárása közben és a szorbitán-trioleát hozzátétele mellett egy szokásos homogenizálóberendezés segítségével felszuszpendáljuk a triklór-trifluor-etánban. A kapott szuszpenziót egy adagolószeleppel ellátott aeroszoltartályba töltjük, majd a tartályt lezárjuk és nyomás alatt feltöltjük a "B" jelű propellennsel.

B) példa

A nátrium- vagy káliumsója formájában levő hatóanyag körülbelül kétszázalékos, inhalációra alkalmas vizes oldata.

Összetétel

Hatóanyag (K- vagy Na-só)	2000 mg
Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	10 mg
Benzalkónium-klorid	10 mg

Frissen desztillált víz

ad 100 ml

Propellens

szükség szerint

A hatóanyagot feloldjuk kb. 60 ml frissen desztillált vízben, majd az oldathoz hozzáadjuk a stabilizátort (etilén-diamino-tetraecetsav-dinátriumsó) és a konzerválószeret (benzalkónium-klorid). Valamennyi összetevő teljes feloldódása után az oldatot 100 ml térfogatra kiegészítjük és nyomásálló tartályokba le-töltjük. A tartályokat gázzáróan lezárjuk, majd a propellenst a szükségesnek megfelelően gáz alakjában nyomás alatt, vagy folyé-kony formában hozzáadjuk.

C) példa

0,05 sulyszázalék hatóanyagot tartalmazó kenőcs.

<u>Összetétel</u>	<u>Sulyszázalék</u>
Hatóanyag	0,05
Vazelin	45,00
Paraffinolaj	19,60
Cetil-alkohol	5,00
Méhviasz	5,00
Szorbitán-szeszkviolet	5,00
p-Hidroxi-benzoészter	0,20
Sómentes víz	20,15

A zsiranyagokat és az emulgeátorokat összeolvasztjuk egy-mással. A konzerválószeret vízben oldjuk és ezt az oldatot fel-emelt hőmérsékleten beleemulgeáljuk a zsirolvadékba. Lehűlés után a hatóanyagnak a zsirolvadék egy részével készített szusz-penzióját beledolgozzuk az emulzióba.

D) példa

0,3 sulyszázalék hatóanyagot tartalmazó szemcseppek.

<u>Összetétel (10,000 üvegcsse à 10 ml)</u>	<u>Sulyszázalék</u>
Hatóanyag	0,30
Dinátrium-foszfát	0,31
Citromsav	0,15
Nátrium-klorid	0,35
Nátrium-piroszulfít	0,10
Benzalkónium-klorid	0,01
Sómentesített víz	98,78

A hatóanyagot és az összes megadott hozzátétanyagot nitrogénatmoszféra alatt belekeverjük 80 liter sómentesített vízbe. Valamennyi alkotóelem teljes feloldódása után az oldatot sómentesített vízzel 100 liter térfogatra feltöltjük, majd autoklávban 120 °-on 20 percig sterilizáljuk és ezt követően steril körülmények között membránszűrőn (pórusátmérő: 0,2 µm) keresztül szűrjük. A szűrletet aszeptikus körülmények között 10 ml-es adagokban cseppentős pipettazárral ellátott üvegcsékbe töltjük le.

E) példa

Tablettánként 50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták.

<u>Összetétel (10,000 tabletta)</u>	
Hatóanyag	500,0 g
Laktóz	500,0 g
Burgonyakeményítő	352,0 g
Zselatin	8,0 g
Talkum	60,0 g

Magnézium-sztearát	10,0 g
Nagydiszperzitású szilícium-dioxid	20,0 g
Etanol	q.s.

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel. Ezt a keveréket megnedvesítjük a zselatin etanolal készített oldatával, majd egy szitán keresztül granuláljuk. Szárítás után ehhez hozzákeverjük a burgonyakeményítő megmaradt részét, a magnézium-sztearátot, a talkumot és a szilícium-dioxidot és a keverékből egyenként 145 mg súlyú tablettákat sajtolunk, melyek kívánt esetben osztórovátkákkal lehetnek ellátva, a finomabb adagolhatóság megkönnyítése céljából. Egy-egy tablettára 50 mg hatóanyagot tartalmaz.

F) példa

Lakktabletták, egyenként 100 mg hatóanyag-tartalommal.

Összetétel (1000 lakktablettára)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	100,0 g
Kukoricakeményítő	70,0 g
Talkum	8,5 g
Kalcium-sztearát	1,5 g
Hidroxipropil-metil-cellulóz	2,36 g
Sellak	0,64 g
Víz	q.s.
Diklór-metán	q.s.

A hatóanyagot a laktózzal és 40 g kukoricakeményítővel összekeverjük. Ezt a keveréket átnedvesítjük 15 g kukoricakeményítóből és vízből (melegítés közben) készült csirizzel,

majd granuláljuk. A granulátumot megszárítjuk és hozzákeverjük a kukoricakeményítő megmaradt részét, a talkumot, valamint a kalcium-sztearátot. Ebből a keverékből egyenként 280 mg súlyu tablettákat sajtolunk, majd a tablettákat a hidroxipropil-metil-cellulóz és a sellak diklór-metános oldatával lakkozzuk (a lakkal bevont tabletták végső súlya: 283 mg).

G) példa

Zselatinkapszulák, kapszulánként 100 mg hatóanyag-tartalommal.

Összetétel (1000 kapszula)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	250,0 g
Mikrokristályos cellulóz	30,0 g
Nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
Magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot egy 0,2 mm lyukméretű szitán át hozzászítáljuk a liofilizált hatóanyaghoz. Ezután a nevezett komponenseket igen alaposan összekeverjük. Ezt követően előbb a laktózt egy 0,6 mm lyukméretű szitán, majd a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm lyukméretű szitán keresztül hozzászítáljuk az előbbi keverékhez. Ezután mind a négy komponenst 10 percig igen alaposan összekeverjük. Legutoljára egy 0,8 mm lyukméretű szitán át a magnézium-sztearátot szítáljuk hozzá a fenti keverékhez. További 3 perces keverés után a kapott keveréket 390 mg-os dózisokban "0" méretű zselatinkapszulákba töltjük le.

H) példa

Injekciós vagy infúziós oldat, amely 2,5 ml-es ampullánként 5 mg hatóanyagot tartalmaz

Összetétel (1000 ampulla)

Hatóanyag	5,0 g
Nátrium-klorid	22,5 g
Foszfátpufferoldat (pH = 7,4)	300,0 g
Sómentesített víz	ad 2500,0 ml

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot 1000 ml sómentesített vízben oldjuk. Az oldatot mikroszűrőn keresztül szűrjük. A szűrletet a foszfátpufferoldattal elegyítjük és ezt sómentesített vízzel 2500 ml térfogatra feltöltjük. Adagolási egységek előállítása végett ezen oldatból ampullánként 2,5 ml-nyit üvegampullákba töltünk, melyek így egyenként 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek szabad formában vagy valamilyen só formájában történő előállítására — ebben a képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport, továbbá egy $-\text{alk}-\text{R}_1$ általános képletű csoport, melyben alk 1-7 szénatomos alkilcsoportot, 2-7 szénatomos alkilidércsoportot vagy 3-6 szénatomos cikloalkilidércsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-7 szénatomos alkoxycsoportot, fenil-(1-7 szénatomos)-alkil-csoportot vagy 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel — azzal lemezve, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet vagy ennek valamilyen sóját egy (IIb) általános képletű vegyülettel, ahol X egy nukleofug kilépő csoport, reagáltatunk H-X általános képletű vegyület lehasadása közben ; vagy

b) valamely (III) általános képletű vegyületben vagy ilyen vegyület sójában az X_1 helyettesítőt, melynek jelentése $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ általános képletű csoporttá átalakítható csoport, ezt az X_1 -et átalakítjuk $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ általános képletű csoporttá; vagy

c) valamely (IVa) általános képletű vegyületet, melyben X_2 egy (IVa'), (IVa'') vagy (IVa''') képletű csoportot jelent, valamilyen (IVb) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk ;

majd kívánt esetben bármelyik (I) általános képletű vegyületet átalakítunk egy másféle (I) általános képletű vegyületté és/vagy a fenti eljárások bármelyike szerint előállított szabad (I)

általános képletű vegyületet sóvá, illetőleg a fenti eljárások bármelyikével só formájában kapott (I) általános képletű vegyületet szabad (I) általános képletű vegyületté vagy másféle sóvá alakítjuk át és/vagy az (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás szabad formában vagy sóik formájában levő (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R egy -alk-R_1 általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1-5 szénatomos alkiléncsoportot, 2-7 szénatomos alkilidéncsoportot vagy 3-6 szénatomos cikloalkilidéncsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxicssoportot, fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoportot vagy 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás szabad formában vagy ezek sói formájában levő (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R egy -alk-R_1 általános képletű szerkezeti elem, melyben alk 1-4 szénatomos alkiléncsoportot vagy 2-5 szénatomos alkilidéncsoportot jelent és R_1 hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxicssoportot vagy 2-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot képvisel.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás szabad formában vagy sóik formájában levő (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás szabad formában vagy sóik formájában levő (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elemet képvisel, melyben alk 1-4 szénatomos alkilénecsoportot vagy 2-5 szénatomos alkilidénecsoportot és R_1 hidroxilcsoportot jelent.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás szabad formában vagy sóik formájában levő (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R egy $-alk-R_1$ általános képletű szerkezeti elemet képvisel, melyben alk 1,3-propilén-, etilidén- vagy 2,2-propilidénecsoportot és R_1 hidroxilcsoportot jelent.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-etinil-benzolszulfonamid vagy ennek valamilyen gyógyszerészetiileg alkalmazható sója előállítására.

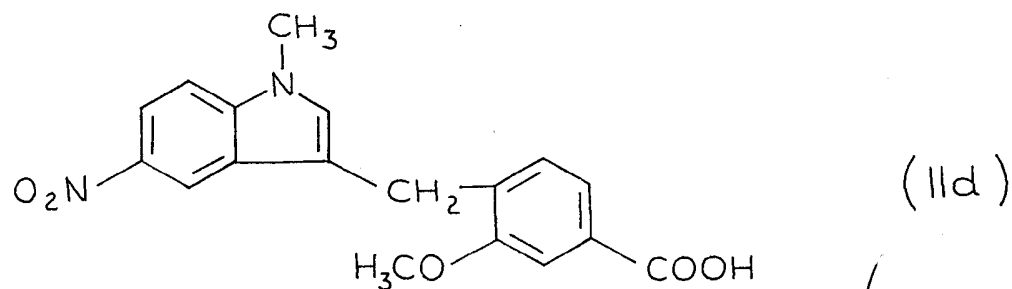
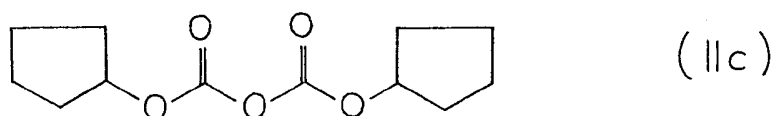
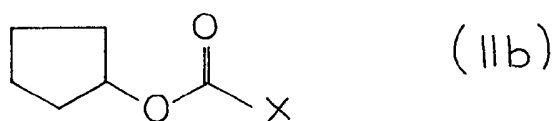
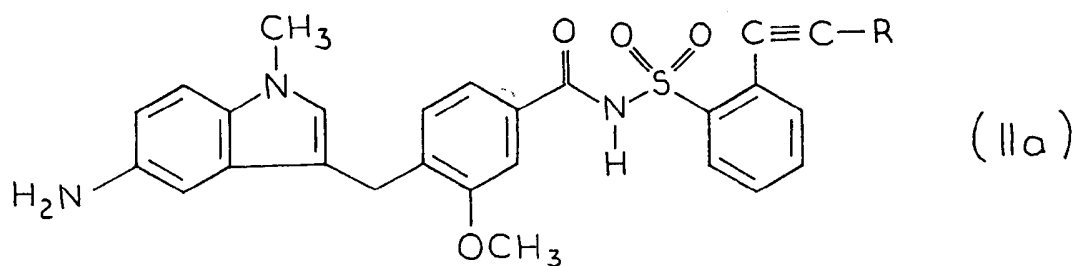
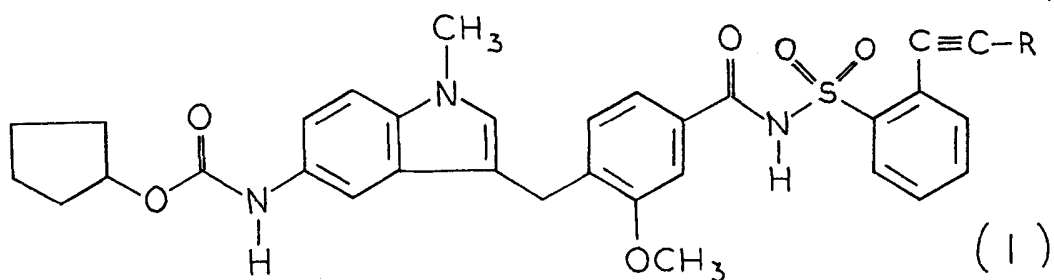
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid vagy ennek valamilyen gyógyszerészetiileg alkalmazható sója előállítására.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-2-(3-metil-but-1-in-1-il)-benzolszulfonamid vagy ennek valamilyen gyógyszerészetiileg alkalmazható sója előállítására.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[4-[5-(ciklopentil-oxi-karbonil-amino)-1-metil-indol-3-il-metil]-3-metoxi-benzoil]-

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/1



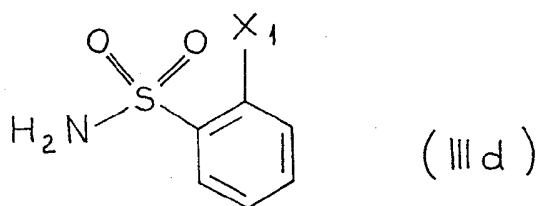
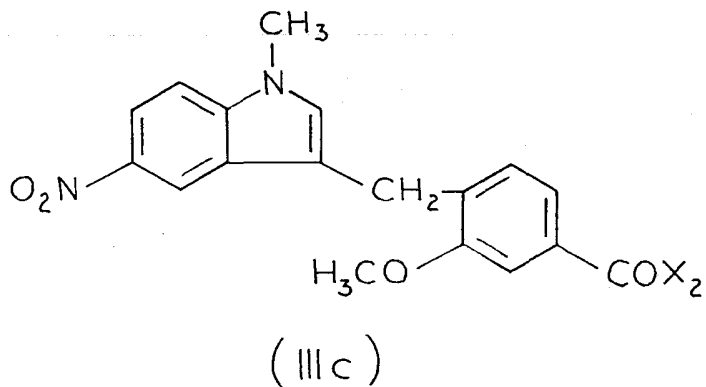
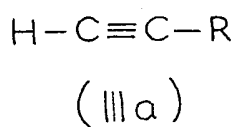
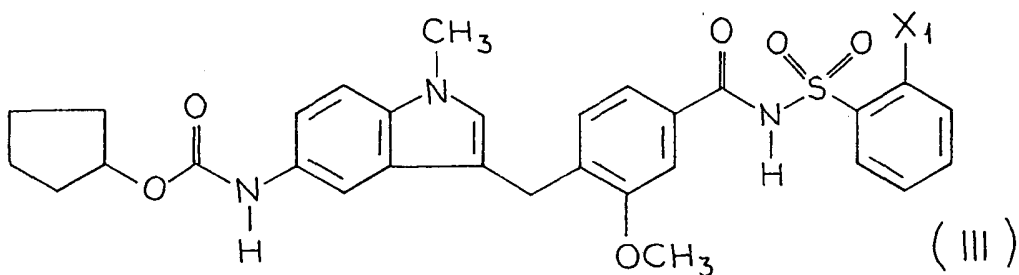
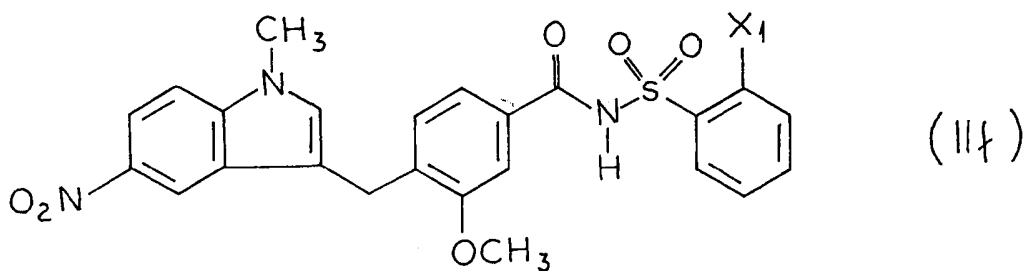
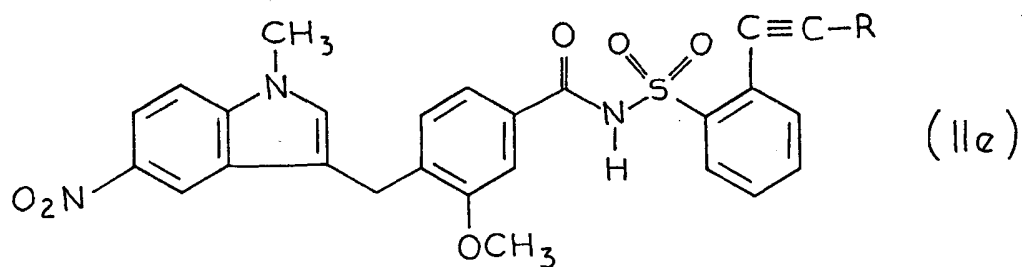
Machuga Mária
szabadalmaztató
az O.E.C. és a Budapesti Szerződés
Szervezetének tagja
H-1061 Budapest, Duna utca 12.
Telefon: 52-7882, Fax: 152-3474

3243/92

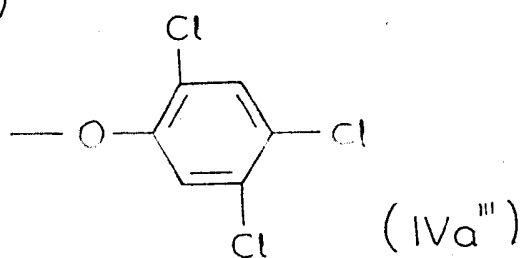
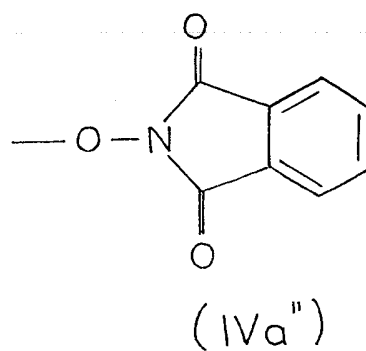
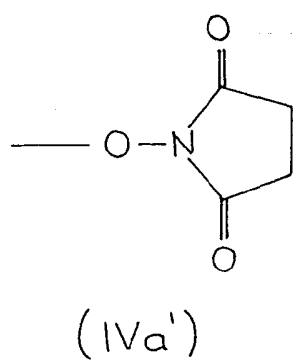
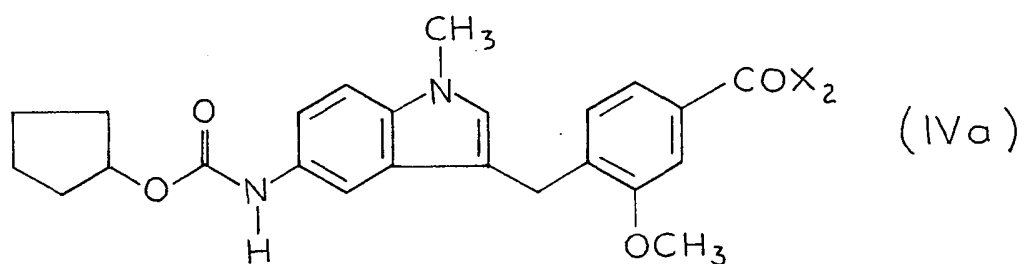
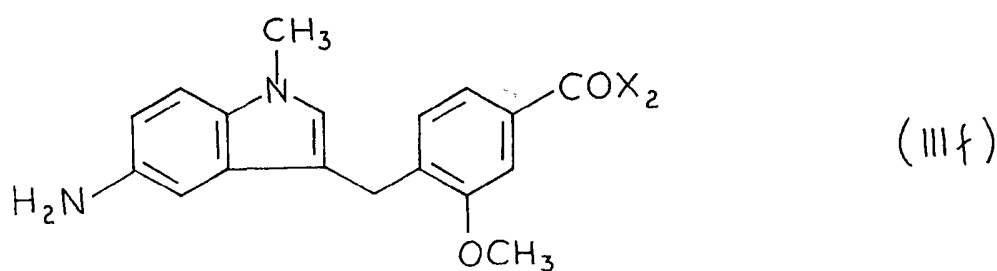
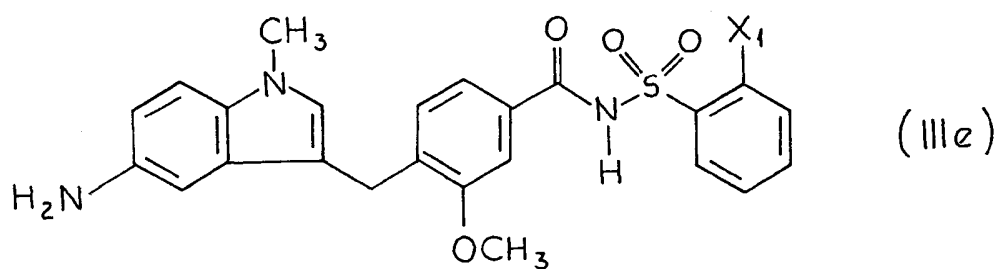
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

56627

4/2

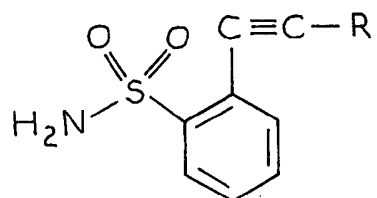


Magyar Köztársaság
Szabadalmi Hivatala
az SZK. 1. sz. törvénye alapján
1992. évi 11. sz. Magyar Köztársaság
Hivatalos Lapján 10.
Évfolyam 12. sz. 1992. évi 10. sz.

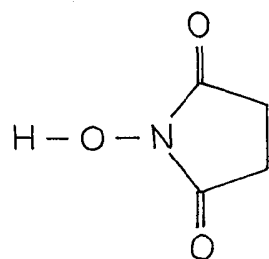


~~Mészáros János~~
születési helye:
az G.B.C. A.H. Könyv- és Papírhirdetők
Közhasznos Társasága
H 100 Budapest, Soroksári út.
Tél.: 191-6783. Fax: 191-3364

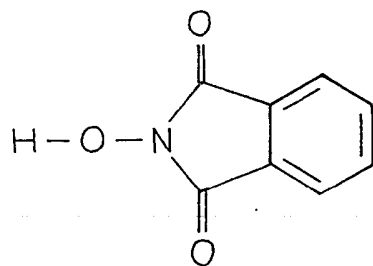
4/4



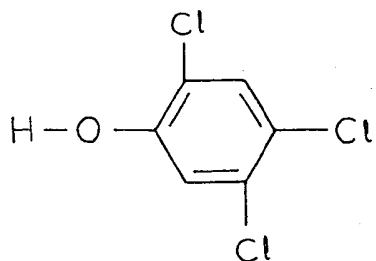
(IVb)



(IVd)



(IVe)



(IVf)

Machylo János
szabadság harcosa
az EKG-2. A. (Központi Szervezet)
B. (Központi Szervezet)
H. (Központi Szervezet) 10.
T. (Központi Szervezet) 10.