

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

184 727
B

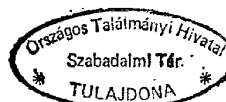
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO 3

A bejelentés napja: (22) 1980. III. 4. (21) 498/80

A bejelentés elsőbbsége: (33) CB
(32) 1979. III. 7.
(31) 79,08123

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

Megjelent: (45) 1989. 02. 06.



C 07 D 403/06
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14
C 07 D 403/14

Feltaláló(k): (72)

Cross Peter Edward, vegyész, Canterbury, Dickinson Roger
Peter, vegyész, River Dover, Kent, GB

Szabadalmas: (73)

Pfizer Corporation, Colon, PA

(54)

Eljárás 3-(1-imidazolil-alkil)-indolszármazékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya az új I általános képletű 3-(1-imidazolil-alkil)-indolok, ahol

R¹ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R² hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, nem szubsztituált vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R³ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluormetilcsoport, di-(1- szénatomos)-alkil -amino-csoport, fluoratom, klóratom vagy brómatom,

X egy -(CH₂)_n- általános képletű, VII, VIII vagy IX képletű csoport, n értéke 1, 2 vagy 3,

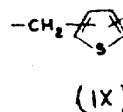
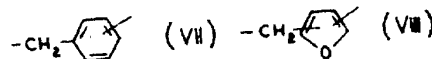
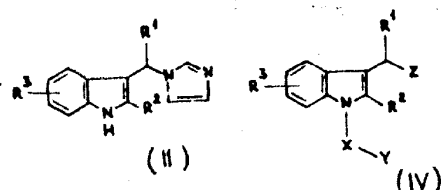
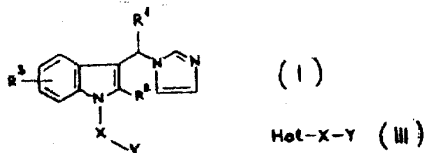
Y -CO₂H, -CONHR⁵, -CON(1-4 szénatomos alkil)₂-CN vagy 5-tetrazolil-csoport, R⁵ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tiazolil-csoport, piridilcsoport vagy pirimidilcsoport, azzal a feltétellel, ha X -(CH₂)_n- vagy VII képletű csoport,

akkor Y -CONHR⁵ csoport, ahol R⁵ tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport, továbbá ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy

(i) egy II általános képletű vegyületet bázis jelenlétében akrilnitrillel vagy erős bázissal reagáltatunk, majd a kapott aniont egy III általános képletű alkilcsoporttal reagáltatjuk, vagy

(ii) egy IV általános képletű vegyületet imidazollal reagáltatunk, majd adott esetben a kapott vegyületet valamely bázissal hidrolizáljuk, és kívánt esetben az előállított I képletű vegyületet ismert kémiai transzformációs reakciókkal más I képletű vegyületté átalakítjuk.

A találmány szerinti indol-származékok szelektive gátolják a tromboxán-szintetáz enzim működését anélkül, hogy jelentősen gátolnák a prosztaciklin-szintetáz vagy a ciklo-oxigenáz enzimeket.



A találmány tárgya eljárás új indol-származékok, részletesebben bizonyos 3-(1-imidazolil-alkil)-indolok előállítására.

A találmány szerinti vegyületek szelektíven gátolják a tromboxán-szintetáz enzim aktivitását anélkül, hogy jelentős mértékben gátolják a prosztaciklin-szintetáz és a ciklo-oxigenáz enzimeket. A találmány szerinti vegyületek ily módon például a trombózis, szívbetegségek, szélhűdés, átmeneti keringési zavarok, migrén és a cukorbetegség okozta vaszkuláris komplikációk kezelésére használhatjuk.

A találmány tárgya eljárás I általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására, ahol az I általános képletben

R^1 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, nem szubsztituált vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R^3 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluorometilcsoport, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, fluoratom, klóratom vagy brómatom,

X egy $(CH_2)_n$ - általános képletű, VII, VIII vagy IX képletű csoport, n értéke 1, 2 vagy 3,

Y $-CO_2H$, $-CONHR^4$, $-CON(1-4$ szénatomos alkil) $_2$, $-CN$ vagy 5-tetrazolil-csoport, R^5 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tiazolilcsoport, piridilcsoport vagy pirimidilcsoport, azzal a feltétellel, ha X $(CH_2)_n$ - vagy VII képletű csoport, akkor Y $-CONHR^5$ csoport, ahol R^5 tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatására emberben és állatban a tromboxán-szintetáz enzim gátlása úgy következik be, hogy a prosztaciklin-szintetáz és a ciklo-oxigenáz enzimek hatása gyakorlatilag változatlan marad. A tromboxán-szintetáz enzim gátlására úgy járunk el, hogy a kezelendő élőlénynek az I általános képletű vegyületet, vagy ennek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóját vagy a fenti vegyületet vagy sóit gyógyszerészeti szempontból elfogadható hígítósanyaggal vagy vivőanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerészeti készítményt adagolunk hatásos mennyiségben.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit tartalmazó készítménnyel tehát embert és állatot kezelünk a tromboxán-szintetáz enzim működésének anélküli gátlására, hogy a prosztaciklin-szintetáz vagy a ciklo-oxigenáz enzim működése lényegesen gátlódna.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sók azok a sók, amelyek gyógyszerészeti szempontból elfogadható anionokat tartalmazó savakból jönnek létre. Ilyen savak például a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav vagy foszforsav, ecetsav, almasav, fumsav, tejsav, borkősav, citromsav, glükonsav, borostyánkősav vagy a p-toluol-szulfonátok.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben R^1 hidrogénatom, R^3 hidrogénatom vagy brómatom, R^2 hidrogénatom, izopropilcsoport vagy ciklopropilcsoport,

de különösen azok, ahol R^1 , R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom. Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben X $(CH_2)_n$ -csoport, különösen metilén-csoport vagy etilén-csoport.

Előnyös tulajdonságúak azok a vegyületek, amelyekben X benzilcsoport, előnyösen 4-szubsztituált benzilcsoport.

A találmány szerinti eljárással például az alábbi előnyös vegyületeket állítjuk elő:

5-brom-1-karboxi-etil-3-(1-imidazolil-metil)-indol, 1-karboxi-etil-3-(1-imidazolil-metil)-indol, 1-karboxi-etil-2-ciklopropil-3-(1-imidazolil-metil)-indol, 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol, 1-karboxi-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indol, 1-karbamoil-etil-3-(1-imidazolil-metil)-indol és 1-(4-karbamoil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol.

A találmány szerinti vegyületeket különböző módon állíthatjuk elő:

I. A találmány szerinti eljárás egy előnyös kivitelezési változata szerint azokat az I általános képletű vegyületeket, ahol R^1 , R^2 , R^3 , X és Y az előzőekben megadott jelentésűek, II általános képletű vegyületekből állítjuk elő oly módon, hogy a vegyületekből erős bázissal aniont képzünk, majd egy III általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, mely képletben Hal jelentése brómatom, X_1 az előzőekben megadott jelentésű és Y egy $-CO_2R^4$ általános képletű csoport, ahol R^4 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-CONHR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy cianocsoport. A továbbiakban adott esetben ismert kémiai transzformációs reakciókkal előállítjuk azokat az I általános képletű vegyületeket, ahol Y a III általános képlet ismeretében megadottaktól különböző és az előzőekben megadott jelentésű.

A II általános képletű vegyületekből anion előállítására bázisként előnyösen nátrium-amidot vagy alkálifém-hidridet használunk, előnyösen nátrium-hidridet. Alkilezőszerként előnyösen olyan III általános képletű vegyületet használunk, ahol Hal brómatom. Előnyös alkilezőszerként a bróm-alkánsavak észterit használjuk, például az etil-bróm-acetátot, α -halogén-toluol-származékokat, például az α -bróm-tolunitril-t vagy az α -bróm-toluolsav etilésztert, továbbá halogén-alkanoil-anilin származékokat, például 3-klór-propion-anilidet.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint például úgy járunk el, hogy a II általános képletű vegyületet előnyös oldószerben, például vízmentes dimetil-formamidban oldjuk, majd óvatosan nátrium-hidridet adunk az oldathoz. Miután az anionképződés teljesen végbement, hozzáadjuk a reakcióelegyhez az alkilezőszert, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután vízhez öntjük, majd megfelelő oldószerrel, például etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentesítjük, végül az előállítani kívánt termék izolálására desztilláljuk. A kapott terméket újrakristályosítással vagy kromatográfiával adott esetben tovább tisztítjuk.

A II általános képletű kiindulási vegyületek előállítását az 1979. szeptember 5-én közölt 0003901 számú európai szabadalmi leírásban találjuk meg.

2. Azoknak az I általános képletű vegyületeknek az előállítására, ahol X $(CH_2)_2$ -csoport és Y ciano-

csoport, a találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint úgy járunk el, hogy egy II általános képletű vegyületet bázis jelenlétében akril-nitrillel reagáltatunk. A reakciót általában úgy végezzük el, hogy előnyös oldószerben, például dioxánban oldjuk a II általános képletű vegyületet és az akril-nitrilt. Ezután erős szerves bázis, például benzil-trimetil-ammonium-hidroxidot adunk az elegyhez, majd a kapott oldatot például 50–60 °C hőmérsékleten tartjuk egy órán át vagy hasonló ideig. A terméket elkülönítjük és tovább tisztítjuk adott esetben, ahogy azt az előzőekben megadtuk.

3. Azoknak az I általános képletű vegyületeknek az előállítására, ahol R^1 és R^2 , továbbá R^3 és X az előzőekben megadott jelentésű, továbbá ahol Y CONHR⁵ általános képletű csoport, -CON(1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport)₂, vagy cianocsoport, R⁵ 1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport, úgy járunk el, hogy egy IV általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 és R^3 , továbbá X és Y az előzőekben megadott jelentésű és Z könnyen hasadó csoport, imidazollal reagáltatunk. Előnyös könnyen hasadó Z csoportként például -N⁺(1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport)₃, klór- vagy brómatom, -OSO₂ 1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport), -fenilcsoport, -tolilcsoport vagy -p-metoxi-fenilcsoport) általános képletű csoport. A Z előnyösen -N⁺(metil)₃ csoport.

Például úgy járunk el, hogy egy IV általános képletű vegyületet és imidazol előnyös oldószerben, például etanolban visszacsépegő hűtő alatt 6 órán át forralunk. Ezután desztillációval eltávolítjuk az oldószert és adott esetben, például kromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítjuk a terméket.

A IV általános képletű kiindulási vegyületeket olyan Y általános képletű vegyületből állítjuk elő, ahol R^2 és R^3 az előzőekben megadott jelentésű. Az első lépésben az 1. eljárásban megadottak szerint bevezetjük a -X-Y csoportot. Más módszerrel is rákapcsolhatjuk a vegyületre az -X-Y szubsztituenst, például akkor, ha az -(CH₂)₃CO₂R⁴ általános képletű csoport, amikor 200 °C hőmérsékleten γ -butirolaktonnal reagáltatunk (lásd Annalen, 596, 158, 1955), majd, abban az esetben, ha R^4 1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, észterezünk.

A 3-helyzetű imidazolil-alkil-szubsztituenst ezután kapcsoljuk a molekulára a 0003901 számú európai szabadalmi leírásunk szerint eljárva. A reakciót például Mannith-reakcióval végezzük egy R¹CHO általános képletű aldehiddel di-rövidszénláncú-alkil-amin, például dimetil-amin jelenlétében, majd például metil-jodiddal kvaternizálunk, amiután olyan IV általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Z -N⁺(CH₂)₃.

Az V általános képletű vegyületek ismert vegyületek, vagy analóg módszerekkel állíthatók elő.

4. Bizonyos Y csoportokat természetesen megkaphatunk kémiai transzformációval is, ezek a lehetőségek a szakemberek előtt ismertek. Így például ezeket az I általános képletű vegyületeket, ahol Y karboxilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő észtereket, ahol Y-CO₂R⁴ általános képletű csoport, ahol R⁴ rövidszénláncú alkilcsoport, hidrolizáljuk. A savat különböző származékokká alakíthatjuk, például savkloridra vagy imidazolidda, majd ezt követően ammóniával reagáltatva a terméket megkapjuk az amidokat, ahol Y karbamoilcsoport. Ha az 1–4 szénatomos rö-

vidszénláncú alkil-amin hasonlóképpen savkloriddal vagy imidazoliddal reagáltatjuk, úgy megkapjuk azokat az I általános képletű vegyületeket, ahol Y-CONHR⁵, ahol R⁵ 1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, továbbá ha a reakciót di-rövidszénláncú alkil-amminnal végezzük, úgy olyan vegyületeket kapunk, ahol Y-CON(1–4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport)₂, továbbá például anilinnel vagy heterociklusos aminnal való reakciót követően azokat az I általános képletű vegyületeket kapjuk meg, ahol Y-CONHR⁵, ahol R⁵ fenilcsoport vagy egy heterociklusos csoport.

Azokat az amidokat, ahol Y karbamoilcsoport, oly módon állítjuk elő, hogy azokat az I általános képletű vegyületeket, ahol Y cianocsoport, hidrolizáljuk. A hidrolizist például hideg tömény hidrogén-kloriddal végezzük, abban az esetben, ha alkil-nitrileket használunk ahol X-(CH₂)_n- általános képletű csoport, vagy alkalikus hidrogén-peroxidral, ha aril-nitrileket használunk, ahol X egy VII képletű csoport.

A nitril erőteljesebb alkalikus hidrolizisekor a megfelelő savakat kapjuk meg, amikor Y karboxilcsoport. Az 5-tetrazolil-gyűrűt a nitril és az azid, például nátrium-azid, reakciójával építjük fel.

Azokat a vegyületeket, ahol Y tetrazolilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy a ciano-származékot nátrium-aziddal vagy ammónium-kloriddal reagáltatjuk.

Az összes előzőekben ismertetett reakció ismert és a módszerek és reakciókörülmények más lehetőségekkel és variációkkal együtt a szakember számára jól ismert. A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savadeciósi sóit ismert módszerekkel, például oly módon állítjuk elő, hogy a szabad bázist megfelelő oldószerben, például etanolban egy ekvivalens mennyiségű megfelelő savval reagáltatjuk. A savat például éterben adagoljuk. A kapott só általában kicsapjuk az oldatból, vagy az oldószer desztillációval való eltávolítását követően izoláljuk.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti vegyületek aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, úgy a találmány optalmi köréhez tartoznak a racém keverékek, továbbá az elkülönített D- és L-optikailag aktív izomer alakok. Ezeket az alakokat ismert módszerekkel kell előállítanunk, például frakcionált kristályosítással, ami megfelelő optikailag aktív savval történik, például borkósavval.

A találmány szerint I általános képletű vegyületek szelektíve gátolják a tromboxán-szintetáz enzim működését, anélkül, hogy jelentősen befolyásolnák a prosztaciklin-szintetáz és a ciklo-oxigenáz enzimek működését. Így a vegyületeket előnyösen használhatjuk fel különböző olyan klinikai elváltozások kezelésére, amelyeket a prosztaciklin és a tromboxán A₂ arányának változása jellemez. Az alábbiakban megadott okok miatt a fenti feltételek között trombozisz szívbetegség, szélütés, átmeneti vérkeringési zavar, migrén és diabéteszes eredetű vaszkuláris komplikációk jöhetnek létre.

A kutató munka bizonyította, hogy a szövetekben az arachidonsav metabolizmus legjelentősebb terméke két instabil vegyület, a tromboxán A₂ (TxA₂) vagy a prosztaciklon (PGI₂). (Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 72, 2944, 1975, Nature, 263, 663, 1976, Prostaglandins, 12, 897, 1976). A prosztaciklonok, a PGE₂, PGF₂ és a PGD₂ ennek a bioszintetikus útnak minör mellétermékei. A tromboxán A₂ és a prosztaciklin

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

felfedezése jelentősen fokozta a vaszkuláris homeostasis megértését, a prosztaciklin például erőteljes értágító és gátolja a vérlemezkék aggregációját, az utóbbi szempontból ez a vegyület a legerőteljesebben ható eddig felfedezett endogén vegyület. A prosztaciklin-szintetáz enzim a vaszkulatura endoteliális rétegben helyezkedik el, a véredények falával kontaktusba kerülő vérlemezkék által felszabadított endoperoxidok jelentik a szubsztrátját. A prosztaciklin szintézisét követően jelentős szerepet játszik a véredények falára tapadt vérlemezőmeg kialakulásának gátlásában. (Prostaglandins, 12, 685, 1976, Science, 17, 1976, Nature, 273, 765, 1978).

A tromboxán A_2 -t a például a vérlemezkékben elhelyezkedő tromboxán-szintetáz enzim szintetizálja. A tromboxán A_2 erőteljes véredényösszehúzó hatással és pro-aggregációs hatással rendelkezik. Hatása éppen ellenkezője a prosztaciklin hatásának. Abban az esetben, ha bármely okból a prosztaciklin képződés megszűnik, úgy a vérlemezkék által termelt endoperoxidok érintkezésbe kerülnek a véredények falával és tromboxánná alakulnak, prosztaciklin azonban nem keletkezik (Lancet, 18, 1977, Prostaglandins, 13, 3, 1978). Ha a prosztaciklin és a tromboxán aránya az utóbbi javára megváltozik, úgy bekövetkezik a vérlemezkék aggregációja, a vasospasmiá (Lancet, 479, 1977, Science, 1135, 1976, Amer. J. Cardiology, 41, 787, 1978) aminek következménye az aterosclerosisra való érzékenység növekedése (Lancet /1/, 1216, 1977). Ismeretes, hogy a kísérleti aterosclerosis esetén a prosztaciklin keletkezése csökkent és a tromboxán A_2 termelése nő (Prostaglandins, 14, 1025 és 1035, 1977). Így a tromboxán A_2 szerepet játszik anginás és miokardiális infarktusként létrejöttében, szívelhalásban és szélütésben (Thromb. Haemostasis, 38, 132, 1977). Nyulakkal végzett kísérletek eredményei szerint ilyen körülmények között az ECG jellemzően változik, ha frissen előállított tromboxán A_2 -t injekciótunk közvetlenül az állati szívbe (Biochem. aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, Kharasch és Fried, Academic Press, 189. oldal, 1977). Ez a módszer a koronáriás megbetegedésben szenvedő páciensek szívattakjainak tanulmányozására páratlan állati modellt reprezentál és arra használták fel, hogy kimutassák, miszerint a tromboxán A_2 hatását feltételezhetően antagonizáló vegyületek megvédik a nyulakat a tromboxán A_2 injekció ellenkező következményeitől.

A migrénes fejfájás a másik olyan terület, ahol a PGI_2 és a TxA_2 mennyiségének aránya valószínűleg jelentős szerepet játszik. A migrénes fejfájás során változik az intra- és az extracerebrális véráram, a fejfájás előtti időben csökken a cerebrális vérellátás, majd a fejfájás idején dilatáció következik be a vaszkuláris területekben.

A fejfájás kifejlődése előtt az 5-hidroxi-triptamin vérszintje emelkedik, ez azt jelzi, hogy a vérlemezkékben lévő raktárakból in vivo aggregáció során felszabadul az amin. Ismeretes, hogy a gyakori migrénre panaszokó betegek vérlemezkéi hajlamosabban az aggregációra mint az egészséges embereké (J. Clin. Pathol, 24, 250, 1971, J. Headache, 17, 101, 1977). Mostanában olvashattuk, hogy a vérlemezkék funkciójában bekövetkező rendellenességek nemcsak nagy szerepet játszanak a migrénes fejfájás patogenezisében, de ez az elsődleges oka (Lancet, /1/, 501, 1978)

Igy egy olyan gyógyszer, amely szelektíve módosítja a vérlemezkék funkcióját, mégpedig olyan irányban, hogy gátolja a tromboxán A_2 keletkezését, valószínűleg előnyösen használható a migrénes fejfájás gyógyításában.

A vérlemezkék viselkedésében eltéréseket mutattak ki olyan betegekben, amelyek cukorbetegségben szenvednek (Metabolism, 28, 394, 1979, Lancet, /1/, 235, 1978). A diabétikus betegek ismert módon különösen érzékenyek a mikrovaszkuláris komplikációkra, az atherosclerosisra és trombózisra. Ennek oka a vérlemezkék hiper-reaktivitása. A diabétikus beteg vérlemezkéi nagyobb mennyiségű TxB_2 -t és malondialdehidet termelnek (Symposium Diabetes and Thrombosis-Inklications for Therapy, Leed, Anglia, 1979, április). Kimutatták ezen felül, hogy a kísérletes diabétesen szenvedő patkányok vaszkuláris prosztaciklin termelése csökken és a TxA_2 -szintézis a vérlemezkékben fokozott (IV. International Prostaglandin Conference, Washington, D. C. 1979 május). Így a diabétikus betegek mikrovaszkuláris komplikációit a prosztaciklin és a TxA_2 arányának változásával magyarázhatjuk. A TxA_2 -szintetáz enzim inhibitora ilyen módon klinikailag használható vegyület lenne a vaszkuláris komplikációk gátlása terén.

Az aspirin és a legtöbb nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer gátolja a ciklo-oxigenáz enzimet. Ennek hatása az, hogy leáll a PGG_2/H_2 endoperoxidok termelése és ilyen módon csökken a prosztaciklin és a tromboxán A_2 szintje. Az aspirint és az aspirin-ronkon gyógyszereket a szélütés és a szívattak gátlására használják a klinikumban (New England és J. Med., 299, 53, 1978, B. M. J., 1188, 1978, Stroke, 8, 301, 1977).

Bár bizonyos biztató eredményeket kaptak a fenti gyógyszerekkel, egy olyan vegyület jelentősége, amely specifikusan gátolja a tromboxán A_2 keletkezését, ugyanakkor a prosztaciklin bioszintézisét nem befolyásolja, a fenti klinikai körülmények között igen nagy volna (Lancet /2/ 780, 1978).

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek hatását a tromboxán-szintetáz enzimre, a prosztaciklin-szintetázra és a ciklo-oxigenáz enzimekre az alábbi in vitro enzimmérésekkel határozzuk meg:

1. A ciklo-oxigenáz mérése

Kos szemínáris mikroszómákat (Biochemistry, 10, 2372, 1971) arachidonsavval inkubálunk ($100 \mu M$) egy percen át $22^\circ C$ hőmérsékleten, amikor PGH_2 keletkezik. A reakcióelegy alikvot mintáit Krep-s-bikarbonát és indometacin elegybe injektáljuk $37^\circ C$ hőmérsékleten (a Krep-s-bikarbonát antagonisták keverékét tartalmazza, Nature, 218, 1135, 1978) (indometacin: Brit. J. Pharmacol, 45, 451, 1972). Az eleggyel spirálisan felvágott nyúl-aorta-szeletet kezelünk (Nature, 223, 29, 1969). A vizsgált vegyület enzim-gátlási képességét oly módon határozzuk meg, hogy mérjük a PGH_2 által okozott izometrikus tenzió-növekedést a vizsgált vegyület távollétében, majd ezt követően az enzim és a vizsgált vegyület 5 percen át való előinkubációja után.

2. A prosztaciklin- (PGI_2) -szintetáz mérése

Sértés aorta mikroszómákat (Nature, 263, 663, 1976) 30 percen át $22^\circ C$ hőmérsékleten az 1. szerint PGH_2 -vel inkubáljuk és alikvot mintákat az 1. szerint biológiai mérünk. A PGI_2 termelést indirekt mérjük oly módon, hogy mérjük a PGH_2 által indukált

tenzió csökkenését (a PGI_2 maga nem húzza össze az aortát). Ezt a csökkenést teljes mértékben gátolhatjuk ha az enzimet szelektív PGI_2 -szintetáz inhibitorral, például 15-hidroxi-arahidonsavval előinkubáljuk (Prostaglandins, 12, 715, 1976). A vizsgált vegyületet ezután előinkubáljuk az enzimmel, majd öt perces előinkubációt követően meghatározzuk tenzió-csökkenést gátló képességét.

3. A Tromboxán A_2 (TxA_2)-szintetáz mérése

Indometacinnal előkezelt emberi vérlemezkékből származó mikroszómákat (Science, 193, 163, 1976) 2 percen át $0^\circ C$ -on inkubálunk PGH_2 -vel, amit az 1. szerint kapunk, majd alkivot reakcióelegy-mintákkal két nyúlból származó aorta preparátumot kezelünk. A kezelés két perces különbséggel történik, amire azért van szükség, hogy az instabilisabb tromboxán A_2 lebomolhasson (Proc. Nat. Acad. Sci., 72, 2994, 1975), ilymódon lehetségessé válik a TxA_2 képződött molekuláinak és a megmaradó PGH_2 molekuláknak tulajdonítható megnövekedett izometrikus tenzió elkülönített mérése. A vizsgált vegyületet 5 percen át előinkubáljuk az enzimmel, majd mérjük a tromboxán-szintetáz enzimre kifejtett gátló hatását olymódon, hogy meghatározzuk a TxA_2 által kiváltott izometrikus tenzió csökkenését.

A találmány szerint vizsgált vegyületek szelektíve gátolják a tromboxán-szintetáz enzimet.

Ismeretes egy in vitro mérés az emberi vérlemezkék aggregációjának gátlására, amit a klinikai anti-trombogén hatásosság előrejelzésére használhatunk (Lancet, [2], 1223, 1974, J. Exp. Med., 126, 171, 1967). A klinikailag hatásos aszpirin és szulfipirazon in vitro gátolja egy sor aggregációt okozó anyag hatását a fenti vizsgálatban.

Állatokkal végzett in vivo vizsgálatok jelzik néhány antitrombotikus gyógyszer létezését. Az araridonsav intravénás injekcióban adagolva a nyulak halálát okozza, aminek oka a vérlemezkék összecsapódása és embólia a tüdőben. A klinikailag hatásos aszpirin (Agents and Actions, 1, 481, 1977) és a szulfipirazon (Pharmacology, 14, 522, 1976) megvédi a nyulakat az injekció letális hatásától. A szulfipirazon in vivo meggátolja a vérlemezkék aggregációját a patkány abdominális aorta egyik részében (Throm. Diathes. Haem., 30, 138, 1973).

A találmány szerinti vegyületeket orálisan adagolhatjuk tabletták vagy kapszulák alakjában, amelyek hígítóanyagokkal, például kukoricakeményítővel, kalcium-karbonáttal, dikalcium-foszfáttal, algininsavval, laktózzal, magnézium-szteráttal, Primogel-lel (márkanév) vagy talkummal együtt tartalmazzák a dózist jelentő hatóanyagot. A tablettákat ismert módon az összetevők granulálásával és a kapott keverék megfelelő nagyságú tablettákká való préselésével állítjuk elő. A kapszulák előállítására az összetevőket granuláljuk, majd ezt követően megfelelő dózist tartalmazó keveréket megfelelő nagyságú szilárd zselatin kapszulákba töltünk.

Adagolhatjuk a találmány szerinti hatóanyagot parenterálisan is, például intramuszkuláris, intravénás vagy szubkután injekcióval. Parenterális adagoláskor előnyösen steril vizes oldatokat használunk, amelyek más kiegészítő vegyületeket, például az ozmotikus nyomást és a pH-t szabályozó vegyületeket tartalmazhatnak. Adagolhatjuk a hatóanyagot desztillált vízhez, majd az oldat pH-ját savval, például citromsav-

val, tejsavval vagy hidrogén-kloriddal 3 és 6 közé állítjuk be. Izotóniás oldat előállításához megfelelő anyagokat, például dexτρόzt vagy nátrium-kloridot adagolhatunk. A kapott elegyet ezután sterilizáljuk és megfelelő nagyságú steril üvegampullákba töltjük, olymódon, hogy az ampullák megfelelő térfogatú oldatot tartalmazzanak. Adagolhatjuk a találmány szerinti vegyületeket a parenterális használatra alkalmas készítmény vénába való infúziójával is.

Ember számára orálisan adagolható készítmény átlagos felnőtt, 70 kg súlyú beteg esetén olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, hogy az testsúlykilogramra és naponta számítva 0,1 mg és 20 mg közötti mennyiségű aktív vegyület adagolását tegye lehetővé. Parenterális adagoláskor a napi dózisérték a találmány szerinti I általános képletű vegyületből átlagos betegre számítva testsúlykilogrammonként és naponta 0,01 mg és 0,5 mg közé esik. Ilymódon a tabletták vagy a kapszulák általában 5 mg és 150 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, amit naponta három alkalommal orálisan adagolunk. Parenterális adagolásra használt dózisegységek 0,5 mg és 35 mg közötti mennyiségű hatóanyagot jelentenek. Egy jellemző ampulla 10 ml térfogatú, ez 6–10 ml oldatban 5 mg aktív anyagot tartalmaz.

Az egyes beteg számára legelőnyösebb dózisértéket minden esetben a kezelőorvos határozza meg, ez a kortól, a testsúlytól és a beteg reakcióitól függően változhat.

A fentiekben megadott dózishatárok átlagos beteg esetére érvényesek, különleges esetekben természetesen nagyobb vagy alacsonyabb hatóanyag mennyiségeket adagolhatunk.

A találmány szerinti és az előzőekben ismertetett módszerek szerint vizsgált vegyületek szelektíve gátolják a tromboxán-szintetáz enzimet. A vizsgálatok eredményeit az 1. táblázatban adjuk meg: azt a moláris koncentrációt, amely 50%-os változást okozott az izotermikus tenzióban, azaz 50%-osan gátolta az enzim működését.

1. táblázat
50%-os gátlást okozó moláris koncentráció

Példa száma	(1) Tromboxán-szintetáz	(3) Prosztagaciklin-szintetáz
1.	$1,8 \times 10^{-8}$	$2,4 \times 10^{-5}$
4.	$4,8 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-6}$
7.	$1,6 \times 10^{-10}$	$> 10^{-4}$
10.	$1,2 \times 10^{-8}$	$> 10^{-4}$
11.	$4,0 \times 10^{-11}$	$> 10^{-4}$
13.	$2,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-4}$
14.	$3,7 \times 10^{-11}$	$4,0 \times 10^{-5}$
20.	$1,8 \times 10^{-12}$	$> 10^{-4}$
23.	$8,0 \times 10^{-10}$	$> 10^{-4}$
24.	$1,6 \times 10^{-10}$	$> 10^{-4}$
25.	$2,4 \times 10^{-9}$	$> 10^{-4}$
27.	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-4}$
28.	$6,0 \times 10^{-9}$	$7,0 \times 10^{-5}$
38.	$1,3 \times 10^{-7}$	—
42.	$3,4 \times 10^{-11}$	$4,5 \times 10^{-5}$
46.	$2,1 \times 10^{-9}$	—
47.	$5,5 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-5}$
48.	$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-4}$

Az 1. táblázatban megadott eredmények jelzik, hogy az összes vizsgált vegyület $1,0 \times 10^{-7}$ vagy kisebb moláris koncentrációban 50%-osan gátolja a tromboxán-szintetáz enzimét, több 10^{-10} vagy még kisebb koncentrációban okoz 50%-os gátlást.

A vizsgált vegyületek legalább 450x nagyobb koncentrációban a prosztaciklin-szintetáz enzim működését 50%-osan gátolják, mint amely koncentráció mellett a tromboxán-szintetáz enzim 50%-osan gátolt, azaz az összes vegyület legalább 450-szer hatékonyabb gátlószere a tromboxán-szintetáznak, mint a prosztaciklin-szintetáznak, a legtöbb vegyület esetén ez az arányszám még nagyobb.

Várható, hogy a találmány szerinti összes vegyület vizsgálata esetén a már megvizsgált eredményekkel kapott határértékek közé eső eredményt kapunk.

Az alábbiakban példákkal szemléltetjük a találmány szerinti új vegyületek előállítását.

1. példa

Az 1-(2-ciano-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát előállítása

25 ml, 2,0 ml akril-nitrilt tartalmazó dioxánban 1,97 g 3-(1-imidazolil-metil)-indolt szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz oldat előállításához 0,5 ml metanollal készült 40%-os benzil-trimetil-ammonium-hidroxid oldatot adunk. 30 percen át 50°C és 60°C közötti hőmérsékleten tartjuk az oldatot, majd lehűtjük és egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Ezután vízhez öntjük, az elegyet 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Egyesítjük az extraktumokat, vízzel mossuk és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Desztillációval eltávolítjuk az oldószert, amiután olajos desztillációs maradékként 2,50 g 1-(2-ciano-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Néhány ml etanolban oldjuk az olajos anyagot, majd enyhe feleslegben éterral készült telített fumársav oldatot adunk hozzá. Szűréssel elkülönítjük a kivált csapadékot, a csapadékot 2-butanon és benzin ($60-80^\circ\text{C}$ os forráspontú) elegyből kikristályosítjuk. Ily módon $167-169^\circ\text{C}$ olvadáspontú 1-(2-ciano-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarátot kapunk.

Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4 \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ -re:
számított: C: 62,28, H: 4,95, N: 15,29%
mért: C: 61,93, H: 4,99, N: 15,14%

2. példa

Az 1-(2-ciano-etil)-3-[1-(1-imidazolil)-etil]-indol-fumarát előállítása

Az 1. példában megadottak szerint eljárva 3-[1-(1-imidazolil)-etil]-indolt akril-nitrillel reagáltatunk, majd az olajos terméket szilikagél kromatográfiával tisztítjuk. A termék egy részét az 1. példában megadottak szerint fumársavval kezeljük, a reakció eredményeképpen kapott szilárd halmazállapotú terméket etil-acetáttól kristályosítjuk, ily módon 1-(2-ciano-etil)-3-[1-(1-imidazolil)-etil]-indol-fumarátot kapunk, amelynek olvadáspontja $128-129^\circ\text{C}$.

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4 \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ -re
számított: C: 63,15, H: 5,30, N: 14,73%
mért: C: 62,80, H: 5,33, N: 14,48%

3. példa

Az 1-(2-ciano-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indol előállítása

A 2. példában megadottak szerint eljárva 3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indolt akril-nitrillel reagáltatunk, majd a nyerterméket tisztítjuk, amiután 1-(2-ciano-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indolt

kapunk. Az előállított vegyület 130°C hőmérsékleten olvad kloroform és benzin elegyből (a benzin forráspontja $60-80^\circ\text{C}$) történő kristályosítás után.

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ -ra
számított: C: 68,55, H: 5,72, N: 19,99%
mért: C: 68,22, H: 5,72, N: 19,99%

A megfelelő 30(1-imidazolil-metil)-indolokból kiindulva hasonló módon más 1-(2-ciano-etil)-indol-származékokat állítunk elő. A nyerterméket minden esetben szilikagél kromatográfiával részlegesen tisztítjuk, az eluálást kloroformmal végezzük. A részlegesen tisztított terméket további jellemzés nélkül kiindulási anyagként használjuk fel a 12-22. és a 28-37. példákban ismertetett eljárások során.

A 3-(1-imidazolil-metil)-indol kiindulási vegyületeket a 0003901 számú európai szabadalmi leírás szerint állítjuk elő, kivéve az 5-klór-3-(1-imidazolil-metil)-indolt, amelyet az alábbi szerint szintetizálunk:

20 ml xilolban 3,73 g 5-klór-gramint és 1,22 g imidazol oldunk, az oldatot 3 órán át visszacsapogató hűtő alatt forraljuk, majd ezt követően lehűtjük. Szűréssel elkülönítjük a szilárd halmazállapotú terméket, toluollal, majd ezután benzinnel mossuk és izopropanol és benzin elegyből kikristályosítjuk (forráspont $60-80^\circ\text{C}$), amiután $195-197^\circ\text{C}$ hőmérsékleten olvadó 3,50 g súlyú terméket kapunk, amely az 5-klór-3-(1-imidazolil-metil)-indollal azonos.

Elemanalízis $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ -ra
számított: C: 62,20, H: 4,35, N: 18,14%
mért: C: 62,48, H: 4,31, N: 18,09%

4. példa

Az 1-(4-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítása

25 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban 4,93 g 3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük. Keverés közben 1,2 g olajos, 50%-os disperzió alakjában, adagonként nátrium-hidridet adagolunk, majd 30 percen át 0°C hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet. Ezután 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban lévő 4,90 g α -bróm-p-toluol-nitrold adagolunk keverés közben, 2 perc alatt, majd ezt követően 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. Ezután vízhez öntjük. Háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk az elegyet, egyesítjük az extraktumokat, vízzel mossuk és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Az oldószert desztillációval eltávolítva olajos desztillációs maradékot kapunk, ezt szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. Az oszlopot először kloroform és benzin (forráspont $60-80^\circ\text{C}$) 1:1 arányú elegyével eluáljuk szennyezőanyagok és ásványi olaj eltávolítására. A tiszta terméket kloroform és metanol 95:5 arányú elegyével eluáljuk. Az eluátumot bepárolva 7,25 g súlyú olajos terméket kapunk, ez állás közben kikristályosodik. A terméket etil-acetát és benzin (forráspont $60-80^\circ\text{C}$) elegyből kikristályosítva $127-129^\circ\text{C}$ hőmérsékleten olvadó 1-(4-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4$ -re
számított: C: 76,90, H: 5,16, N: 17,94%
mért: C: 76,55, H: 5,15, N: 17,80%

5. példa

Az 1-(2-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítása

A 4. példában megadottak szerint eljárva, az α -bróm-p-toluol-nitril helyett α -bróm-o-toluol-nitrilt

használva állítjuk elő a vegyületet. Az előállított terméket etil-acetát és benzín (forráspont 60–80 °C) elegyéből kikristályosítjuk, amiután 135–136,5 °C hőmérsékleten olvadó anyagot kapunk.

Elemanalízis $C_{20}H_{16}N_4$ -re
számított: C: 76,90, H: 5,16, N: 17,94%
mért: C: 77,10, H: 5,22, N: 17,92%.

6. példa

Az 1-(3-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát előállítás

A 4. példában megadottak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az α -bróm-p-toluol-nitril helyett α -bróm-m-toluol-nitrilt használunk. Az izopropanol és benzín (forráspontja 60–80 °C) elegyéből kikristályosított fumarát-só olvadáspontja 156–158 °C.

Elemanalízis $C_{20}H_{16}N_4 \times C_4H_4O_4$ -re
számított: C: 67,28, H: 4,71, N: 13,08%
mért: C: 67,01, H: 4,70, N: 12,95%.

7. példa

Az 1-(4-etoxi-karbonil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-hemi-fumarát előállítás

A 4. példában megadottak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az α -bróm-p-toluol-nitril helyett etil-(α -bróm-p-toluol)-ot használunk. A hemi-fumarát söt izopropanol és benzín (forráspontja 60–80 °C) elegyéből kikristályosítjuk, amiután 120–122 °C hőmérsékleten olvadó terméket kapunk.

Elemanalízis $C_{22}H_{21}N_3O_2 \times 0,5 C_4H_4O_4$ -re
számított: C: 69,05, H: 5,55, N: 10,07%
mért: C: 68,61, H: 5,37, N: 9,76%.

8. példa

Az 1-(4-etoxi-karbonil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi indol előállítás

A 4. példában megadottak szerint járunk el, oly módon, hogy 3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indolt és etil-(α -bróm-p-toluol)ot reagáltatunk. Az előállított fumarát-só-hemihidrát 113–114 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis $C_{23}H_{23}N_3O_3 \times C_4H_4O_4 \times 0,5 H_2O$ -ra
számított: C: 63,02, H: 5,48, N: 8,16%
mért: C: 63,10, H: 5,29, N: 7,82%.

9. példa

Az 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát előállítás

a) 750 ml etanolban 100 g 1-(3-karboxi-propil)-indolt oldunk, az oldathoz hűtés és keverés közben cseppenként 10 ml foszfor-oxi-kloridot adunk. 8 órán át visszacszepegő hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd desztilláljuk. A desztillációs maradékot újra desztillálva 95,0 g, 2 Hgmm nyomáson 164–170 °C hőmérsékleten forró 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-indolt kapunk.

b) 7,9 g 40%-os vizes formaldehid oldatban 8,5 g dimetil-amin-hidrogén-kloridot oldunk, az oldatot cseppenként, keverés közben olyan sebességgel adagoljuk 23,1 g 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-indolhoz, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne lépje túl a 35 °C-ot. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd 50 ml, 4,5 g nátrium-hidroxidot tartalmazó vizes oldathoz öntjük. Háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk az elegyet, egyesítjük az extraktumokat, majd vízzel mossuk és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Az oldószert desztillációval eltávolítjuk, a desztillációs maradékként kapott ola-

5

jos anyagot frakcionált desztillációnak vetjük alá. A 162–170 °C hőmérsékleten (0,1 Hgmm) forró frakciót összegyűjtve 2,8 g 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-3-dimetil-amino-metil-indolt kapunk.

c) 100 ml vízmentes éterben 2,80 g 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-3-dimetil-amino-metil-indolt oldunk, az oldathoz 1,70 g metil-jodidot adunk. 18 órán át 0 °C hőmérsékleten hagyjuk állni a reakcióelegyet, majd szűrjük, amiután szűrési maradékként 4,30 g 3-[1-(3-etoxi-karbonil-propil)-indolil-metil]-trimetil-ammónium-jodidot kapunk. Az előállított vegyület 154–156 °C hőmérsékleten olvad.

10

Elemanalízis $C_{18}H_{27}N_2O_2$ -re
számított: C: 50,46, H: 6,35, N: 6,54%
mért: C: 50,10, H: 6,36, N: 6,57%

15

d) 50 ml etanolban 3,30 g 3-[1-(3-etoxi-karbonil-propil)-indolil-metil]-trimetil-ammónium-jodidot és 0,53 g imidazol oldunk, az elegyet 6 órán át visszacszepegő hűtő alatt forraljuk. Szűrjük az elegyet és desztilláljuk, a desztillációs maradékot szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást kloroformmal végezzük, az eluátumban először szennyezőanyagok távoznak, majd a tiszta termék oldódik le az oszlopról. A megfelelő frakciókat desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként 0,35 g olajos anyagot kapunk. Ezt éterben oldjuk, az éterhez enyhe főlésgben éteres fumársavat adagolunk. Szűréssel el-

20

különítjük a szilárd halmazállapotú terméket és etanol és éter elegyéből kikristályosítjuk. Hymódon 0,20 g, 116–118 °C hőmérsékleten olvadó 1-(3-etoxi-karbonil-propil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarátot kapunk.

25

Elemanalízis $C_{18}H_{21}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$ -re
számított: C: 61,81, H: 5,90, N: 9,83%
mért: C: 61,58, H: 5,92, N: 9,81%.

30

10. példa

35

Az 1-etoxi-karbonil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

A 4. példában megadottak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az α -bróm-p-toluol-nitril helyett etil-bróm-acetátot használunk. A előállított terméket etil-acetát és benzín (forráspontja 60–80 °C) elegyéből kikristályosítva 123–124 °C hőmérsékleten olvadó anyagot kapunk.

40

Elemanalízis $C_{16}H_{17}N_3O_2$ -re
számított: C: 67,82, H: 6,05, N: 14,83%
mért: C: 67,51, H: 6,03, N: 14,68%.

45

11. példa

Az 1-(2-karboxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát-monohidrát előállítás

10 ml 10%-os vizes kálium-hidroxidban 1,0 g 1-(2-ciano-etil-3-)-1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, majd 2 órán át tiszta oldat előállítására visszacszepegő hűtő alatt forraljuk az elegyet. Ezután azonnal ecetsavat adunk hozzá pH-jának savanyúra való beállítására, amiután desztilláljuk. A desztillációs maradékot szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást klorform és metanol 1:1 arányú elegyével végezzük, amikor először a szennyezőanyagok eluálódnak, majd ezt követően a tiszta termék. A terméket tartalmazó eluátumot desztillálva olajos desztillációs maradékot kapunk, ezt a lehető legkisebb mennyiségű etanolban oldjuk. Az oldathoz kis főlésgben telített etanolos fumársav oldatot adunk, majd éterrel hígítjuk. A kivált csapadékot szűréssel összegyűjtjük és metanolból kikristályosítjuk, amiután 0,45 g,

50

55

60

184.727

161–163 °C hőmérsékleten olvadó 1-(2-karboxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát monohidrátot kapunk.

Elemanalízis $C_{15}H_{15}N_3O_7 \cdot x C_4H_4O_4 \cdot x H_2O$ -ra számított: C: 56,57, H: 3,25, N: 10,42%

mért: C: 56,67, H: 4,82, N: 9,97%.

12–22. példa

A 2. táblázatban megadjuk a fentiekhez hasonló módon a megfelelő 1-(2-ciano-etil)-indolokból kiindu-

5

ló és más 1-(2-karboxi-etil)-indol analógokhoz vezető szintézisek eredményeit. Egyes esetekben a nyerterméket az oldat savanyítását követően kristályosítottuk ki, ekkor kromatográfiás tisztítás nem volt szükséges. A 20. példában ismertetett vegyületet olmdon tisztítottuk, hogy a nyerterméket vizes nátrium-hidroxidban oldottuk, szűrtük a készítményt és ecetsavval kicsaptuk a terméket.

10

2. táblázat
A XIII általános képletű vegyület

Példa	R ¹	R ²	R ³	Olvadáspont (C ^b)	Kristályosító oldószer elegy	Elemanalízis % (A számított érték zárójelekben)		
						C	H	N
12.	H	CH ₃	H	195-197	metanol/etil-acetát	68,22 (68,82)	6,07 6,05	14,96 14,83
13.	H	CH/CH ₃ /2	H	200-202	H ₂ O	69,43 (69,49)	6,80 6,85	13,50 13,47
14.	H	XV képletű csoport	H	15-158	metanol/éter	69,60 (69,88)	6,30 6,90	13,35 13,58
15.	H	XVI képletű csoport	H	176-178	etanol/H ₂ O	73,52 (73,51)	5,83 5,89	11,75 11,69
16.	CH ₃	H	H	178-179	etanol	67,72 (67,82)	5,98 6,05	14,66 14,83
17.	H	H	5-CH ₃	178-179	etanol	67,72 (67,82)	5,98 6,05	14,66 14,83
18.	H	H	5-OCH ₃	189-190	etanol	63,90 (64,20)	5,79 5,72	13,74 14,04
19.	H	H	5-Cl	188,189	etanol	58,78 (59,31)	4,73 4,65	13,62 13,84
20.	H	H	5-Br	195-197	—	51,50 (51,74)	4,07 4,05	12,00 12,07
21.	H	H	5-N(CH ₃) ₂	186,187	etanol	56,06 (56,30)	4,00 4,13	12,27 81,31
22.	H	H	6-CF ₃					

23. példa

Az 1-karboxi-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

10 ml etanolban 0,98^g 1-etoxi-karbonil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldathoz 0,25 g, 2 ml vízben oldott nátrium-hidroxid oldatot adunk. 2 órán át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd desztilláljuk. A desztillációs maradékot 5 ml vízben oldjuk, az oldatot azonnal ecetsavval savanyítjuk. Szárazra pároljuk az elegyet, a desztillációs maradékhoz kevés vizet adunk, majd szűrjük a szuszpenziót, amiután 0,65 g 218–220 °C hőmérsékleten olvadó 1-karboxi-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk. Ha ezt a terméket vízből kikristályosítjuk, úgy olvadáspontja 223–224 °C-ra emelkedik.

Elemanalízis $C_{14}H_{13}N_3O_2$ -re számított: C: 65,87, H: 5,13, N: 16,46%
mért: C: 65,47, H: 5,11, N: 16,19%.

45

24. példa

Az 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

25 ml etanolban 1,53 g 1-(4-etoxi-karbonil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldathoz 0,2 g, 5 ml vízben oldott nátrium-hidroxidot adunk. 2 órán át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd desztilláljuk. A desztillációs maradékhoz kevés vizet adunk, az oldat pH-ját ecetsavval azonnal savanyúra állítjuk. Gumyszerű anyag válik ki az oldatból, amely a reakcióedény falának kapargatása közben megszilárdul. Ezt a szilárd halmazállapotú terméket szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk és etanolból kikristályosítjuk, amikor 0,76 g, 234–235 °C hőmérsékleten olvadó 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{20}H_{17}N_3O_2$ -re számított: C: 72,49, H: 5,17, N: 12,68%
mért: C: 72,32, H: 4,96, N: 12,67%.

50

55

60

25. példa
Az 1-(3-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítása

5 ml etanolban 1,0 g 1-(3-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldathoz 0,5 g, 5 ml vízben oldott kálium-hidroxidot adunk, 6 órán át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd a 11. példában megadottak szerint eljárva izoláljuk a terméket. Ilymódon 0,70 g, 201,5–203,5 °C hőmérsékleten olvadó (etanolból kikristályosított anyag) 1-(3-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{20}H_{17}N_3O_2$ -re
számított: C: 72,49, H: 5,17, N: 12,68%
mért: C: 72,16, H: 5,19, N: 12,66%.

26. példa

Az 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indol előállítása

A 24. példában megadottak szerint járunk el, 1-(4-etoxi-karbonil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-5-metoxi-indolból kiindulva. A nyersteget úgy tisztítjuk a lehető legkevesebb normál nátrium-hidroxid oldatba oldjuk, szűrjük és ecetsavval kicsapjuk. A tisztított termék 232–233 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis $C_{21}H_{19}N_3O_2$ -ra
számított: C: 69,41, H: 5,43, N: 11,36%
mért: C: 69,79, H: 5,30, N: 11,63%.

27. példa

Az 1-karbamoil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítása

5 ml etanolban 0,50 g 1-etoxi-karbonil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldathoz 10 ml tömény (fajsúlya 0,880 g/cm³) ammónium-hidroxidot adunk, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük a reakcióelegyet. A kivált szilárd halmazállapotú terméket szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentesítjük és etanol és benzín (forráspontja 60–80

184.727

°C) elegyből kikristályosítjuk. Ilymódon 0,24 g, 211–212 °C hőmérsékleten olvadó 1-karbamoil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{14}H_{14}N_4O$ -ra
számított: C: 66,12, H: 5,55, N: 22,04%
mért: C: 65,65, H: 5,58, N: 21,69%.

28. példa

Az 1-(2-karbamoil-etil)-2-izopropil-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítása

10 ml tömény hidrogén-kloridban 2,0 g 1-(2-ciano-etil)-2-izopropil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Híg nátrium-hidroxid oldattal óvatosan bázikusra állítjuk be az oldat pH-ját, majd 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Vízzel mossuk az egyesített etil-acetátos extraktumot és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Desztilláljuk az oldatot, a desztillációs maradékot szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást kloroform és metanol 95:5 arányú elegyével végezve kezdetben szennyeződések jönnek le az oszlopról, majd a tiszta termék. A terméket tartalmazó frakciókat desztilláljuk, desztillációs maradékként gumyszerű anyagot kapunk, amely etanollal való kezelést követően megszilárdul. Etanol és benzín (forráspontja 60–80 °C) elegyből kikristályosítjuk a szilárd halmazállapotú terméket, amiután 1,03 g, 169–171 °C hőmérsékleten olvadó 1-(2-karbamoil-etil)-2-izopropil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{18}H_{22}N_4O_4$ -re
számított: C: 69,64, H: 7,14, N: 18,05%
mért: C: 69,54, H: 7,25, N: 18,12%.

29–37. példa

A 28. példában megadottak szerint eljárva a megfelelő 1-(2-ciano-etil)-indolokból kiindulva a 3. táblázatban megadott 1-(2-karbamoil-etil)-indol-analógokat állítjuk elő.

3. táblázat
A XIV általános képletű vegyület

Példa	R ¹	R ²	R ³	Olvadáspont (°C)	Kristályosító oldószer elegy	Elemanalízis % (A számított érték záró- jelekben)		
						C	H	N
29.	H	H	H	109-112	metanol/H ₂ O	6,527 (62,92)	6,23 (6,34)	19,68 (19,57) ^x
30.	H	C ₆ H ₅	H	182-184	izopropanol/ben- forráspontja 60-80 °C)	73,27 (73,23)	6,01 (5,86)	15,89 (16,27)
31.	CH ₃	H	H	99-103	H ₂ O	63,97 (63,98)	6,70 (6,71)	18,49 (18,66) ^x
32.	H	H	CH ₃	128-132	etanol/H ₂ O	64,38 (63,98)	6,63 (6,71)	18,85 (18,66) ^x
33.	H	H	5-OCH ₃	135-136	etil-acetát + nyom- nyi mennyiségű metanol	64,30 (64,41)	6,06 (6,08)	18,89 (18,78)
34.	H	H	5-Cl	120-122	etanol	56,51 (56,16)	5,46 (5,18)	17,71 (17,47)
35.	H	H	5-Br	113,155	etanol/H ₂ O	51,32 (51,88)	4,79 (4,35)	15,84 (16,14)
36.	H	H	5-N(CH ₃) ₂	150-151	etil-acetát/benzin	65,18 (65,57)	6,72 (6,80)	22,42 (22,49)
37.	H	H	6-CF ₃	227,5-229	etil-acetát/éter	56,50 (57,14)	4,50 (4,50)	16,17 (16,66)

Monohidrát

38. példa

Az 1-(4-karbamoil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

10 ml etanolban 1,0 g 1-(4-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol oldunk, az oldathoz 5 ml 30%-os hidrogén-peroxidot és 5 ml 6 n nátrium-hidroxidot adunk. 2 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd vízbe öntjük. Szűrővel elkülönítjük a kivált csapadékot, vízzel mossuk és etanolból kikristályosítjuk, amiután 0,65 g 173-175 °C hőmérsékleten olvadó 1-(4-karbamoil-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol kapunk.

Elemanalízis C₂₀H₁₈N₄O₄-re
számított: C: 72,71, H: 5,49, N: 16,96%
mért: C: 72,63, H: 5,54, N: 16,29%.

39. példa

Az 1-[2-(N-etil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

10 ml vízmentes kloroformban 1,0 g 1-(2-karboxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol oldunk, az oldathoz cseppenként 0,50 g oxalil-kloridot adunk. Egy órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd 10 percen át gőzfürdőbe helyezzük, ezt követően pedig szárazra desztilláljuk. A desztillációs maradékként kapott olajos anyagot 5 ml vízmentes kloroformban oldjuk, az oldathoz 5 ml vízmentes kloroform és 5 ml etil-amin elegyét adjuk. Két órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd desztilláljuk. A desztillációs maradékhoz 2 n nátrium-hidroxidot adunk, majd 3 x 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk.

35

Egyesítjük az extraktumokat és vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként szilárd halmazállapotú terméket kapunk. Ezt 60-80 °C hőmérsékleten forró benzinből kristályosítva, 0,25 g 128 °C hőmérsékleten olvadó 1-[2-(N-etil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol kapunk.

40

Elemanalízis C₁₇H₂₀N₄O₄-ra
számított: C: 68,89, H: 6,80, N: 18,91%
mért: C: 68,89, H: 6,73, N: 18,63%.

40. példa

Az 1-[2-(N,N-dietil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol-fumarát előállítás

45

A 39. példában megadottak szerint eljárva 1-(2-karboxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol oxalil-kloriddal, majd ezt követően dimetil-amminnal kezelünk, a kapott olajos terméket szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. A terméket kloroformmal eluálva olajos anyagot kapunk, ezt éterben oldjuk és fölös mennyiségű fumársavas éterrel kezeljük. A szilárd halmazállapotú anyagot összegyűjtjük és izopropanol és etil-acetát elegyből kikristályosítjuk. Ily módon 1-[2-(N,N-dietil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol fumarátot kapunk. A termék 124 °C hőmérsékleten olvad.

50

Elemanalízis C₁₉H₂₄N₄O₄ x C₄H₄O₄-re
számított: C: 62,71, H: 6,41, N: 12,72%
mért: C: 6,255, H: 6,26, N: 12,62%.

41. példa

Az 1-[2-(N-fenil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

60

50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban 1,97 g 3-(1-imidazolil-metil)-indolt oldunk, az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Adagonként keverés közben 0,55 g 50%-os olajos diszperzió alakjában lévő nátrium-hidridet adagolunk, majd 30 percen át 0 °C hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet. Vízmentes N,N-dimetil-formamidban 1,83 g 3-klór-propion-anilidet oldunk, az oldatot cseppenként, keverés közben hozzáadjuk az előző reakcióelegyhez. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten két órán át, majd szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Desztilláljuk a reakcióelegyet, a desztillációs maradékhhoz vizet adunk. Szűréssel elkülönítjük a szilárd halmazállapotú terméket, a szennyeződések eltávolítására kloroformmal mossuk, metanolból kikristályosítjuk a terméket. Ilymódon 1,20 g, 254–255 °C hőmérsékleten olvadó 1-[2-(N-fenil-karbamoil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{21}H_{20}N_4$ -ra
számított: C: 73,23, H: 5,85, N: 16,27%
mért: C: 73,14, H: 5,82, N: 15,88%.

42. példa

Az 1-[2-(5-tetrazolil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

25 ml N,N-dimetil-formamidban 2,50 g 1-ciano-etil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt, 3,25 g nátrium-azidot és 2,67 g ammónium-kloridot oldunk, a reakciót gőzfürdőben 18 órán át hevítjük, majd desztilláljuk. A száraz desztillációs maradékhhoz vizet adunk, majd 2 x 50 ml kloroformmal extraháljuk. Egyesítjük a kloroformos extraktumokat, nátrium-szulfáttal vízmentesítjük és desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként gumiszzerű terméket kapunk. Ezt szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást kloroform és metanol 15:1 arányú elegyével végezve kezdetben szennyeződések oldódnak le az oszlopról, majd a tiszta termék. A terméket tartalmazó frakciókat desztillálva desztillációs maradékként gumiszzerű anyagot kapunk, ez állás közben kikristályosodik. A szilárd halmazállapotú terméket nyomnyi mennyiségű metanolt tartalmazó etil-acetáttal kikristályosítva 0,45 g, 180–181 °C hőmérsékleten olvadó 1-[2-(5-tetrazolil)-etil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{15}H_{15}N_7$ -re
számított: C: 61,42, H: 5,15, N: 33,43%
mért: C: 61,43, H: 5,25, N: 33,59%.

43. példa

Az 1-[4-(5-tetrazolil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

A 42. példában megadottak szerint eljárva 1-(4-ciano-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt nátrium-aziddal és ammónium-kloriddal kezelünk, amiután 187–188 °C hőmérsékleten olvadó (etanol és etil-acetáttal) való kristályosítást követően 1-[4-(5-tetrazolil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{20}H_{17}N_7$ -re
számított: C: 67,59, H: 4,82, N: 27,58%
mért: C: 67,27, H: 4,66, N: 27,53%.

44. példa

Az 1-(2-hidroxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

30 ml vízmentes tetrahidrofuránban 1,42 g 1-etoxi-karbonil-metil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt szuszpendálunk és a szuszpenziót adagonként kevertetés közben lítium-alumínium-hidridhez adjuk vízmentes nitrogén atmoszférában. Visszacsepegő hűtő alatt

forraljuk keverés közben a reakcióelegyet 6 órán át, majd lehűtjük és további 0,19 g lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá. Keverés közben további 3 órán át hevítjük visszacsepegő hűtő alatt a reakcióelegyet, majd ezt követően lehűtjük. Keverés és hűtés közben óvatosan 0,4 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, majd 0,4 ml 5 n nátrium-hidroxidot, végül 12 ml vizet. Szűrjük a reakcióelegyet, a szűrletet desztilláljuk. A desztillációs maradékot szilikagélből készült oszlopon kromatografáljuk, az eluálást kloroform és metanol 20:1 arányú elegyével végezzük. A kapott szilárd halmazállapotú terméket etil-acetát és 60–80 °C hőmérsékleten forró benzín elegyből kikristályosítjuk, ily módon 0,55 g, 134–135 °C hőmérsékleten olvadó 1-(2-hidroxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{14}H_{15}H_3$ -ra
számított: C: 69,69, H: 6,27, N: 17,42%
mért: C: 69,75, H: 6,25, N: 17,46%.

45. példa

23 Az 1-(4-/2-piridil-karbamoil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

1,50 g 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt és 0,97 g N,N'-karbonil-diimidazolil-elegyítünk 10 ml dioxánban, majd visszacsepegő hűtő alatt egy órán át melegítjük az elegyet tiszta oldat előállítására. Ezután 0,94 g 2-amino-piridint adunk az elegyhez, majd további 1,5 órán át folytatjuk a visszacsepegő hűtő alatt való hevítést. Ezután desztilláljuk a reakcióelegyet a desztillációs maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel alaposan mossuk és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Az oldószer eltávolítását követően olajos desztillációs maradékot kapunk, ez éteres kezelést követően kristályosodik. A terméket izopropanolból átkristályosítva 0,45 g, 191–193 °C hőmérsékleten olvadó 1-[4-(2-piridil-karbamoil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{25}H_{21}N_5O$ -ra
számított: C: 73,69, H: 5,18, N: 17,19%
mért: C: 73,22, H: 5,44, N: 16,86%.

46. példa

40 Az 1-[4-(2-tiazolil-karbamoil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

A 45. példában megadottak szerint eljárva 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt N,N'-karbonil-diimidazolilal, majd 2-amino-tiazollal reagáltatunk, a terméket acetón és víz elegyből kikristályosítva 197–199 °C hőmérsékleten olvadó 1-[4-(2-tiazolil-karbamoil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{23}H_{19}N_5OS \cdot x H_2O$
számított: C: 64,03, H: 4,91, N: 16,24%
mért: C: 64,02, H: 4,58, N: 16,50%.

47. példa

50 Az 1-[4-(2-pirimidinil-karbamoil)-benzil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítás

A 45. példában megadottak szerint eljárva 1-(4-karboxi-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt N,N'-karbonil-diimidazolilal, majd 2-amino-pirimidinnel kezelünk, a terméket etanol és éter elegyből kikristályosítjuk, amikor 194–197 °C hőmérsékleten olvadó 1-(4-(2-pirimidinil-karbamoil)-benzil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.

Elemanalízis $C_{24}H_{20}N_6O \cdot x 0,5 H_2O$ -ra
számított: C: 69,04, H: 5,07, N: 20,13%
mért: C: 69,02, H: 4,96, N: 20,07%.

60

48. példa
Az 5-bróm-1-(2-(2-piridil-karbamoil)-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítására
- A 45. példában megadottak szerint eljárva 5-bróm-1-(2-karboxi-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt N,N'-karbonil-diimidazollal és 2-amino-piridinrel reagáltunk, a terméket izopropanol és 60–80 °C hőmérsékleten forró benzin elegyéből kikristályosítva 165–167 °C hőmérsékleten olvadó 5-bróm-1-(2-(2-piridil-karbamoil)-etil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.
Elemanalízis $C_{20}H_{18}BrH_5O$ -ra
számított: C: 56,61, H: 4,28, N: 16,51%
mért: C: 56,67, H: 4,46, N: 16,87%.
49. példa
Az 1-(2-(5-etoxi-karbonil)-etinil-metil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol-hemifurát előállítására
A fenti vegyületet a 4. példában megadottak szerint állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy az α -bróm-para-toluol-nitril helyett etil-5-bróm-metil-tenoátot használunk. A kapott terméket vízből kikristályosítva 119–121 °C hőmérsékleten forró hemifurát-sót kapunk.
Elemanalízis $C_{20}H_{19}N_3O_7S \times 0,5 C_4H_4O_4$ -re
számított: C: 62,40, H: 5,00, N: 9,92%
mért: C: 62,41, H: 5,10, N: 9,91%.
50. példa
Az 1-(2-(5-metoxi-karbonil)-furanil-metil)-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítására
A 4. példa szerinti eljárás ismétéljük meg, azzal a különbséggel, hogy az α -bróm-para-toluol-nitril helyett metil-5-klor-metil-furoátot használunk.
A terméket toluol és 60–80 °C hőmérsékleten forró benzin elegyéből kikristályosítva 97–99 °C hőmérsékleten olvadó 1-(2-(5-metoxi-karbonil)-furanil-metil)-3-(1-imidazolil-metil)-indolt kapunk.
Elemanalízis $C_{19}H_{17}N_3O_3$ -ra
számított: C: 68,05, H: 5,11, N: 12,53%
mért: C: 67,97, H: 5,04, N: 12,15%.
51. példa
Az 1-[2-(5-karboxi)-tienil-metil]-3-(1-imidazolil-metil)-indol előállítására
A 24. példában megadottak szerint járunk el, oly módon, hogy 1-[2-(5-etoxi-karbonil)-tienil-metil]-3-(1-imidazolil-metil)-indolból indulunk ki. A nyers-terméket enyhén főlós mennyiségben 2 n nátrium-hidroxid oldatban oldjuk, az oldatot szűrjük és a terméket ecetsav adagolásával kicsapjuk. Az előállított termék 228–229 °C hőmérsékleten olvad.
Elemanalízis $C_{18}H_{15}N_3O_7S$ -re
számított: C: 64,09, H: 4,48, N: 12,46%
mért: C: 63,87, H: 4,47, N: 12,21%.
52. példa
900 ml desztillált vízhez 1 g 1-karbamoil-etil-3-(1-imidazolil-metil)-indolt adunk, az oldat pH-ját hidrogén-kloriddal 5-re állítjuk be. 18 g nátrium-kloridot adagolunk, az oldat térfogatát 2 l-re egészítjük ki. Ezt az oldatot baktériumokat visszatartó szűrőn szűrve sterilizáljuk, steril körülmények között úgy töltjük 10 ml térfogatú üvegfolyákba, hogy az megfeleljen a British Pharmacopea 1973-as kötetének 121. mellékletében foglaltaknak.
53. példa
Kapszulák előállítására a következő anyagokat keverjük:
1-karbamoil-etil-3-(1-imidazolil-

- metil)-indol 20 mg/kapszula
laktóz 250 mg/kapszula
5 kukoricakeményítő 75 mg/kapszula
magnézium-sztearát 5 mg/kapszula
350 mg/kapszula

Az anyagokat alaposan összekeverjük, granuláljuk, majd ezt követően szilárd, megfelelő nagyságú zselatin kapszulákba töltjük.

10

Szabadalmi igénypontok

- 15 1. Eljárás I általános képletű új 3-(1-imidazolil-alkil)-indolok, ahol
 R^1 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
20 R^3 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport, trifluormetilcsoport, di-(1–4 szénatomos)-alkil-amino-csoport, fluoratom, klóratom vagy brómatom,
X egy $-(CH_2)_n-$ általános képletű ahol n értéke 1, 2 vagy 3, vagy VII képletű csoport,
25 Y $-CO_2H$, $-CONHR^5$, $-CON(1-4$ szénatomos-alkil) $_2$ általános képletű csoport, cianocsoport vagy 5-tetrazolil-csoport,
 R^5 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport
30 továbbá ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (a) egy II általános képletű vegyület, ahol R^1 , R^2 és R^3 az előzőekben megadott jelentésűek, bázis jelenlétében akril-nitrillel reagáltunk vagy erős bázissal aniont képezünk, majd a kapott aniont III általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, ahol a III általános képletben Hal jelentése brómatom, X az előzőekben megadott jelentésű és Y egy $-CO_2R^4$ általános képletű csoport, ahol R^4 1–4 szénatomos alkilcsoport, $-CONHR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy cianocsoport, vagy
40 R^2 (b) egy IV általános képletű vegyület, ahol R^1 , R^2 , R^3 , X és Y az előzőekben megadott jelentésű és Z könnyen lehasadó csoportot jelent, inert oldószerben és refluxálási hőmérsékleten imidazollal reagáltunk,
45 majd olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése $-CO_2H$ csoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése CN vagy $-CO_2(1-4$ szénatomos alkil)-csoport, melegtve vizes bázissal hidrolizáljuk, vagy olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése $-CONH_2$ csoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése $-CH$ csoport, hideg, vizes bázissal hidrolizáljuk, vagy
50 olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése tetrazolilcsoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése $-CH$ csoport, nátriumaziddal és ammóniumkloriddal reagáltatjuk, vagy olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése $-CONH_2$, $-CONHR^5$, illetve $-CON(1-4$ szénatomos alkil) $_2$ csoport, a kapott vegyületet, hol Y jelentése $-CO_2H$ -csoport vagy $-CO_2(1-4$ szénatomos alkil)-csoport, ammóniával reagáltatva amidáljuk, vagy sav-
60 kloriddá alakítjuk, majd R^5NH_2 illetve (1–4 szén-

atomos alkil)₂-NH általános képletű aminnal reagáltatjuk és kívánt esetben a vegyületet gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. III. 7.)

2. Eljárás I általános képletű új 3-(1-imidazolil-alkil)-indolok, ahol

R¹ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R² hidrogénatom 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxiesoport, trifluormetilcsoport, di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-csoport, fluoratom, klóratom vagy brómatom,

X egy -(CH₂)_n- általános képletű ahol n értéke 1, 2 vagy 3, VII, VIII vagy IX képletű csoport,

Y -CO₂H, -CONHR⁵, -CON(1-4 szénatomos alkil)₂, -CN vagy 5-etrazolil-csoport, ahol R⁵ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tiazolilcsoport, piridilcsoport vagy pirimidilcsoport, azzal a feltétellel, ha X -(CH₂)_n- vagy VII képletű csoport, akkor Y -CONHR⁵ csoport, ahol R⁵ tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport,

továbbá ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

(a) egy II általános képletű vegyületet, ahol R¹, R² és R³ az előzőekben megadott jelentésűek, bázis jelenlétében akril-nitrillel reagáltatva vagy erős bázissal aniont képezünk, majd a kapott aniont III általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, ahol a III ál-

5

10

15

20

25

30

talános képletben Hal jelentése brómatom, X az előzőekben megadott jelentésű és Y egy -CO₂R⁴ általános képletű csoport, ahol R⁴ 1-4 szénatomos alkilcsoport, -CONHR⁵ általános képletű csoport, ahol R⁵ 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy cianocsoport, vagy

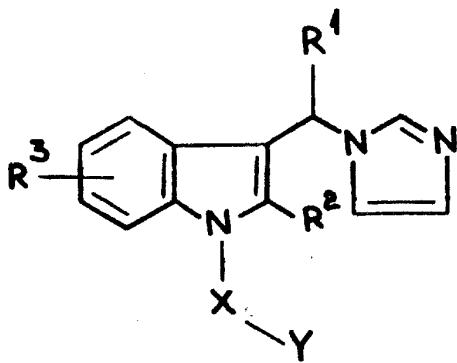
(b) egy IV általános képletű vegyületet, ahol R¹, R², R³, X és Y az előzőekben megadott jelentésű és Z könnyen hasadó csoportot jelent, inert oldószerben és refluxálási hőmérsékleten imidazzal reagáltatunk, majd olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése -CO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport, melegítve vizes bázissal hidrolizálunk, vagy olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése -CONH₂ csoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése -CN csoport, hideg, vizes bázissal hidrolizáljuk, vagy

olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése tetrazolilcsoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése -CN csoport, nátriumaziddal és ammóniumkloriddal reagáltatjuk, vagy olyan I általános képletű vegyület előállítására, melynél Y jelentése -CONH₂, -CONHR⁵, illetve -CON(1-4 szénatomos alkil)₂ csoport, a kapott vegyületet, ahol Y jelentése -CO₂H csoport vagy -CO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ammóniával reagáltatva amidáljuk, vagy savszármazékká alakítjuk, majd R³NH₂, illetve (1-4 szénatomos alkil)₂-NH általános képletű aminnal reagáltatjuk, és kívánt esetben a vegyületet gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1980. III. 4.)

2 db rajz

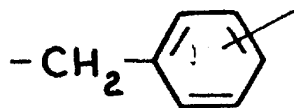
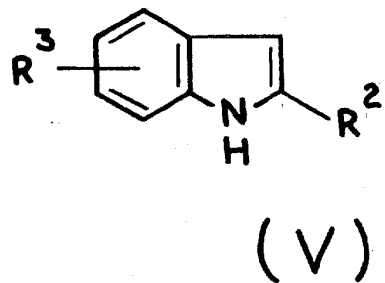
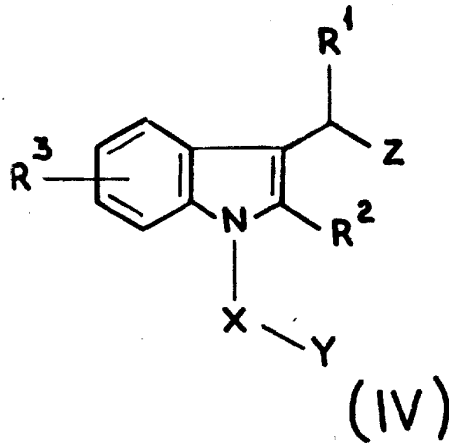
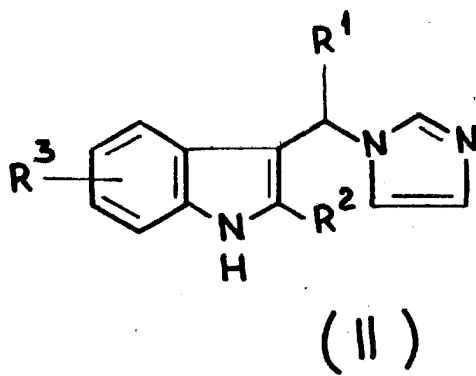
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KODEX

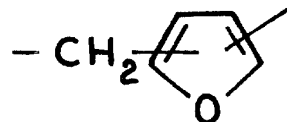


(I)

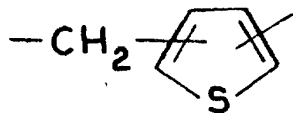
Hol-X-Y (III)



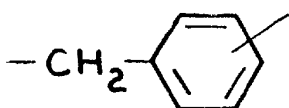
(VII)



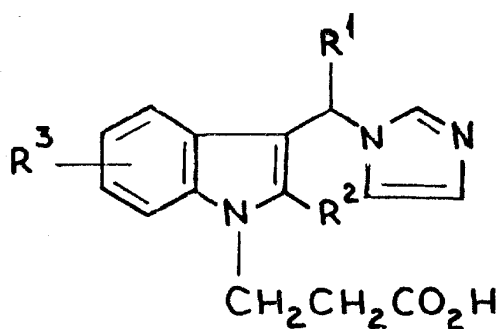
(VIII)



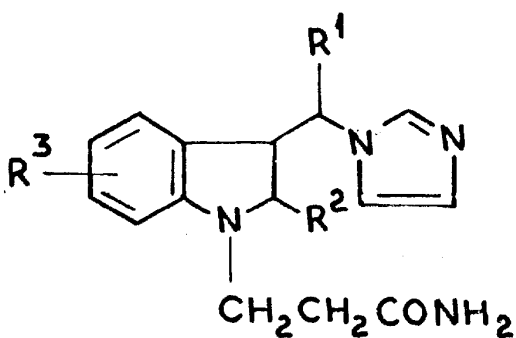
(IX)



(XII)



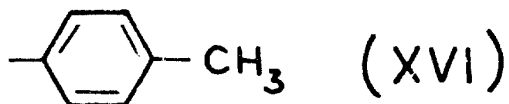
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)