



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

77246

C

Patentti- ja rekisterihallitus
(45) Patentti nro 116185 12.02.1989

(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 491/048

SUOMI-FINLAND

(FI)

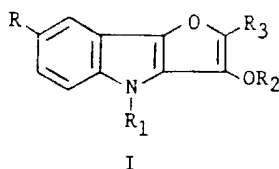
**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning 831272
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 15.04.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag 15.04.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 20.10.83
(44) Nähtäväksipäivä ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 19.04.82
10.01.83 USA(US) 369448, 456121
Toteennäytetty-Styrkt

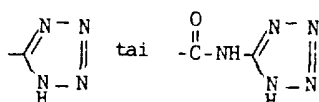
- (71) Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey, USA(US)
(72) Paul C. Unangst, Ann Arbor, Michigan, USA(US)
(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
(54) Menetelmä antiallergisten 4H-furo/3,2-b/indolien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av antiallergiska 4H-furo/3,2-b/indoler

(57) Tiivistelmä:

Keksintö koskee uusia 4H-furo(3,2-b)indoleja joiden
kaava on



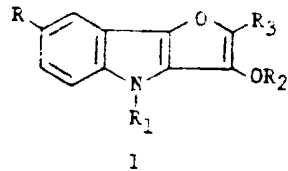
jossa R on H, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl, 1 - 6
hiiliatomia sisältävä alkoksi, halogeeni tai nitro, R₁
on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl, fenyyli tai
bentsyyli, R₂ on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl,
R₃ on COOA, jossa A on H, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä
alkyyl, tai farmaseuttisesti sopiva metalli- tai amii-
nikationi,



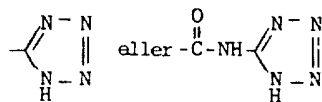
tai näiden farmaseuttisesti sopivia suoloja,
edellyttäen, että kun R = H ja R₁ = R₂ = CH₃, R₃ ei
ole COOA, ja jota voidaan käyttää allergioiden hoidossa,
samoin menetelmää näiden indolien valmistamiseksi.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya 4H-furo (3,2-b) indoler med ovan angiven formel, i vilken R är H, alkyl med 1 - 6



kolatomer, alkoxi med 1 - 6 kolatomer, halogen eller nitro, R_1 är alkyl med 1 - 6 kolatomer, fenyl, eller bensyl; R_2 är alkyl med 1 - 6 kolatomer, R_3 är COOA i vilken A är H, alkyl med 1 - 6 kolatomer, eller en farmaceutiskt acceptabel metall- eller aminkatjon,

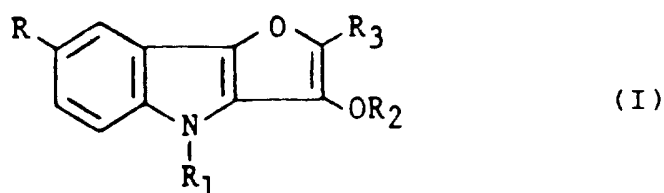


och farmaceutiskt acceptabla salter därav, under den förutsättningen att då $R = H$ och $R_1 = R_2 = CH_3$, R_3 är inte COOA, och som kan användas för behandling av allergier, samt ett förfarande för framställning av nämnda indoler.

Menetelmä antiallergisten 4H-furo[3,2-b]indolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antiallergiska 4H-furo[3,2-b]indoler

US-patentissa 4,288,596 esitetään tiettyjä substituoituja furo[3,2-b]indoleita, joilla on anti-inflammatorisia ja analgeettisia vaikutuksia. US-patentista 4,028,383 tunnetaan antiallergisen vaikutuksen omaavia pyrano[3,2-b]indoleita, joiden pyranorenkaassa on karboksyyli-ryhmä happiatomin vieressä asemassa. GB-patenttihakemuksessa 2,004,885 kuvataan mm. vastaavanlaisia yhdisteitä, joissa pyranorenkaassa on happiatomin vieressä tetratsolyyliryhmä.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisesti, antiallergisten 4H-furo[3,2-b]indolien valmistamiseksi



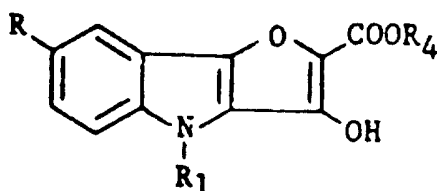
jossa kaavassa R on vety tai metoksi, R₁ on metyyli tai fenyyli, R₂ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R₃ on karboksyyli, tetratsolyyli tai karboksamidotetratsolyyli, tai näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, edellyttäen, että kun R = H ja R₁ = R₂ = CH₃, R₃ ei ole COOH.

Keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo[3,4-a]indoli-2-karboksyylihapon, 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksyylihapon, 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksamidin, 3-etoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksamidin, 3-metoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indolin, 3-etoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indolin, 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksyylihapon, 3-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo-

[3,2-b]indoli-2-karboksamidin, 3-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksamidin, 3-etoksi-7-metoksi-4-fenyyli-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksyylihapon, 3-etoksi-7-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksamidin, 3-metoksi-4-metyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indolin ja 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indolin, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

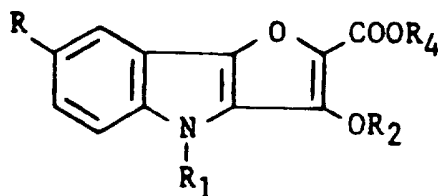
Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että

a) alkyloidaan kaavan IV



(IV)

mukainen yhdiste kaavan V



(V)

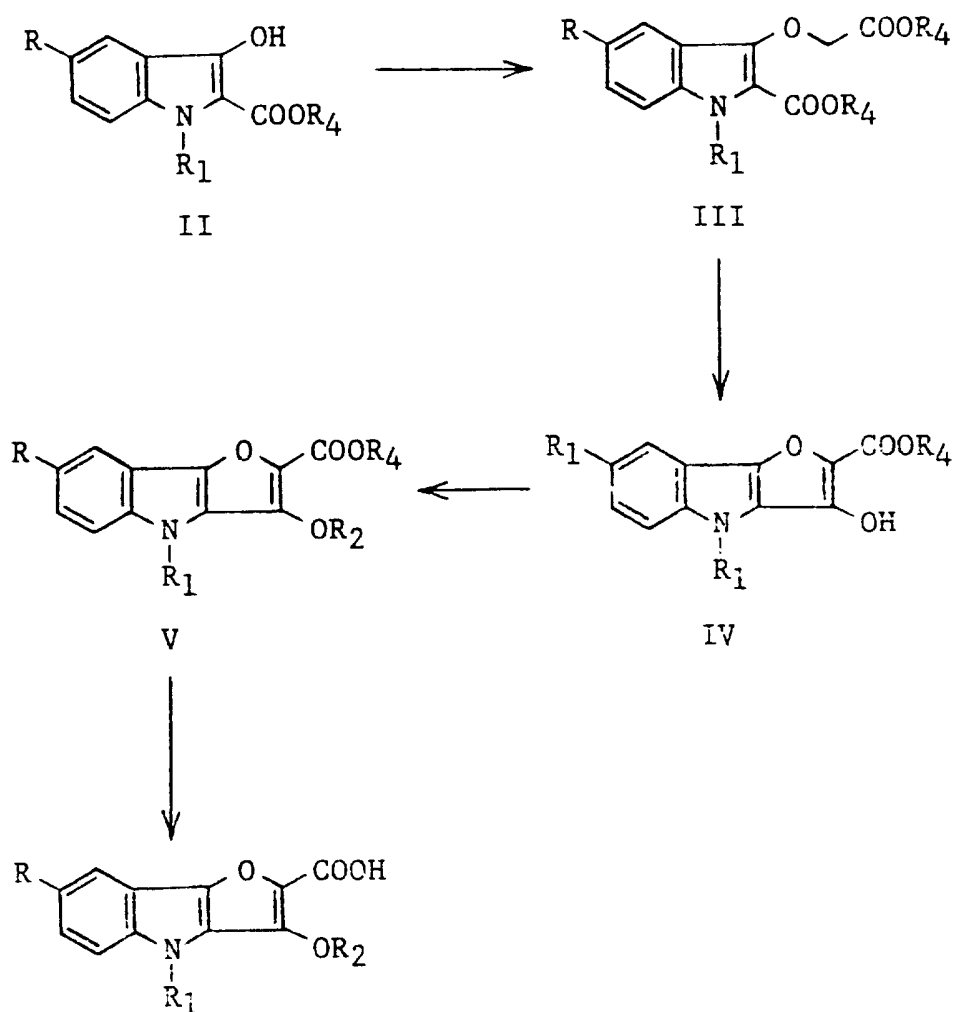
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joissa kaavoissa substituenteilla R, R₁ ja R₂ on yllä määritelty merkitys ja R₄ voi olla mikä tahansa sopiva alkyyliryhmä,

b) haluttaessa hydrolysoidaan yhdisteen V esterifunktio vastaavan karboksyylihapon valmistamiseksi,

c) haluttaessa muunnetaan karboksyylihapo tai esteri vastaavaksi 1H-tetratsol-5-yyli-yhdisteeksi tai N-(1H-tetratsol-5-yyli)-karboksamidiksi ja

d) vaihtoehtoisesti muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan I keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on COOH , valmistetaan helposti seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



Kaavan II mukaiset lähtöaineet valmistetaan helposti tunnettujen menetelmien avulla (ks. *Berichte*, 55 1597 (1922)), jossa selitetään kaavan II yhdisteitä, joissa $R = \text{H}$). Yhdiste II muunnetaan yhdisteeksi III käsittelemällä haloetikkahapon esterillä, kuten metyylibromiasetaatilla vedettömän kaliumkarbonaatin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten asetonissa. Kaavassa III olevat kaksi R_4 -ryhmää ovat mitä tahansa sopivia alkyyliiryhmiä, kuten metyyliä tai etyy-

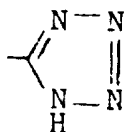
liä ja ne voivat olla samanlaisia tai erilaisia.

Yhdistettä III voidaan seuraavaksi käsitellä vahvalla emäksellä, kuten kalium-t-butoksidilla sopivassa liuottimes-
sa, kuten tetrahydrofuraanissa kaavan IV mukaisen yhdisteen
5 valmistamiseksi.

Yhdisteen IV hydroksyyli-ryhmä voidaan seuraavaksi alky-
loida tavanomaisella tavalla yhdisteen V valmistamiseksi.
Sopivassa alkylointimenetelmässä käytetään dialkyylisulfaat-
tia, kuten dimetyylisulfaattia emäksen, kuten kaliumkarbo-
10 naatin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten asetonissa.

Yhdisteen V esterifunktio voidaan sitten hydrolysoida
esimerkiksi alkoholipitoisessa emäksisessä väliaineessa, ku-
ten metanolipitoisessa natriumhydroksidissa kaavan I mukais-
ten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on COOH .

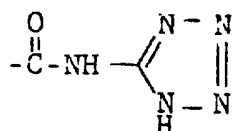
15 Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on tetratsolyyli,



voidaan valmistaa vastaavista hapoista tai estereistä tek-
niikan tasosta tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi sopivas-
ti substituoitu karboksyylihappo voidaan muuntaa vastaavaksi
happohalidiksi, kuten kloridiksi, käsittelemällä tionyyliklo-
20 ridilla tai oksalyylikloridilla ja muuntaa happoamidiksi kä-
sittelemällä ammoniakilla. Amidi dehydrataan käsittelemällä
esimerkiksi p-tolueenisulfonyylikloridilla ja pyridiinillä
dimetyyliformamidissa, jolloin muodostuu vastaava nitriili,
joka käsiteltäessä esimerkiksi natriumatsidilla ja alumiini-
25 kloridilla tuottaa vastaavan tetratsolin. Yllä esitetyt ami-
dit voidaan valmistaa myös suoraan vastaavista estereistä
esimerkiksi käsittelemällä litiumamidilla nestemäisessä ammo-
niakissa tekniikan tasosta tunnetuilla menetelmillä.

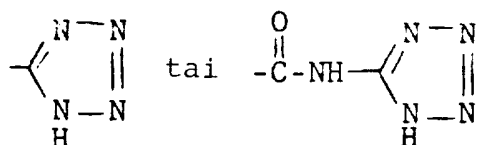
Muut menetelmät ja reagenssit karboksyylihappojen tai
30 estereiden muuntamiseksi vastaaviksi tetratsoleiksi ovat
asiantuntijoille tunnettuja.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on karboksamido-
tetratsolyyli,



voidaan valmistaa vastaavista happohalideista, kuten
yllä mainitusta happokloridista käsittelemällä 5-aminotetrat-
solilla. Vaihtoehtoisesti sopivasti substituoitu karboksyyli-
happo voidaan suoraan liittää 5-aminotetratsoliin käyttämällä
5 sellaisia aineita kuin N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihyd-
rokinolonia (EEDQ), disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) tai
1,1'-karbonyylidi-imidatsolia tai vastaavaa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on COOH



ovat luonteeltaan happamia ja muodostavat farmaseuttisesti
10 sopivia suoloja sekä orgaanisten että epäorgaanisten emäksien,
kuten alkyyliamiinien, etenkin tertiääristen alkyyliamiinien,
kuten trietyyliamiinin, hydroksyloitujen alkyyliamiinien, ku-
ten tris(hydroksimetyyli)aminometaanin, sykloalifaattisten
amiinien, kuten piperidiinin, alkyleenidiamiinien, kuten 1,2-
15 etaanidiamiinin, ja emäksisten aminohappojen, kuten L-(+)-
arginiinin, alkalimetalli- ja maa-alkalimetallihydroksidien
ja alkalimetallikarbonaattien ja -bikarbonaattien, kuten li-
tium-, natrium-, kalium- ja kalsiumhydroksidin, ja litiumin,
natriumin ja kaliumin karbonaattien ja bikarbonaattien kans-
20 sa. Suolat valmistetaan saattamalla karboksyylihappo, tetrat-
soli tai karboksamidotetratsoli reagoimaan halutun emäksen
kanssa tavanomaisella tavalla ja karboksyylihapot, tetrat-
soli ja karboksamidotetratsolit poikkeavat hieman niiden
vastaavista suoloista määrätyiltä fysikaalisilta ominaisuuks-
25 siltaan, kuten liukenevuudeltaan polaarisiin liuottimiin,
mutta suolat ovat muutoin ekvivalenttisia niiden vastaavien
happojen kanssa keksinnön tarkoituksia varten.

Keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat antiallergisia ominaisuuksia testattaessa seuraavalla menetelmällä (muunnelma Shultz-Dale-menetelmästä, Agents and Actions, 8, 171 (1978): Marsut immunisoitiin viikon kestävän ympäristöstabiloinnin jälkeen IP 1 mg:lla raakaa ovalbumiinia (OA) joka oli 1 ml:ssa suolaliuosta yhdessä 50%:n kanssa täydellistä Freundin adjuvanttia (CFA). 21 päivää myöhemmin eläimet ta-

5 pettiin päähän kohdistetulla iskulla. Henkitorvi ja keuhkot poistettiin ja sijoitettiin Tyrode'n liuokseen, pH 7,4, il-

10 mastettu 5%:lla CO₂:lla O₂:ssa.

Henkitorvi: Side- ja suonikudos poistettiin ja puinen tikku sovitettiin onteloon. Henkitorven toinen pää kiinnitettiin neulalla. Tikkua pidettiin kirurgin veistä vasten ja pyöritettiin kierukkamaisesti. Muodostetut kierukat leikat-

15 tiin kahdeksi kappaleeksi, joista kumpikin sisälsi kaksi tai useampi nauhoja henkitorvilihaksen poikittaaisia suikaleita. Kudos kiinnitettiin muuntajiin ja pidettiin 5 g:n jännityksessä. Esivahvistimen herkkyys oli 2,0 mv/cm ja vahvistimen 0,02 mv/cm, jolloin kalibrointi oli 20 mg voimansiirtymä/mm.

20 45 minuutin tasapainoituksen jälkeen kudos stimuloitiin anti-

geenillä.

Keuhkot: Sydän ja keuhkot poistettiin yhtenä yksikkönä ja keuhkojen läpi johdettiin puskuri spontaanisesti lyövän sydämen avulla useita minuutteja. Keuhkojen distaalisia suikaleita poistettiin pallealohkosta, jotka olivat n. 0,3 cm

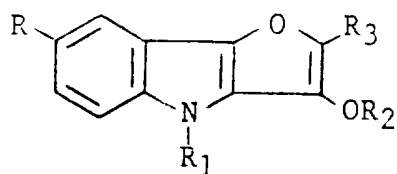
25 leveitä ja 3 cm pitkiä ja kiinnitettiin muuntajiin. Esikuoritus oli 0,3 g jännitystä vahvistimen herkkyyden ollessa 0,02 mv/cm ja esivahvistimen 0,5 mv/cm, jolloin kalibrointi oli 1 mm = 5 mg voimansiirtymä.

30 Lääkkeiden arvioinnin testimalli: Kaikki kudokset stimuloitiin toistuvasti antigeenin samalla konsentraatiolla. Jokaisen konsentraation jälkeen kudos pestiin ja sen annettiin stabiloitua. Alkuperäinen perusjännitys asetettiin uudestaan ennen seuraavaa ärsytystä. Keuhkojen kontrollisupis-

35 tumien on kehitettävä 10 mg:n minimijännityksen ja henkitor-

- ven 40 mg:n minimijännityksen yli perusjännityksen. Kun supistumat ovat toistettavia, lääke annetaan. Perusjännityksen lääkevaikutuksia tarkkailtiin. 10 minuuttia myöhemmin, sen jälkeen, kun uudelleensäätö perusjännitykseen oli tapahtunut
- 5 esitetyllä tavalla mikä ilmeni luettaessa peräkkäin 1 minuutin välein, kudosta ärsytettiin jälleen antigeenilla. Konsentratiota tarkkailtiin vähintään 15 min. ja kudokseksi vapautettiin antigeenistä ja lääkkeestä. Jos lääke ei osoittanut S-D-reaktiota, koe oli valmis. Kudoksia ei käytetty uudestaan.
- 10 Jos esto tapahtui, lopullinen antigeeniärsytys toistettiin sen todistamiseksi, että kudokseksi oli reaktiivinen antigeenille.

Käyttämällä yllä esitettyä testimenetelmää saatiin seuraavat tulokset keksintöä edustaville yhdisteille.



R	R ₁	R ₂	R ₃	% 3 x 10 ⁻⁵ M
H	C ₆ H ₅	CH ₃	COOH	100
CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	"	100
CH ₃ O	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	100
H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	100
H	CH ₃	CH ₃		38
H	C ₆ H ₅	CH ₃	"	100
CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	"	100
CH ₃ O	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	100
H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	100
H	CH ₃	CH ₃		26
CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	"	100
H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	100

Olemme lisäksi verranneet tämän keksinnön yhdisteitä em. US-patentin 4,028,383 sekä GB-hakemusjulkaisun 2,004,885 mukaisiin yhdisteisiin. Nämä kaikki yhdisteet testattiin kokeella, jossa mitataan histamiinin vapautumisen inhibitiota ihmisen basofiilisolusta. Tätä koetta pidetään yhdisteen antiallergisen vaikutuksen mittana.

Tässä kokeessa ei mikään edellämainittujen viitejulkaisujen mukaisista yhdisteistä ollut aktiivinen. Toisin sanoen yhdisteet eivät inhiboineet histamiinin vapautumista yli 25 %:lla konsentraatiossa 33 μ M, mikä on yhdisteen aktiivisuudelle vaadittava kynnysarvo.

Toisaalta, kuten alla olevasta taulukosta käy ilmi, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, erityisesti sellaiset, joissa R₃ on edullinen tetratsolyyli tai karboksamidotetratsolyyli, inhiboivat histamiinin vapautumista 78-97 %:lla konsentraatiossa 33 μ M.

Taulukko

R	R ₁	R ₂	R ₃	Histamiinin vapautumisen prosentuaalinen inhibitiio ihmisen basofiilisolusta, kons. 33 μ M
H	fenyyli	isopropyyli	-CONH-tetratsoli	78
CH ₃ O	fenyyli	metyyli	tetratsolyyli	90
CH ₃ O	fenyyli	metyyli	-CONH-tetratsoli	97
CH ₃ O	fenyyli	etyyli	tetratsolyyli	91
CH ₃ O	fenyyli	isopropyyli	-CONH-tetratsoli	89

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla solvatoimattomassa, samoin kuin solvatoidussa muodossa, mukaanlukien hydratussa muodossa. Yleensä solvatoidut muodot yhdessä farmaseuttisesti sopivien liuottimien, kuten veden, etanolin ja vastaavan kanssa, ovat ekvivalenttisia solvatoimattomien muotojen kanssa keksinnön käyttötarkoituksissa.

Keksinnössä käytettävät alkyyliryhmät ja alkoksiryhmät sisältävät sekä suoria että haarautuneita, 1 - 6 hiiliatomia sisältäviä hiiliketjuja. Esimerkkeinä tällaisista ryhmistä mainittakoon metyyli, etyyli, isopropyli, pentyyli, 3-metyylipentyyli, metoksi, etoksi, i-propoksi ja vastaavat.

Eräät keksinnön mukaisista yhdisteistä voivat sisältää asymmetrisiä hiiliatomeja. Puhdas D-isomeeri, puhdas L-isomeeri samoin kuin niiden seokset sisältyvät keksintöön. Asymmetrisiä hiiliatomeja voi olla läsnä jossakin substituentissa, kuten alkyyliryhmässä. Kaikki tällaiset isomeerit, samoin kuin niiden seokset on tarkoitettu keksintöön sisältyviksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa ja antaa useissa oraalisissa ja parenteraalisissa annosmuodoissa. On selvää asiantuntijalle, että seuraavat annosmuodot voivat sisältää aktiivisena aineosana joko kaavan I mukaista yhdistettä, tai kaavan I mukaisen yhdisteen vastaavaa farmaseuttisesti sopivaa suolaa tai tällaisten yhdisteiden ja/tai suolojen seosta.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä valmistettavien farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi inertit farmaseuttisesti sopivat kantoaineet ovat joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteän muodon valmisteet ovat jauheita, tabletteja, dispergoitavia rakeita, kapsелеita, tyynyjä tai suppositorioita. Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampi aine, joka voi toimia myös liuottimina, makuaineina, liukoiseksi tekevinä aineina, voiteluaineina, suspendoimisaineina, sideaineina tai tablettien hajotusaineina; se voi olla myös kapseloimisaineena. Jauheissa kantoaine on hienosti jakautunut

kiintoaine, joka voi olla seoksena hienoksi jakautuneen aktiivisen yhdisteen kanssa. Tabletissa aktiivinen yhdiste on sekoitettu kantoaineeseen, jolla on tarpeelliset sidont ominaisuudet sopivissa suhteissa ja puristettuna haluttuun muotoon ja kokoon. Jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5 tai 10 n. 70% aktiivista aineosaa. Sopivia kiinteitä kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstea-raatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, alhaisessa lämpötilassa sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat. Käsite "valmiste" on tarkoitettu sisältämään aktiivisen yhdisteen valmisteen kantoaineena olevan kapselointiaineen kanssa kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen aineosa (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman näitä) on ympäröity kantoaineella, joka on siten yhdistettynä siihen. Samoin on muut kapselit sisällytetty tähän. Tabletteja, jauheita, ja kapseleita voidaan käyttää kiinteissä annosmuodoissa, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti.

Nestemuodossa olevat valmisteet sisältävät liuoksia, suspensioita ja emulsioita. Esimerkkinä voidaan mainita vesi- tai vesi-propyleeniglykoli-liuokset parenteraalisia injektioita varten. Nestemäisiä valmisteita voidaan valmistaa myös liuoksena vesipitoisessa polyeteeniglykoliliuoksessa. Vesipitoiset liuokset, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti, voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen aineosa veteen ja lisäämällä sopivia väriaineita, makuaineita, stabilointiaineita ja sakeutusaineita toivomusten mukaan. Vesipitoiset suspensiot, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti, voidaan valmistaa dispergoimalla hienoksi jakaantunut aktiivinen aineosa veteen viskoosin materiaalin, s.o. luonnollisen tai synteettisen kumin, hartsien, metyyliiselluloosan, natriumkarboksimeyyliiselluloosan ja muiden hyvin tunnettujen suspendoimisaineiden kanssa.

Farmaseuttinen valmiste on mieluummin yksikköannosmuo-

dossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivia määriä aktiivista aineosaa. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, jolloin pakkaus sisältää erillisiä määriä valmistetta, esimerkiksi pakatut
5 tabletit, kapselit ja jauheet pienpulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös itse kapseli tai tabletti tai se voi olla jonkin tällaisen pakatun muodon sopiva määrä.

Aktiivisen yhdisteen määrä valmisteen yksikköannoksessa voi vaihdella tai se voidaan säätää 1 mg:sta 100 mg:an erityisen sovellutuksen ja aktiivisen aineosan väkevyyden mukaisesti.
10

Terapeuttisessa käytössä antiallergisina aineina yhdisteet, joita käytetään tämän keksinnön farmaseuttisessa menetelmässä, annetaan n. 0,1 mg:n n. 100 mg:n/kg alkuannoksina päivittäin. Parhaimpina pidetään päivittäistä annosta,
15 joka on n. 0,5 n. 25 mg/kg. Annokset voivat kuitenkin vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä. Erityiseen tilanteeseen sopivan annoksen määrittäminen on asiantuntijalle tunnettua.
20 Yleensä hoito aloitetaan pienemmillä annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin yhdisteen optimiannos. Tämän jälkeen annosta lisätään pienin lisäyksiin, kunnes saavutetaan olosuhteisiin sopiva optimivaikutus. Sopivasti koko päivittäinen annos voidaan jakaa ja antaa annoksina päivän kuluessa haluttaessa.

25 Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit havainnollistavat keksijän parhaimpina pidettyjä menetelmiä keksinnön mukaisesti yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1:

5-metoksi-3-(2-metoksi-2-oksoetoksi)-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteri
30

Seosta, jossa oli 59,5 g (0,20 moolia) 3-hydroksi-5-metoksi-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksyylilihappo-metyyliesteriä, 32,0 g (0,23 moolia) kaliumkarbonaattia (vedetöntä) ja 19 ml (34,7 g, 0,23 moolia) metyylibromiasetaattia 800
35 ml:ssa asetonia, sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia.

Seos jäähdytettiin, ja liukenematon materiaali suodatettiin ja pestiin useita kertoja tuoreella asetonilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin, jolloin saatiin raaka diesterituote öljynä, joka kiteytyi hitaasti. Näyte, joka kiteytettiin uudelleen useita kertoja metanolista, oli analyyttisesti puhdas, sp. 97-100°C.

Esimerkki 2:

3-hydroksi-7-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksylihappo-metyyliesteri

10 Suspensiota, jossa oli 30 g (0,27 moolia) kalium-tert.-butoksidia 400 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin ja jäähdytettiin jäässä samalla, kun lisättiin 45 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 67,0 g (0,18 moolia) 5-metoksi-
15 metoksi-3-(2-metoksi-2-oksoetoksi)-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksylihappo-metyyliesteriä. Lisäyksen nopeus säädettiin reaktioseoksen lämpötilan pitämiseksi < 15°C:ssa. Seos jäähdytettiin jälleen jäässä, käsiteltiin 25 ml:lla jäätikkää, ja se lisättiin 2,75 kg:n jäätä/vettä. Sekoitettiin useita tunteja, minkä jälkeen kiintoaine suodatettiin, sekoitettiin 1,0 l:an tuoretta vettä ja suodatettiin uudestaan. Uudelleenkiteyttäminen N,N-dimetyyliformaidi/vedestä tuotti furoindolituotteen keltaisena kiintoaineena, sp. 141-144°C (49,8 g, 74%:n saanto). Ylimääräinen uudelleenkiteytys 2-metoksietanoli/vedestä tuotti analyyttisen puhtauden omaavan
20 näytteen, sp. 141-143°C.

Esimerkki 3:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksylihappo-metyyliesteri

30 Seosta, jossa oli 30 g (0,089 moolia) 3-hydroksi-7-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksylihappo-metyyliesteriä, 13,4 g (0,098 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 9,0 ml (12,0 g, 0,095 moolia) dimetyylisulfaattia 525 ml:ssa asetonia, sekoitettiin palautusjäähdyttäen 42 tuntia. Seos jäähdytettiin ja liukenematon materiaali pestiin useita kertoja tuoreella asetonilla. Yhdistetyt suo-

dokset haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanoli/vedestä, jolloin saatiin metoksiesterituote (25,0 g, 80%:n saanto), sp. 89-92°C. Useat ylimääräiset uudelleen-

5 kiteytykset tuottivat analyyttisesti puhtaan näyteen, sp. 93-95°C.

Esimerkki 4:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyyl-
lihappometyyliesteri

Suspensiota, jossa oli 11,5 g (0,033 moolia) 3,7-

10 dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappo-

metyyliesteriä 200 ml:ssa 50%:sta vesipitoista etanolia, käsiteltiin 25 ml:lla 10%:sta vesipitoista natriumhydroksi-

diliuosta. Sekoitettiin palautusjäähdyttään 90 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja jaettiin veden

15 (750 ml) ja dikloorimetaanin (250 ml) välillä. Liukenema-

ton materiaali (ensisijassa tuotteen natriumsuola) pois-

tettiin suodattamalla. Suodoskerrokset erotettiin ja orgaa-

ninen kerros heitettiin pois. Vesipitoinen kerros pestiin

useita kertoja tuoreella dikloorimetaanilla, jäähdytettiin

20 jäässä ja tehtiin happameksi 4N kloorivetyhapolla. Raaka

saostunut tuote suodatettiin ja pestiin vedellä. Alkuperäistä liukenematonta natriumsuolaa sekoitettiin useita

tunteja 400 ml:ssa kylmää 1N kloorivetyhappoa ja tuote-

happo suodatettiin, pestiin vedellä ja yhdistettiin mate-

25 riaalin kanssa, joka saatiin alkuperäisen vesipitoisen ker-

roksen hapottamisesta. Furoindolihapon raaka saanto oli

9,4 g (85%:n saanto). Näyte, joka kiteytettiin uudelleen

asetoni/vedestä, oli analyyttisesti puhdas, sp. 148°C (haj.).

Esimerkki 5:

30 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo
(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Seosta, jossa oli 7,5 g (0,022 moolia) 3,7-dimetoksi-

4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappoa ja 7,5

g (0,046 moolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia 50 ml:ssa

35 N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja kuumennettiin höy-

rykylvyn päällä 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin, 2,6 g (0,026 moolia) 5-aminotetratsolimonohydraattia lisättiin ja kuumentamista jatkettiin vielä 30 minuuttia. Jäähdytynyt reaktioseos lisättiin 350 g:n jää/vettä ja tehtiin happameksi 4N kloorivetyhapolla. Saostunut tuote suodatettiin, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidi/vedestä (hiili), jolloin saatiin 6,0 g (61%:n saanto) tetratsoliamidituotetta kompleksina, joka sisälsi 0,5 moolia N,N-dimetyyliformamidia. Ylimääräinen yllä olevalla tavalla suoritettu uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näyteen, sp. 231°C (haj.).

Esimerkki 6:

3-etoksi-7-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappometyyliesteri

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla mutta dietyylisulfaatti korvattiin dimetyylisulfaatilla. Saatiin 5,0 g (36%:n saanto) etoksiesterituotetta 12,9 g:sta (0,038 moolia) 3-hydroksi-7-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappometyyliesteriä. Useat uudelleenkiteytykset vesipitoisesta metanolista tuottivat tuotteen valkoisina neulasina ja se oli analyyttisesti puhdas, sp. $119-120,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 7:

3-(2-metoksi-2-oksoetoksi)-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksyylihappometyyliesteri

Valmistettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla 120 g:sta (0,45 moolia) 3-hydroksi-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksyylihappometyyliesteriä. Raan tuotteen uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/heksaanista tuotti 102 g (67%:n saanto) diesteriä, sp. $76-80^{\circ}\text{C}$. Ylimääräinen uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan tuotteen, sp. $76-77^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 8:

3-hydroksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappometyyliesteri

Valmistettiin esimerkissä 2 esitetyllä tavalla 29,0 g:

sta (0,085 moolia) 3-(2-metoksi-2-oksoetoksi)-1-fenyyli-1H-indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteriä. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys etanolista tuotti 15,9 g (60%:n saanto) enoliesteriä, joka oli analyyttisesti puhdas, sp. 152-154°C.

Esimerkki 9:

3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteri

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla 16,0 g:sta (0,052 moolia) 3-hydroksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteriä. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys vesipitoisesta etanolista tuotti 13,5 g (81%:n saanto) metoksiesteriä analyyttisesti puhtaana, sp. 131-133°C.

Esimerkki 10:

3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteri

Seosta, jossa oli 24,3 g (0,079 moolia) 3-hydroksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteriä ja 10,7 g (0,095 moolia) kalium-tert.-butoksidia 240 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, sekoitettiin ja käsiteltiin 45 minuutin ajan 64,4 g:lla (54,7 ml, 0,42 moolia) dietyylisulfaattia. Sekoitettiin 24 tuntia, minkä jälkeen seos lisättiin 1,5 kg:n jää/vettä. Kirkas neste dekantoi-
ttiin tuloksena saatavasta kumimaisesta tuotteesta. Jäännös-
kumin uudelleenkiteytys vesipitoisesta etanolista tuotti 18,8 g (71%:n saanto) analyyttisesti puhdasta etoksiesteriä, sp. 82-84°C.

Esimerkki 11:

3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappo

Suspensio, jossa oli 13,5 g (0,042 moolia) 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylilihappometyyliesteriä 75 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 70,6 ml:lla 1,0 N vesipitoista natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin

palautusjäähdyttäen 17 tuntia, sitten se lisättiin 1,4 l: an vettä, ja tehtiin happameksi etikkahapolla samalla jäähdyttäen jääkylvyssä. Raaka hapan tuote otettiin talteen suodattamalla. Reaktioseoksesta peräisin oleva alkuperäinen suodos ja 1,4 l vettä jäähdytettiin myös jäässä ja tehtiin happameksi etikkahapolla. Saatu raaka tuote suodatettiin ja yhdistettiin aikaisemman tuotteen kanssa. Yhdistetyt raa'at tuotteet sekoitettiin 400 ml:aan vettä, suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista. Saatiin 5,8 g 45%:n saanto) analyyttisesti puhdasta happoa, sp. 154-155°C.

Esimerkki 12:

3-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Valmistettiin esimerkissä 5 esitetyllä tavalla 6,1 g: sta (0,020 moolia) 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylimahppoa. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys N,N-dimetyyliformamidi/vedestä tuotti 4,4 g (59%:n saanto) analyyttisesti puhdasta tetratsoliamidia, sp. 270°C (haj.).

Esimerkki 13:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi, hemi-1,2-etaanidiamiinisuoia

Valmistettiin esimerkissä 39 esitetyllä tavalla 3,0 g: sta (0,0074 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia 200 ml:ssa metanolia ja 0,6 ml:ssa (0,54 g, 0,0090 moolia) lisättyä 1,2-etaanidiamiinia. Jäännöksen uudelleenkiteytys metanoli/eetteristä tuotti 1,8 g (56%:n saanto) hygroskooppista hemi-1,2-etaanidiamiinisuoia, sp. 150°C (haj.).

Esimerkki 14:

3-metoksi-4-metyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Seosta, jossa oli 1,9 g (0,0078 moolia) 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylimahppoa ja 1,4 g (0,0086 moolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja kuumennettiin höyrykylvyn päällä 20 minuuttia. Seos jäähdytettiin, 0,85 g (0,0083 moolia) 5-aminotetratsolimonohydraattia lisättiin

77246

ja kuumentamista jatkettiin vielä 20 minuuttia. Jäähdytettäessä tetratsoliamidituote saostui ja kiintoaine suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteytys N,N-dimetyyliformamidi/vedestä tuotti 1,1 g (38%:n saanto) tuotetta, sp. 235°C (haj.). Ylimääräinen yllä esitetyllä tavalla suoritettu uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen (sama sp.) kompleksina, joka sisälsi 1,0 moolia N,N-dimetyyliformamidia.

Esimerkki 15:

10 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyyliliippo-
etyyliesteri

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla 47 g:sta (0,18 moolia) 3-hydroksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyyliliippoetyyliesteriä. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys vesipitoisesta etanolista tuotti 42,2 g (85%:n saanto) metoksiesterituotetta, sp. 90-92°C. Ylimääräinen yllä esitetyllä tavalla suoritettu uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 93-95°C.

Esimerkki 16:

20 3-hydroksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-)indoli-2-karboksyyliliippo-
etyyliesteri

Suspensiota, jossa oli 10,8 g (0,096 moolia) kaliumtert.-butoksidia 200 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 15 minuutin ajan liuoksella, jossa oli 22,4 g (0,074 moolia) 3-(2-etoksi-2-oksoetoksi)-1-metyyli-1H-indoli-2-karboksyyliliippoetyyliesteriä 100 ml:ssa bentseeniä. Seosta sekoitettiin sitten palautusjäähdyttämällä typpiatmosfäärissä 18 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, ja jäännös jäähdytettiin jäässä ja käsiteltiin 300 ml:lla jäävettä ja 200 ml:lla kloroformia. Tehtiin happameksi etikkahapolla, minkä jälkeen kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros pestiin vielä kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, 5%:lla vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (kahdesti) ja jälleen vedellä. Kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, minkä jälkeen orgaaninen kerros haihdutet-

- tiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta metanolista. Saatiin 8,2 g (43%:n saanto) enoliesterituotetta, sp. 116-119°C. Useat ylimääräiset yllä esitetyllä tavalla suoritettut uudelleenkiteytykset tuottivat analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 121-123°C.

Esimerkki 17:

3-(2-etoksi-2-oksoetoksi)-1-metyyli-1H-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri

- Valmistettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla 3-hydroksi-1-metyyli-1H-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteristä ja etyylibromiasetaatista. Saatu raaka öljyinen tuote käytettiin haihduttamisen jälkeen edelleensynteesiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 18:

- 3-etoksi-7-metoksi-4-fenylyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihapo

- Valmistettiin esimerkissä 4 esitetyllä tavalla 4,9 g:sta (0,013 moolia) 3-etoksi-7-metoksi-4-fenylyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihapometyyliesteriä. Saatu raaka hapan tuote oli 4,0 g (85%:n saanto). 2-metoksietanolista uudelleenkiteytetty näyte oli analyyttisesti puhdas, sp. 166-167°C.

Esimerkki 19:

- 3-etoksi-7-metoksi-4-fenylyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

- Valmistettiin esimerkissä 5 esitetyllä tavalla 3,0 g:sta (0,085 moolia) 3-etoksi-7-metoksi-4-fenylyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihapoa. Raan tuotteen uudelleenkiteytys N,N-dimetyyliformamidi/vedestä tuotti 2,3 g (64%:n saanto) analyyttisesti puhdasta tetratsoliamidia kompleksina, joka sisälsi 1,0 moolia N,N-dimetyyliformamidia, sp. 243-247°C.

Esimerkki 20:

3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

- Pullo, joka oli varustettu Dewar-lauhdittimella, joka

sisälsi kuivaa jää/asetonia, jäähdytettiin kuivassa jää/asetoni-kylvyssä ja panostettiin 350 ml:lla vedetöntä ammoniakia. Hydratun ferriittinitraatti-katalyytin muutamia kiteitä lisättiin ja jäähdytyskylpy poistettiin. Litiumamidia
 5 kehitettiin sitten lisäämällä tunnin aikana 1,78 g (0,26 moolia) juuri leikattua litiummetallinauhaa. Lisättiin 65 ml kylmää tetrahydrofuraania, minkä jälkeen lisättiin 30 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 16,5 g (0,060 moolia) 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappo-
 10 etyyliesteriä 75 ml:ssa tetrahydrofuraania. Dewar-lauhdutin poistettiin, ja seosta sekoitettiin 16 tuntia samalla, kun ylimääräinen ammoniakki haihtui. Koko reaktioseos lisättiin 600 g:aan jää/vettä ja raaka amidituote suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteytys vesipitoisesta etanolis-
 15 ta tuotti 11,7 g (79%:n saanto) lopullista tuotetta, sp. 174-177°C. Yllä esitetyllä tavalla suoritettu ylimääräinen uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 179-182°C.

Esimerkki 21:

20 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriili
 Seosta, jossa oli 11,7 g (0,048 moolia) 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia, 11,7 ml (11,5 g, 0,15 moolia) pyridiiniä ja 14,0 g (0,073 moolia) p-tolueenisulfonyylikloridia 70 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia,
 25 kuumennettiin höyrykylvyn päällä typpiatmosfäärissä neljä tuntia. Seos jäähdytettiin ja lisättiin 500 g:an jää/vettä, ja raaka nitriilituote suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteytys etanolista tuotti 9,5 g (88%:n saanto) analyyttisesti puhdasta nitriiliä, sp. 144-146°C.

30 Esimerkki 22:

3-metoksi-4-metyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli

Seosta, jossa oli 11,3 g (0,050 moolia) 3-metoksi-4-metyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia, 10,0 g (0,15
 35 moolia) natriumatsidia ja 8,5 g (0,16 moolia) ammoniumklo-

77246

ridia 225 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin höyrykylvyn päällä typpi-atmosfäärissä 90 tuntia. Seos jäähdytettiin, lisättiin 1500 g:an jää/vettä ja pidettiin 0 - 5°C:ssa tekemällä samanaikaisesti happameksi 6N-kloorivetyhapolla (typpivetyhappo kehittyi). Raaka tetratsolituote suodatetaan ja pestään vedellä. Uudelleenkiteytys 2-metoksietanolili/vedestä tuotti 7,5 g (56%:n saanto) tuotetta. Useat ylimääräiset uudelleenkiteytykset asetoni/vedestä tuottivat analyyttisesti puhtaan näytteen, joka sisälsi 0,25 moolia hydrauksen vettä, sp. 173°C (haj.).

Esimerkki 23:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Valmistettiin esimerkissä 20 esitetyllä tavalla 19,5 g:sta (0,056 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihapometyyliesteriä.

Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys vesipitoisesta etanolista tuotti 13,4 g (72%:n saanto) amidia, sp. 210-212°C. Yllä esitetyllä tavalla esitetty ylimääräinen uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 210-211°C.

Esimerkki 24:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriili

Valmistettiin esimerkissä 21 esitetyllä tavalla 12,5 g:sta (0,037 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia. Raa'an tuotteen uudelleenkiteytys etanolista tuotti 8,6 g (73%:n saanto) nitriiliä, sp. 137-139°C. Yllä esitetyllä tavalla suoritettu toinen uudelleenkiteytys tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, jonka sp. oli identtinen.

Esimerkki 25:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli

Valmistettiin esimerkissä 22 esitetyllä tavalla 7,2 g:sta (0,023 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)

77246

indoli-2-karbonitriiliä, mutta kuumennusaika vähennettiin 19 tuntiin. Raaka tetratsolituote kiteytettiin vedellä suoritettun pesun jälkeen uudelleen 2-metoksietanoli/vedestä ja sitten asetoni/vedestä, jolloin saatiin 3,3 g (40%:n saanto) tuotetta, sp. 189-191°C. Toinen uudelleenkiteytys asetoni/vedestä tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, joka sisälsi 0,5 moolia hydrauksen vettä, sp. 191-192°C.

Esimerkki 26:

1,2-dihydro-6-metoksi-1-fenyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-oni

10 Seosta, jossa oli 15,0 g (0,062 moolia) 5-metoksi-2-(fenyyliamino)-bentsoehappoa ja 75 ml 37%:sta vesipitoista formaldehydiliuosta 75 ml:ssa etanolia, kuumennettiin höyrykylvyn päällä 75 minuuttia. Seos jäähdytettiin ja lisättiin 400 g:an jää/vettä. Raaka oksatsiinituote suodatettiin, se-

15 koitettiin 75 ml:an 5%:sta vesipitoista natriumbikarbonaattia ja suodatettiin uudestaan, jolloin saatiin 13,0 g (83 %:n saanto) tuotetta, sp. 99,5-101°C. Heksaanista uudelleen kiteytetty näyte oli analyyttisesti puhdas, sp. 100-102°C.

Esimerkki 27:

20 2-((syanometyyli)fenyyliamino)-5-metoksi-bentsoehappo

Liuokseen, jossa oli 268 g (4,1 moolia) kaliumsyanidia 1,6 l:ssa vettä, lisättiin 1021 g (4,0 moolia) 1,2-dihydro-6-metoksi-1-fenyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila oli 35-40°C. Tu-

25 loksena saatua liuosta sekoitettiin ja se pidettiin 35-40°C:ssa kaksi tuntia, ja sitten se lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 8,0 l jäävettä ja 800 ml etikkahappoa. Tu-

loksena saatu suspendoitu kiintoaine suodatettiin ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 1084 g (96%:n saanto) raakaa

30 nitriiliä, sp. 122-130°C. Tätä materiaalia käytettiin edelleen synteesiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 28:

2-((karboksimeetyli)fenyyliamino)-5-metoksi-bentsoehappo

Liuokseen, jossa oli 3,4 l 25%:sta vesipitoista natriumhydroksidia, jota sekoitettiin palautusjäähdytyksessä,

35

lisättiin 1936 g (6,86 moolia) 2-((syanometyyli)fenyylimino)-5-metoksibentsoehappoa annoksittain tunnin kuluessa.

Lisättiin 1,0 l vettä, minkä jälkeen saatua liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttään vielä tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin, lisättiin 18 kg:n jää/vettä, ja käsiteltiin etikahapolla, kunnes pH-arvo oli 7. Seos suodatettiin ja suodos jäähdytettiin jäässä ja tehtiin vahvasti happameksi konsentroidulla kloorivetyhapolla. Tuloksena saatu kiintoaine suodatettiin ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 1612 g (78%:n saanto) raakaa dihapputuotetta, sp. 158-161°C. Tämä materiaali muunnettiin diesteriksi ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 29:

5-metoksi-2-((2-metoksi-2-oksoetyyli)-fenyylimino)-bentsoehappometyyliesteri

15 Seos, jossa oli 113 g (0,40 moolia) 2-((karboksimeetyli)-fenyylimino)-5-metoksi-bentsoehappoa 800 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, käsiteltiin 128 g:lla (0,80 moolia) 25%:sta vesipitoista natriumhydroksidia. Sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 20 156 g (1,10 moolia) jodimetaania. Seosta sekoitettiin ilman ulkopuolista kuumennusta kolme tuntia, sitten se lämmitettiin 50-55°C:n lämpötilaan 30 minuuttia. Reaktioseos lisättiin 1 kg:n jää/vettä ja tuote uutettiin pesemällä useita kertoja dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset 25 kerrokset vastapestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä. Orgaanisen kerroksen haihdutus jätti jäljelle raa'an diesterin öljynä, 106 g (80%:n saanto), jota käytettiin lisäsynteisiin. Metanolista kiteytetyn öljyn 30 näyte tuotti lopullisen tuotteen kiintoaineena ja se oli analyyttisesti puhdas, sp. 85-87°C.

Esimerkki 30:

3-hydroksi-5-metoksi-1-fenyyl-1H-indoli-2-karboksyylihappo-metyyliesteri

35 Seosta, jossa oli 1,7 kg (5,2 moolia) 5-metoksi-2-

77246

((2-metoksi-2-oksoetyyli)fenyyliamino)-bentsoehappometyyliesteriä ja 303 g (5,6 moolia) natriummetoksidia 10,0 l:ssa vedetöntä metanolia, sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 90 minuuttia. Seos jäähdytettiin 20°C:n lämpötilaan, suodatettiin ja käsiteltiin 336 g:lla (320 ml, 5,6 moolia) jääetikkaa. Seos jäähdytettiin jäässä ja saostunut raaka tuote suodatettiin ja pestiin kylmällä metanolilla ja sen jälkeen heksaanilla. Saatiin 1267 g (82%:n saanto) indolituo-

10 Esimerkki 31:

3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Valmistettiin esimerkissä 20 esitetyllä tavalla 23,3 g:sta (0,073 moolia) 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappometyyliesteriä. Raan tuotteen uudelleenkiteyttäminen etanolista tuotti 13,7 g (61%:n saanto) analyttisesti puhdasta amidia, joka sisälsi 0,20 moolia hydrauksen vettä, sp. 207-208°C.

Esimerkki 32:

3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriili

20 Valmistettiin esimerkissä 21 esitetyllä tavalla 13,4 g:sta (0,044 moolia) 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia. Raan tuotteen uudelleenkiteytys etanoli/N,N-dimetyyliformamidista tuotti 10,3 g (82%:n saanto) analyttisesti puhdasta nitriiliä, sp. 182-184°C.

25 Esimerkki 33:

3-metoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli

30 Valmistettiin esimerkissä 25 esitetyllä tavalla 8,9 g:sta (0,031 moolia) 3-metoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriiliä. Raaka tuote kiteytettiin uudelleen dikloorimetaani/metanoli/heksaanista, jolloin saatiin 3,0 g (29%:n saanto) analyttisesti puhdasta tetratsolia, sp. 212°C (haj.).

Esimerkki 34:

35 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyylihappo

Suspensio, jossa oli 12,0 g (0,036 moolia) 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyliihappometyyli-esteriä 100 ml:ssa metanolia käsiteltiin 60 ml:lla 1,0 N vesipitoista natriumhydroksidia. Sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia, minkä jälkeen jäähtynyt reaktioseos lisättiin 1,2 kg:n jää/vettä ja seos tehtiin happameksi etikahapolla. Raaka tuote suodatettiin, sekoitettiin 600 ml:an vettä ja suodatettiin uudestaan. Uudelleenkiteytys etanolista tuotti 5,1 g analyyttisesti puhdasta happoa, joka sisälsi 0,35 moolia hydrauksen vettä, sp. 146-147°C. Lisää 1,8 g tuotetta saatiin uudelleenkiteytyksen suodoksesta, jolloin koko saanto oli 6,9 g (59%:n saanto).

Esimerkki 35:

3-etoksi-4-fenyyli-N(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Valmistettiin esimerkissä 5 esitetyllä tavalla 4,7 g:sta (0,015 moolia) 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyliihappoa. Raaka tuotteen uudelleenkiteytys N,N-dimetyyliformamidista tuotti 3,4 g (50%:n saanto) analyyttisesti puhdasta tetratsoliamidia kompleksina, joka sisälsi 1,0 moolia N,N-dimetyyliformamidia, sp. 244-247°C.

Esimerkki 36:

3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi

Valmistettiin esimerkissä 20 esitetyllä tavalla 8,5 g:sta (0,025 moolia) 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksyliihappometyyli-esteriä. Raakaa amidituotetta saatiin 7,5 g (92%:n saanto) sen jälkeen, kun se oli pesty vedellä ja kuivattu. Tämä materiaali muunnettiin nitriiliksi ilman lisäpuhdistusta. Osa raaka-ainasta amidista, joka kiteytettiin uudelleen etanolista, tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 187-188°C.

Esimerkki 37:

3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriili

Valmistettiin esimerkissä 21 esitetyllä tavalla 6,5 g:sta (0,020 moolia) 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indo-

li-2-karboksamidia. Raaka tuote (5,5 g, 90%:n saanto) muunnettiin pesun ja kuivatuksen jälkeen vastaavaksi tetratsoliiksi ilman lisäpuhdistusta. Osa raa'asta nitriilistä, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, tuotti analyyttisesti puhtaan näytteen, sp. 121-122°C.

Esimerkki 38:

3-etoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli

Valmistettiin esimerkissä 22 esitetyllä tavalla 5,3 g:sta (0,018 moolia) 3-etoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karbonitriiliä. Raaka tuote kromatografoitiin silikageelin avulla reagoimattoman nitriilin poistamiseksi. Etanolista uudelleenkiteytetty näyte oli analyyttisesti puhdas, sp. 189-192°C.

Esimerkki 39:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksylihappo, tris(hydroksimetyyli)aminometaanisuo

Suspensio, jossa oli 0,67 g (0,0020 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksylihappoa 100 ml:ssa lämmintä metanolia käsiteltiin lämpimällä liuoksella, jossa oli 0,25 g (0,0021 moolia) tris-(hydroksimetyyli)-aminometaania 30 ml:ssa metanolia. Seos digeroitiin höyrykylvyn päälle lähes yhteen faasiin, sitten se suodatettiin kuumana. Jäähdytynyt suodos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 0,50 g (53%:n saanto) hygroskooppista "TRIS"-suolaa, sp. 151-153°C.

Esimerkki 40:

3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi, natriumsuo

Suspensio, jossa oli 11,0 g (0,027 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia 300 ml:ssa lämmintä metanolia, käsiteltiin lämpimällä liuoksella, jossa oli 28,0 ml (0,028 moolia) 1,0 N vesipitoista natriumhydroksidia. Seos digeroitiin höyrykylvyn päällä ja sitten se suodatettiin kuumana.

Jäähdytettäessä saatiin sakka, joka suodatettiin ja pestiin useita kertoja kylmällä asetonilla. Saatiin 5,2 g (45%:n saanto) karboksamidotetratsolinatriumsuolaa, sp. 268°C (haj.).

Esimerkki 41:

- 5 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo
(3,2-b)indoli-2-karboksamidi L-(+)-arginiinisuo

Valmistettiin esimerkissä 40 esitetyllä tavalla 11,0 g:sta (0,027 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia 500 ml:ssa metanolia ja liuoksessa, jossa oli 5,1 g (0,029 moolia) L-(+)-arginiinia 15 ml:ssa lämmintä vettä. Saatiin 6,8 g (42%:n saanto) hygroskooppista arginiinisuo

10 laa, sp. 170°C (haj.).

Esimerkki 42:

- 15 3-etoksi-7-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi, L-(+)-arginiinisuo

Valmistettiin esimerkissä 39 esitetyllä tavalla 3,0 g:sta (0,0072 moolia) 3-etoksi-7-metoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia 350 ml:ssa metanolia ja liuoksessa, jossa oli 1,4 g (0,0080 moolia) L-(+)-arginiinia 3,0 ml:ssa vettä. Jäännöksen näytteen uudelleenkiteytys metanoli/asetonista tuotti hygroskooppisen arginiinisuo

20 lan, sp. 155°C (haj.).

Esimerkki 43:

- 25 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidi, piperidiinisuo

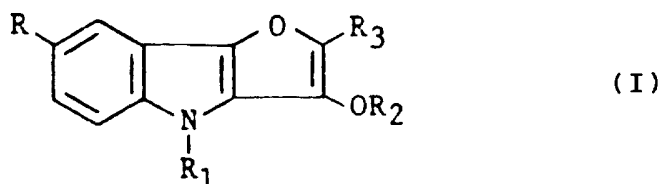
Valmistettiin esimerkissä 39 esitetyllä tavalla 2,54 g:sta (0,0063 moolia) 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo(3,2-b)indoli-2-karboksamidia 200 ml:ssa metanolia ja 3,0 ml:ssa (2,58 g, 0,030 moolia) lisättyä piperidiiniä. Jäännöksen uudelleenkiteytys metanoli/asetonista tuotti 1,75 g (55%:n saanto) hygroskooppista pi

30 peridiinisuo

laa, sp. 161-164°C.

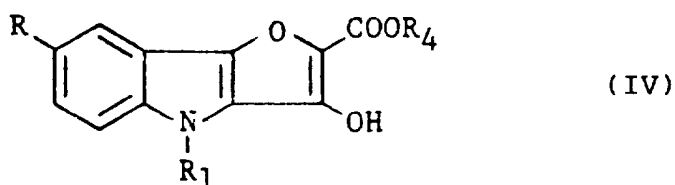
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisten, antiallergisten 4H-furo[3,2-b]indolien valmistamiseksi

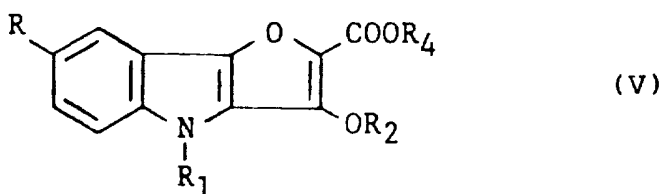


jossa kaavassa R on vety tai metoksi, R₁ on metyyli tai fe-
nyyli, R₂ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja R₃ on kar-
boksyyli, tetratsolyyli tai karboksamidotetratsolyyli, tai
näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen
valmistamiseksi, edellyttäen, että kun R = H ja R₁ = R₂ =
CH₃, R₃ ei ole COOH, t u n n e t t u siitä, että

a) alkyloidaan kaavan IV



mukainen yhdiste kaavan V



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joissa kaavoissa substi-
tuenteilla R, R₁ ja R₂ on yllä määritelty merkitys ja R₄ voi
olla mikä tahansa sopiva alkyyliryhmä,

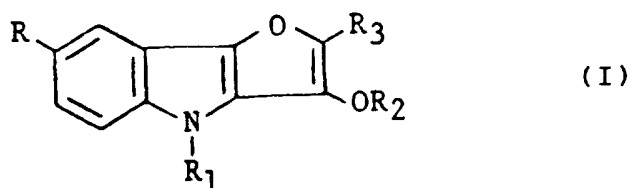
- b) haluttaessa hydrolysoidaan yhdisteen V esterifunktio vastaavan karboksyylihapon valmistamiseksi,
 c) haluttaessa muunnetaan karboksyylihapo tai esteri vastaavaksi 1H-tetratsol-5-yyli-yhdisteeksi tai N-(1H-tetratsol-5-yyli)-karboksamidiksi ja
 d) vaihtoehtoisesti muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-N-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli-2-karboksamidi tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 3,7-dimetoksi-4-fenyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-furo[3,2-b]indoli tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav:

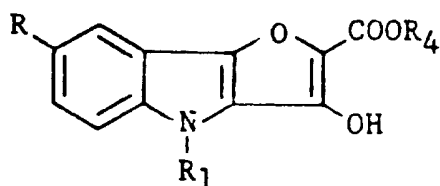
1. Förfarande för framställning av antiallergiska 4H-furo[3,2-b]indoler med formeln I



i vilken formel R är väte eller metoxi, R_1 är metyl eller fenyl, R_2 är alkyl med 1-4 kolatomer och R_3 är karboxyl, tetrazolyl eller karboxamidotetrazolyl, eller farmaceutiskt godtagbara salter därav, förutsatt, att när $R = H$ och $R_1 = R_2 = CH_3$, R_3 inte är $COOH$, k ä n n e t e c k n a t därav, att

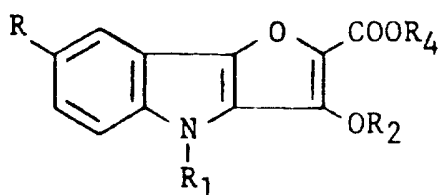
a) en förening med formeln IV

77246



(IV)

alkyleras för framställning av en förening med formeln V



(V)

i vilka formler substituenterna R, R₁ och R₂ betecknar det-
samma som ovan och R₄ kan vara vilken som helst lämplig al-
kylgrupp,

b) om så önskas, esterfunktionen av föreningen V hydrolyse-
ras för framställning av den motsvarande karboxylsyran,

c) om så önskas, karboxylsyran eller estern omvandlas till
den motsvarande 1H-tetrazol-5-yl-föreningen eller N-(1H-
tetrazol-5-yl)-karboxamiden och

d) alternativt överförs en förening med formeln I i ett far-
maceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 3,7-dimetoxi-4-fenyl-N-
(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol-2-karboxamid eller
ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 3,7-dimetoxi-4-fenyl-2-
(1H-tetrazol-5-yl)-4H-furo[3,2-b]indol eller ett farmaceu-
tiskt godtagbart salt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 028 383 (C 07 D 491/04),
4 288 596 (C 07 D 491/048).