

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**203 238 B**

(21) A bejelentés száma: 4219/84  
(22) A bejelentés napja: 1984.08.24.  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 84/01371  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 86/01510

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 491/048**  
C 07 D 495/04  
C 07 D 498/04  
A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1989.03.28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991.06.28. SZKV 91/06

(72) Feltaláló:

Melvin, Lawrence Sherman, Ledyard, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

### (54) **Eljárás gyulladáscsökkentő hatású triciklusos oxindol-származékok előállítására**

#### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (1) és (3) általános képletű vegyületek és bázisokkal alkotott sóik előállítására. A képletekben:

Y oxigén- vagy kénatom,

X -CH- csoport, vagy amennyiben Y oxigénatom, X jelentése nitrogénatom is lehet,

R<sub>1</sub> alkil- vagy fenilcsoport,

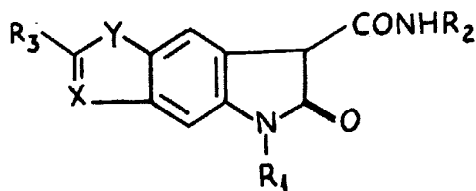
R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy metilcsoport és

R<sub>2</sub> adott esetben klóratommal, metiltio- vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy vagy két fluoratommal szubsztituált fenil-, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal szubsztituált 2-tiazolil-, di-

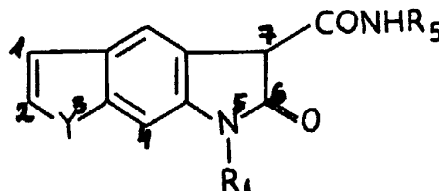
hidro-2-tiazolil-, metil-5-izotiazolil-, -3-izoxazolil- vagy -2-oxazolil-csoport, adott esetben metil-csoporttal szubsztituált benzotiazolil-, adott esetben metil-etil- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 2-tiadiazolil-, adott esetben metil-csoporttal szubsztituált piridil- vagy dimetil-2-pirimidinil-csoport, és

R<sub>5</sub> metil-2-tiazolil-, 2-tiazolil- vagy difluor-fenil-csoport.

A találmány szerinti új triciklusos oxindol-karboxamid-származékok hatásos gyulladáscsökkentő szerek.



1. ábra



3. ábra

A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 48 ábra)

**HU 203 238 B**

A népesség 3–4%-át érintő reumatoid arthritist az ízületek gyulladása és fájdalma jellemzi. Bár a reumatoid arthritis kóroktana nem ismeretes, szteroid és nem-szteroid gyógyszerkezelést egyaránt alkalmaznak a betegség tüneteinek enyhítésére. A találmány szerinti vegyületek, azaz a triciklusos oxindol-karboxamidok a nem-szteroid kemoterápiás anyagok közé tartoznak.

A hatásos nem-szteroid gyulladásgátló szert, a Piroxicamot [4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid] a 3 591 584. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Újabb egyszerű nem-szteroid oxindol-3-karboxamid-származékok gyulladásgátló hatását írták le (3 634 453. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A találmány szerint azt találtuk, hogy új triciklusos oxindol-karboxamid-származékok hatásos gyulladáscsökkentő szerek.

E vegyületek az (1) és (3) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható bázisos sóik, amelyekben

Y oxigén- vagy kénatom,

X =CH- csoport, vagy amennyiben Y oxigénatom, X jelentése nitrogénatom is lehet,

R<sub>1</sub> 1–3 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy metilcsoport és

R<sub>2</sub> adott esetben klóratommal, metiltiocsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal, vagy egy vagy két fluoratómmal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal szubsztituált 2-tiazolil-csoport, dihidro-2-tiazolil-csoport, metil-5-izotiazolil-, -3-izoxazolil- vagy -2-oxazolil-csoport, adott esetben metilcsoporttal szubsztituált benzotiazolilcsoport, adott esetben metil-, etil- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 2-tiazolil-csoport, adott esetben metilcsoporttal szubsztituált piridil-csoport vagy dimetil-2-pirimidinil-csoport, és

R<sub>5</sub> metil-2-tiazolil-, 2-tiazolil- vagy difluor-fenilcsoport.

Előnyösek azok az (1) általános képletű vegyületek, amelyekben

Y jelentése oxigénatom,

X jelentése =CH- csoport,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom és

R<sub>1</sub> jelentése a fenti.

Különösen előnyben részesítjük azokat a fenti vegyületeket, amelyekben

R<sub>1</sub> etilcsoportot és

R<sub>2</sub> 2-tiazolil-, 4-metil-2-tiazolil-, 4-fluor-fenil- vagy 5-metil-2-tiazolil-csoportot jelent.

Előnyben részesítjük azokat az (1) általános képletű vegyületeket is, amelyekben

Y kénatomot,

X =CH- csoportot,

R<sub>3</sub> hidrogénatomot jelent és

R<sub>1</sub> jelentése a fenti.

Különösen előnyösek azok a tienovegyületek, ahol

R<sub>1</sub> etilcsoportot és

R<sub>2</sub> 5-metil-2-tiazolil-csoportot jelent.

Előnyben részesítjük azokat a (3) általános képletű vegyületeket, ahol

Y oxigénatomot jelent, és

R<sub>1</sub> jelentése a fenti.

5 Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R<sub>5</sub> jelentése 5-metil-2-tiazolil- vagy 2-tiazolilcsoport, és

R<sub>1</sub> etilcsoportot jelent.

10 E csoportban előnyben részesítjük azon (3) általános képletű vegyületeket is, amelyekben

Y kénatomot jelent és

R<sub>1</sub> jelentése a fenti,

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

15 R<sub>5</sub> 5-metil-2-tiazolil-csoportot és

R<sub>1</sub> etilcsoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek előállítására egy megfelelő amint egy oxindol-észterrel reagáltatunk a 2. reakcióvázlat szerint, ahol

20 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti, és

R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport.

E reakciót közömbös oldószerben hajtjuk végre.

Előnyösek a protonátlan aromás oldószerek, mint például a benzol, toluol vagy xilol.

25 A gyakorlatban a reagenseket alkalmas oldószerben hozzuk össze, és az oldószer visszafolyatási hőmérsékletéig melegítjük. Az aminolízis végrehajtásához előnyösen legalább ekvimoláris mennyiségű észtert és amint használunk, bár különösen előnyös aminfelesleg, például két ekvivalenst alkalmazni. A reakcióban képződő alkoholmelléktermék eltávolításának elősegítése céljából molekulaszitákat tartalmazó Soxhlet-készüléket csatlakoztatunk a kondenzátorhoz. Az oldószer visszafolyatási hőmérsékletén a reakció általában 45–60 perc alatt végbemegy.

30 A termék izolálása céljából a reakciókeveréket lehűtjük és a terméket leszűrjük, vagy a reakcióelegyhez vízes savas oldatot adunk, majd a terméket extraháljuk és az oldószert eltávolítjuk.

35 Tisztításhoz átkristályosítást vagy kromatográfiát alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek előállításához használt kiindulóanyagok kereskedelmi forgalomban vannak, vagy könnyen előállíthatók az alábbi leírt, vagy ismert módszerek segítségével.

45 Megjegyezzük, hogy sok nem-szteroid gyulladásgátló szer közös tulajdonsága a savas jelleg. A találmány szerinti összes oxindol-karboxamid hasonló természetű és hatásos proton-forrás.

50 A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói szintén gyógyszerészetileg elfogadható sóit szokványos módszerekkel állítjuk elő, mint például savat adva a gyógyszerészetileg elfogadható és a fenti előnyös kationok egyikét tartalmazó bázis ekvivalens mennyiségét tartalmazó vízes oldathoz, majd a keveréket bepárolva a kívánt termékhez jutunk. Bázisként hidroxidokat, oxidokat

55 60 vagy karbonátokat használunk.

Mint fentebb említettük, a találmány szerinti oxindol-karboxamidok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik hasznos gyulladásgátló szerek. Értékes vegyületek a reumatoid arthritis és rokon betegségek gyulladásgátló szerekkel szemben érzékeny duzzadásos és gyulladáshoz vezető tünetek enyhítésére. A vegyületeket mint önálló gyógyászati anyagokat vagy gyógyászati anyagkeverékeket általában a gyógyszertechnológiában használatos gyógyszerészeti hordozókkal elkeverve alkalmazzuk. Például orálisan alkalmazhatók tabletták és kapszulák formájában, amelyek segédanyagokat, mint keményítőt, tejcukrot vagy például bizonyos típusú agyagot tartalmaznak. Orálisan elixírek vagy orális szuszpenziók formájában alkalmazhatók, amelyek a hatóanyagokat emulgeáló és/vagy szuszpendálószerrel együtt tartalmazzák. Parenterálisan injekciók alakjában adagolhatók; ehhez a vegyületeket vagy alkalmas származékaikat steril vizes oldatokká alakítjuk. E vizes oldatokat szükség esetén megfelelően kell puffereznünk és egyéb oldott anyagokat, például glükózt vagy sókat kell tartalmazniuk, amelyek az oldatokat izotóniássá teszik.

Az ízületi gyulladásban szenvedő betegek gyulladást vagy duzzanatát csökkentő dózist a tünetek természetű és foka határozza meg. Általában kezdetben kis dózisokat adunk és a dózist az optimális szint eléréseig növeljük. Általában azt találjuk, hogy orális alkalmazásnál nagyobb adagok szükségesek azonos hatás eléréséhez, mint parenterális alkalmazásnál. Szokásosan mintegy 10–300 mg/testsúly-kg hatóanyag egyszeres vagy többszörös dózisegységekben orálisan adva hatásosan csökkenti a gyulladást és duzzadást.

A vegyületek gyulladásgátló aktivitásának kimutatása és összehasonlítása standard eljárással, a karra-genin-okozta patkányláb-ödéma-próba segítségével történhet [Winter C. A. és munkatársai, Proc. Soc. Exp. Biol. 3, 544 (1962)].

Gyulladásgátló szerekként való felhasználásukon kívül a találmány szerinti vegyületek asztma, légcsőhurut és pikkelysömör kezelésére is alkalmasak, és fájdalomcsillapító szerekként is használhatók.

A következő példák kizárólag a találmány további ismertetésére szolgálnak. A mágneses magrezonancia (NMR) spektrumokat 60 MHz-nél vettük fel deuterokloroformban (CDCl<sub>3</sub>), perdeutero-dimetil-szulfoxidban (DMSO-d<sub>6</sub>) vagy deutérium-oxidban (D<sub>2</sub>O), vagy a példákban megadott egyéb oldószerekben oldva, és a csúcsok helyzetét a tetrametil-szilán vagy nátrium-2,2-dimetil-2-szilapentán-5-szulfonát abszorpciós vonalához viszonyított eltolódás formájában adjuk meg, ppm-ben (rész per millió rész) kifejezve. A csúcs alakjára a következő rövidítéseket használjuk: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplett; b, széles.

#### 1. példa

*N*-(5-Metil-tiazol-2-il)-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxamid, (1) R<sub>1</sub> = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = 5-metil-tiazol-2-il, R<sub>3</sub> = H, X = -CH és Y = O

12,4 g (45,2 millimól) etil-5-etil-6-oxo-5,6-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilátot és 10,3 g (90,5 millimól) 2-amino-5-metil-tiazolt 452 ml benzolban oldunk és 45 percig visszafolyatás közben forraljuk, a kondenzátort 4A molekulaszitákkal megtöltött Soxhlet-készülékkel összekötve. Utána a reakcióelegyet 1 liter diklórmetán és 500 ml jég hideg 1 n sósavoldattal elegyítjük. A szerves rétegeket elválasztjuk, magnézium-sulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánból átkristályosítva 11,3 g (73% ki-termelés) várt terméket kapunk; op. 196–201 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,39 (J=1Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,83 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,45 (-CH), 6,61 (ArH), 7,02 (ArH), 7,60 (J=2Hz, ArH) és 7,92 (-CH tiazol) ppm.

Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S-re:

	C	H	N
számított	59,8	4,4	12,3
talált	59,6	4,5	12,5

#### 2. példa

Az 1. példa eljárását alkalmazva és a megfelelő észterből és aminből kiindulva a következő vegyületeket állítjuk elő:

#### (6) általános képlet

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Op., °C	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) delta
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(a) képlet	118–125	0,98 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 1,75 (J=7Hz, -CH <sub>2</sub> -), 2,36 (-CH <sub>3</sub> ), 3,74 (J=7Hz, NHC <sub>2</sub> -), 6,7 (Arh), 7,07 (ArH), 7,02 (ArH), 7,58 (J=2Hz, ArH) és 7,87 (-CH)
-CH <sub>3</sub>	(a) képlet	193–195	2,4 (-CH <sub>3</sub> ), 3,32 (NCH <sub>3</sub> ), 6,78 (ArH), 7,05 (ArH) és 7,62 (ArH)
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(b) képlet	172–182	1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,42 (-CH <sub>3</sub> ), 3,95 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> ), 6,70 (ArH), 7,0 (ArH), 7,52 (ArH) és 8,10 (ArH)
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(c) képlet	192–197	(CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ), 1,32 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,42 (-CH <sub>3</sub> ), 3,92 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 6,75 (ArH), 6,79 (J=2Hz, ArH), 7,07 (ArH), 7,61 (J=2Hz, ArH) és 7,67 (ArH)
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(d) képlet	195–197	1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> ), 4,40 (-CH), 6,64 (ArH), 7,0-7,6 (ArH) és 7,92 (ArH)
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(e) képlet	191–194	(CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ), 1,29 (J=7Hz, CH <sub>3</sub> ), 2,79 (-CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,69 (-CH),

	6,76 (ArH), 7,02 (ArH), 7,62 (ArH) és 8,22 (ArH).		számított: C, 58,4; H, 4,6; N, 12,8 talált: C, 58,2; H, 4,6; N, 12,6.
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (f) képlet 180-181	1,3 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,50 (-CH <sub>3</sub> ), 3,88 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,42 (-CH), 6,72 (ArH), 7,0-7,6 (ArH) és 7,92 (ArH).	5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (q) képlet 237-238 (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,3 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, -CH <sub>2</sub> -), 6,85 (J=2Hz, ArH), 7,2 (ArH), 7,79 (J=2Hz, ArH) és 8,09 (ArH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (g) képlet 157-159	1,32 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,42 (-CH), 6,7 (ArH), 7,0 (ArH), 7,59 (ArH) és 7,91 (ArH).	10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (r) képlet 242-244 HRMS (M/e) számított: 350,1379 talált: 350,1380
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (h) képlet 150-152	1,32 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,42 (-CH), 6,74 (ArH), 6,8-7,3 (ArH), 7,4-7,7 (ArH) és 7,99 (ArH).	15	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (s) képlet 225-227 HRMS (M/e) számított: 335,1269 talált: 335,1253.
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (i) képlet 176-177	1,32 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,4 (-CH <sub>3</sub> ), 3,95 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,41 (-CH), 6,61 (ArH), 6,71 (ArH), 7,01 (ArH), 7,6 (J=2Hz, ArH), 7,84 (ArH) és 10,11 (-NH)	20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (t) képlet 160-162 1,36 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,96 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,46 (-CH), 6,80 (J=2Hz, ArH), 7,05 (ArH), 7,2-8,0 (ArH) és 9,93 (-NH)
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (j) képlet 165-170	(CDCl <sub>3</sub> -DMOS-d <sub>6</sub> ), 1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,32 (-CH <sub>3</sub> ), 3,90 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 6,46 (ArH), 6,73 (ArH), 7,01 (ArH) és 7,60 (ArH).	25	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (u) képlet 180-190 (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,90 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 6,8 (ArH), 7,10 (ArH), 7,52 (ArH) és 7,67 (J=2Hz, ArH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (k) képlet 209-211	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O- ra számított: C, 66,4; H, 4,8; N, 12,9 talált: C, 66,2; H, 4,7; N, 12,8	30	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (u') képlet 242-243 (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,65 (-CH <sub>3</sub> ), 3,84 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -) 6,8 (ArH), 7,12 (ArH), 7,52 (ArH) és 7,7 (ArH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (l) képlet 165-170	(CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,22 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,95 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 6,9 (ArH) és 7,1-8,1 (ArH).	35	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (v) képlet 210-212 HRMS (M/e) számított: 356,0943 talált: 356,0929. (DMSO-d <sub>6</sub> +NaOD)) 2,31 (-CH <sub>3</sub> ), 6,72 (ArH), 6,96 (ArH), 7,37 (ArH), 7,5 (ArH), 7,6 (J=2Hz, ArH) és 7,84 (-CH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (m) képlet 210-215	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O-ra számított: C, 57,9; H, 5,1; N, 11,3 talált: C, 57,6; H, 4,7; N, 11,0	40	(d) képlet(w) képlet 253
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (n) képlet 158-161	1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,89 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,5 (-CH), 6,6-7,1 (ArH), 7,62 (J=2Hz, ArH) 7,98 (ArH), 8,3 (ArH) és 9,98 (-NH)	45	3. példa N-(5-Metil-tiazol-2-il)-2-metil-5-etil-6-oxo- 6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxamid (1) R <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> =5-metil-tiazol-2-il, R <sub>3</sub> =-CH <sub>3</sub> X=CH és Y=O.
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (o) képlet 180-185	(CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,29 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,83 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 6,73 (ArH), 6,98 (ArH), 7,40 (J=4Hz, ArH) és 7,61 (ArH).	50	1,0 g (3,48 millimól) etil-2-metil-5-etil-6-oxo-fu- ro[2,3-f]indol-7-karboxilát és 793 mg (6,96 millimól) 2-amino-5-metil-tiazol 35 ml benzollal készült oldatát 45 percig visszafolyatás közben forraljuk, a kondenzá- torhoz 4A molekulaszitákkal töltött Soxhlet-készülé- ket csatlakoztatva. Utána a reakcióelegyet 145 ml diklór- lór-metán és 150 ml jéghideg 1 n sósavoldat keveréké- hez adjuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium- szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metán és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 1,06 g (85% kitermelés) terméket ka- punk; o.p.: 170-175 °C.
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (p) képlet 185-195	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S-re	60	

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,4 (J=1Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,48 (J=1Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,85 (J=7Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4,5 (-CH), 6,34 (ArH), 6,9 (ArH), 7,05 (ArH) és 7,8 (=CH) ppm.

Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S-re

	C	H	N
számított	60,8	4,8	11,8
talált	60,7	5,1	11,6

#### 4. példa

A 3. példa eljárását alkalmazva és a megfelelő reagenzből kiindulva a következő vegyületeket állítjuk elő:

#### (8) általános képlet

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	O.p., °C	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) delta
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(w)	S	225-227	1,22 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 2,32 (J=1Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,84 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 5,0 (-CH), 7,2-7,6 (ArH) és 7,99 (ArH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(o')	S	216-219	1,2 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,77 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -), 4,71 (- CH), 6,9-7,9 (ArH) és 8,0 (ArH).

#### 5. példa

*N*-(5-Metil-tiazol-2-il)-2-metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-oxazol[5,4-f]indol-7-karboxamid, (1)

R<sub>1</sub>=-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=5-metil-tiazol-2-il, R<sub>3</sub>=-CH<sub>3</sub>,  
X=-N és Y=O

337 mg (1,17 millimól) 37 képletű etil-2-metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidrooxazol[5,4-f]indol-7-karboxilátot és 267 mg (2,34 millimól) 2-amino-5-metil-tiazolt benzolban (12 ml) oldunk és az oldatot 4A molekulaszitákkal töltött Soxhlet-készülék segítségével 45 percig visszafolytatás közben forraljuk. A reakciókeveréket leszűrjük, a kivált terméket leszűrjük, benzollal mossuk és szárítjuk (451 mg). A terméket összerázzuk diklór-metánnal és 1 n sósavoldattal. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és kis térfogatra bepároljuk. A termék kicsapása céljából *n*-hexánt adunk az oldathoz. Kitermelés 150 mg, o.p. 178 °C (bomlás).

Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NS-re:

	C	H	N
számított	57,3	4,5	15,7
talált	56,9	4,9	15,4

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (J=8Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,58 (-CH<sub>3</sub>), 3,9 (-CH<sub>2</sub>-, -CH). 7,19 (ArH), 7,39 (ArH) és 13,7 (NH) ppm.

#### 6. példa

*N*-(5-Metil-tiazol-2-il)-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]indol-7-karboxamid (3)

R<sub>1</sub>=-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>=5-metil-tiazol-2-il, X=O

500 mg (1,83 millimól) etil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]indol-7-karboxitot és 417 mg (3,66 millimól) 2-amino-5-metil-tiazolt 20 ml benzolban oldva 45 percig visszafolytatás közben forralunk, a kondenzátort 4A molekulaszitákkal töltött Soxhlet-készülékkel összekötve. A reakcióelegyet ezután 150 ml diklór-

metán és 150 ml jéghideg 1 n sósavoldat keverékéhez adjuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metán és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 474 mg (76% kitermelés) vart terméket kapunk; o.p. 194-196 °C.

Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S-re:

	C	H	N
számított	59,8	4,4	12,3
talált	59,5	4,7	12,1

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,4 (-CH<sub>3</sub>), 3,85 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,45 (CH), 6,77 (ArH), 7,52 (J=2Hz, ArH) és 7,96 (=CH) ppm.

#### 7. példa

A 6. példa eljárását alkalmazva és a megfelelő reagenzből kiindulva a következő vegyületeket állítjuk elő:

#### (3) általános képlet

R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	Y	O.p., °C	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) delta
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(n)	O	188-190	1,31 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,85 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -) 4,4 (-CH), 6,6-7,1 (ArH), 7,52 (J=2Hz, ArH), 8,0 (ArH), 8,22 (ArH) és 9,87 (NH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(o)	O	203-206	1,35 (J=7Hz, -CH <sub>3</sub> ), 3,88 (J=7Hz, NCH <sub>2</sub> -) 4,53 (-CH), 6,79 (ArH), 6,98 (J=4Hz, CH), 7,02 (ArH), 7,46 (J=4Hz, -CH), 7,56 (J=2Hz, NH) és 7,98 (ArH).
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(p')	S	129-134	HRMS (M/e) számított: 357,0605 talált: 357,0592.

#### 8. példa

*N*-(5-Metil-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-5-etil-6-oxo-5H-furo[2,3-f]indol-7-karboxamid-nátriumsó

341 mg (1,0 millimól) *N*-(5-metil-tiazol-2-il)-6,7-dihidro-5-etil-6-oxo-5H-furo[2,3-f]indol-7-karboxamid és 10 ml tetrahydrofuran szuszpenziójának 1 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A képződött oldat térfogatát vákuumban csökkentve félszilárd anyagot kapunk, melyet vízben szuszpendálunk, lehűtjük 0 °C-ra és átszűrjük. A terméket 1 óráig 110 °C-on (66,6 Pa) szárítjuk. A kitermelés 238 mg (66%).

Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>NaS.1/2H<sub>2</sub>O-ra:

	C	H	N
számított	54,8	4,1	11,3
talált	54,8	4,2	11,2

#### A) példa

#### (13) képlet

5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol

A.1. 5-Etil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-furo[2,3-f]indol

30 g (0,138 mól) 5-etil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol és 1 liter metanol 0 °C-ra lehűtött szuszpenziójához 5,24 g (0,138 mól) nátrium-bór-hidridet adunk. 30 perc múlva további 2,6 g (68,4 millimól) hidridet adunk hozzá és a reakcióelegyet 1,5 óráig keverjük. A reakciót 50 ml telített sóoldat hozzáadásával hirtelen leállítjuk és a képződött oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot összerázzuk 1 liter telített sóoldattal és 1 liter diklór-metánnal. A szerves réteget elválasztjuk és félretesszük, és a vizes réteget friss diklór-metánnal (4 × 300 ml) extraháljuk. A szerves kivonatokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő. Kis mintáját dietil-éterből átkristályosítjuk; o.p. 144–145 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,14 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,45 (-CH<sub>2</sub>-), 3,62 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-) 4,0–4,6 (-OCH<sub>2</sub>-), 5,2 (-CH), 5,5 (J=7Hz, -OH), 6,78 (ArH) és 6,92 (ArH) ppm.

**A2. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo-[2,3-f]indol**  
30,3 g (0,138 mól) 5-etil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol és 950 ml acetonitril szuszpenziójához 25 °C-on 7 ml 10%-os trifluor-ecetsav-oldatot adunk (acetonitril oldat), és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 óráig keverjük. A tiszta oldatot bepárolva mennyiségi kitermeléssel jutunk a termékhez. Kis mintáját hexánból átkristályosítva az olvadáspont 112–113 °C.

Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N-re:

	C	H	N
számított	71,6	5,5	7,0
talált	71,3	5,5	7,1

#### B példa

##### (14) képlet

1,5M nátrium-etoxid-oldathoz (előállítás: 9,52 g [0,414 mól] fémnátriumot adunk 276 ml vízmentes etanolhoz és lehűtjük 0 °C-ra) 50 ml (0,414 mól) dietil-karbonátot, majd 27,7 g (0,138 mól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol (A példa) adunk. A reakcióelegyet 2 óráig 65 °C-on melegítjük, majd 25 °C-on 15 óráig keverjük. A reakcióelegyet 1 liter jég hideg 1 n sósavoldat és 1/2 liter telített sóoldat (1:1, térfogat/térfogat) diklór-metán keverékéhez adjuk. A vizes fázist friss diklór-metánnal (2 × 250 ml) továbbextraháljuk, a kivonatokat egyesítve magnézium-szulfát felett szárítjuk. Vákuumban bepárolva a nyers terméket kapjuk. Dietil-éter-hexán-elegyből átkristályosítva 30,9 g (82% kitermelés) terméket kapunk; o.p. 74,5–76,4 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,81 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,21 (J=7Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 4,5 (-CH), 6,72 (ArH), 6,98 (ArH), 7,46 (ArH) és 7,56 (J=2Hz, ArH) ppm.

#### C példa

##### (15) képlet

##### 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]-indol

**C1. 1-Etil-6-(klór-acetoxi)-oxindol**  
10 g (56,5 millimól) 1-etil-6-hidroxi-oxindol és 14,6 g (120 millimól) 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin

56 ml diklór-metánnal készült oldatához 0 °C-on 11,1 g (65 millimól) klór-ecetsavanhidridet adunk. 30, 60 és 90 perc múlva ismét 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint (60 millimól) és klór-ecetsavanhidridet (30 millimól) adunk hozzá. 2 óra múlva a reakcióelegyet 500 ml jég hideg 1 n sósavoldat és 500 ml diklór-metán keverékéhez adjuk. A szerves kivonatot 300 ml 1 n sósavoldattal és 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Félszilárd anyagot kapunk, amely diizopropil-éter-hexán-elegyből krikristályosodik. Kitermelés 9,11 g (64%), o.p. 114–116 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,44 (-CH<sub>2</sub>-), 3,7 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-) 4,28 (ClCH<sub>2</sub>-), 6,62 (ArH), 6,64 (J=8+2Hz, ArH) és 7,16 (J=8Hz, ArH) ppm.

##### C2. 5-Etil-1,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidrofuro[3,2-f]indol

9,0 g (35,6 millimól) 1-etil-6-(klór-acetoxi)-oxindolból és 18,9 g (0,142 mól) alumínium-kloridból kiindulva 6,2 g (80% kitermelés) címben megadott terméket kapunk; o.p. 184–186 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,45 (J=1Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,75 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,58 (-OCH<sub>2</sub>-), 6,42 (ArH) és 7,33 (ArH) ppm.

##### C3. 5-Etil-6-oxo-1-hidroxi-1,2,6,7-tetrahidrofuro[3,2-f]indol

Az A1. példa eljárását alkalmazva, és 5,72 g (26,4 millimól) 5-etil-1,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidrofuro[3,2-f]indolból és 1,0 g (26,4 millimól) nátrium-bór-hidridből kiindulva 5,2 g (91% kitermelés) várt terméket kapunk.

HRMS (M/e) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N-re:

számított	219,0895
talált	219,0888.

##### C4. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]indol

Az A2. példa eljárását alkalmazva és 5,22 g (23,8 millimól) 5-etil-6-oxo-1-hidroxi-1,2,6,7-tetrahidrofuro[3,2-f]indolból kiindulva 4,64 g (97% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,6 (-CH<sub>2</sub>-), 3,85 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 6,68 (J=2Hz, ArH), 6,93 (ArH), 7,38 (ArH) és 7,49 (J=2Hz, ArH) ppm.

#### D példa

##### (16) képlet

##### Etil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]indol-7-karboxilát

A B példa eljárását alkalmazva és 4,0 g (19,0 millimól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[3,2-f]indolból, 1,36 g (59,7 millimól) fémnátriumból és 7,23 ml (59,7 millimól) dietil-karbonáttól kiindulva 3,25 g (60% kitermelés) várt terméket kapunk; o.p. 74–77 °C.

Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N-re:

	C	H	N
számított	65,9	5,5	5,1
talált	66,0	5,5	5,2

*E példa*

(22) képlet

5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[3,2-f]indol

E1. 6-(*p*-Tolil-szulfonil-amino)-benzotiofén

8,85 g (59,4 millimól) 6-amino-benzotiofén és 12,1 g (63,6 millimól) *p*-tolil-szulfonil-klorid keverékét 90 ml piridinben 25 °C-on 4 óráig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 1,5 liter hideg vizet adunk és a keveréket dietil-éterrel (3 × 200 ml) extraháljuk. Az egyesített kivonatokat 0,5 n sósavoldattal (4 × 250 ml), 250 ml telített sóoldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepárolva 17,3 g (96% kitermelés) várt terméket kapunk; o.p. 141–143 °C.

Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS<sub>2</sub>-re:

	C	H	N
számított	59,4	4,3	4,6
talált	59,5	4,4	4,6

E2. 6-[*N*-Etil-*N*(*p*-tolil-szulfonil)-amino]-benzotiofén

1,58 g (65,8 millimól) nátrium-hidrid és 114 ml dimetil-formamid szuszpenziójához fokozatosan 17,3 g (57,1 millimól) 6-(*p*-tolil-szulfonil-amino)-benzotiofént adunk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük és 10,1 g (65,7 millimól) dietil-szulfátot adunk hozzá. A keverést 25 °C-on 16 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet 1 liter telített sóoldathoz adjuk. A keveréket dietil-éterrel (4 × 100 ml) extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük, vízzel (2 × 1 liter) és telített sóoldattal (1 liter) mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepárolva 16,6 g (88% kitermelés) várt terméket kapunk; o.p. 134–136 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,06 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,4 (-CH<sub>3</sub>), 3,61 (J=7Hz, -CH<sub>2</sub>-) és 6,85–7,8 (ArH) ppm.

E3. 6-(Etil-amino)-benzotiofén

15,4 g (46,6 millimól) 6-[*N*-etil-*N*(*p*-tolil-szulfonil)-amino]-benzotiofén, 77 ml ecetsav, 23 ml tömény kénsav és 15,4 ml víz keverékét 1,75 óráig visszafolyatás közben forraljuk. A lehűtött reakciókeveréket 750 ml vízhez adjuk és a keveréket dietil-éterrel (3 × 300 ml) extraháljuk. A vizes fázist lehűtjük és 0,5 liter 5 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A keveréket dietil-éterrel (3 × 300 ml) extraháljuk, az egyesített kivonatokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. 6,8 g terméket kapunk (82% kitermelés).

HRMS (M/e) C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NS-re:

számított:	177,0609
talált:	177,0603

E4. 5-Etil-tieno[3,2-f]izatin

56,1 g (32,3 millimól) 6-(etil-amino)-benzotiofénből, 56,1 g (0,651 mól) oxalil-kloridból és 8,56 g (64,4 millimól) alumínium-kloridból kiindulva 8,26 nyersterméket kapunk, melyet oszlopkromatográfián tisztítunk 1 kg szilikagélen, 75–100% diklór-metán-hexán-eluenst használva. Az eluálás sorrendjében 1,62 g (22% kitermelés) 1-etil-tieno[2,3-*e*]izatin és

2,18 g (29% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk; o.p. 200–202 °C.

Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NS-re:

	C	H	N
számított	62,3	3,9	6,1
talált	62,4	4,2	5,9

E5. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-7,7-diklór-tieno[3,2-f]indol

1,33 g (5,76 millimól) 5-etil-tieno-[3,2-f]izatin és 1,8 g (7,55 millimól) foszfor-pentaklorid keverékét 5,7 ml benzolban 45 percig visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük 25 °C-ra és 24 g semleges alumínium-oxidon átszűrjük. Az oldószert lepárolva 1,38 g (84% kitermelés) várt köztiterméket kapunk.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,86 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 7,1–7,5 (ArH) és 8,0 (ArH) ppm.

E6. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[3,2-f]indol

1,78 g (6,22 millimól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-7,7-diklór-tieno[3,2-f]indol és 30 ml jégcebet szuszpenziójához 2,01 g (30,9 millimól) cinkport adunk. A reakciókeveréket 30 percig keverjük, majd 1 liter jeges vízhez adjuk. A keveréket dietil-éterrel (4 × 100 ml) extraháljuk és az egyesített kivonatokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített sóoldattal mossuk. A kivonatot magnézium-szulfát felett szárítva és bepárolva 50 g szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán-eluenst használva. 935 mg (69% kitermelés) várt terméket kapunk; o.p. 121,5–126 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,28 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,52 (J=1Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,84 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 7,2 (ArH) és 7,59 (ArH) ppm.

*F példa*

(23) képlet

Etil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[3,2-f]indol-7-karboxilát

A B példa eljárását alkalmazva, 900 mg (4,15 millimól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno-[3,2-f]indolból és 1,5 ml (12,5 millimól) dietil-karbonáttól kiindulva 1,5829 mg (69% kitermelés) várt köztiterméket kapunk.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,21 és 1,24 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,79 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,2 (J=7Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 4,41 (J=1Hz, -CH), 7,25 (ArH) és 7,65 (J=1Hz, ArH) ppm.

*G példa*

(24) képlet

5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-f]indol

G1. 5-(*p*-Tolil-szulfonil-amino)-benzotiofén

Az E1. példa eljárását alkalmazva, 45,5 g (0,305 mól) 5-amino-benzotiofénből és 63,2 g (0,327 mól) *p*-toluolszulfonil-kloridból kiindulva 84,8 g (0,327 mól) (92% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk; o.p. 126–136 °C.

HRMS (M/e) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-re:

számított:	303,0387
talált:	303,0378

**G2. 5-[N-Etil-N-(p-tolil-szulfonil)-amino]-benzotiofén**

Az E2. példa eljárását alkalmazva, 84,8 g (0,28 mól) 5-(p-tolil-szulfonil-amino)-benzotiofénből és 42 ml (0,32 mól) dietil-szulfáttól 67,6 g (73% kitermelés) várt köztiterméket kapunk; o.p. 119–121 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,07 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,41 (-CH<sub>3</sub>), 3,66 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-) és 6,8–7,9 (ArH) ppm.

**G3. 5-(Etil-amino)-benzotiofén**

Az E3. példa eljárását alkalmazva 67,6 g (0,204 mól) 5-[N-etil-N-(p-tolil-szulfonil)-amino]-benzotiofénből 36,1 g (100% kitermelés) olajalakú, címben megadott vegyületet kapunk.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,19 (J=7Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,4 (NH), 6,62 (J=8+2 Hz, ArH), 6,92 (J=2Hz, ArH), 7,09 (J=6Hz, ArH), 7,3 (J=6Hz, ArH) és 7,58 (J=8Hz, ArH) ppm.

**G4. 5-Etil-tienof[2,3-f]izatin**

Az E4. példa eljárását alkalmazva, 33,8 g (0,19 mól) 5-(etil-amino)-benzotiofénből és 332 ml (3,8 mól) oxalil-kloridból kiindulva 44,3 g nyersteget kapunk. A terméket 1 kg szilikagélen kromatografáljuk, 25% hexán-diklór-eluenst használva. Az elució sorrendjében 13 g (29% kitermelés) N-etil-tienof[3,2-e]izatin és 3,8 g (9% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk; o.p. 144–148 °C.

Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NS-re:

	C	H	N
számított	62,3	3,9	6,1
talált	62,1	4,1	5,9

**G5. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-7,7-diklór-tienof[2,3-f]indol**

Az E5. példa eljárását alkalmazva 4,51 g 5-etil-tienof[2,3-f]izatinból és 6,09 g (25,6 millimól) foszforpentakloridból 3,69 g (66%) várt köztiterméket állítottunk elő.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,83 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 7,2 (ArH), 7,28 (J=6Hz, ArH), 7,62 (J=6Hz, ArH) és 8,09 (ArH) ppm.

**G6. 5-Etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno-[2,3-f]indol**

Az E6. példa eljárását alkalmazva 3,69 g (12,9 millimól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-7,7-diklór-tienof[2,3-f]indolból és 4,17 g (64,2 millimól) cinkporból kiindulva 1,8 g (64% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk; o.p. 143–144 °C.

HRMS (M/e) C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ONS-re:

számított:	218,0595
talált:	218,0587.

**N. példa**

(25) képlet

**Etil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-tienof[2,3-f]indol-7-karboxilát**

A B példa eljárását alkalmazva 1,76 g (8,11 millimól) 5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno-[2,3-f]indolból és 2,87 g

(24,3 millimól) dietil-karbonáttól kiindulva 2,1 g (90% kitermelés) várt terméket kapunk olajalakjában.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 és 1,31 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,88 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,27 (J=7Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 4,25 (-CH), 7,18 (ArH), 7,23 (J=5Hz, ArH), 7,42 (J=5Hz, ArH) és 7,75 (ArH) ppm.

**I. példa**

(26) képlet

**2-Metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol**

**I 1. 1-Etil-5-(α-klór-propionil-oxi)-oxindol**

5,0 g (28,3 millimól) 1-etil-5-hidroxi-oxindolból és 7,17 g (56,5 millimól) α-klór-propionil-kloridból mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő a címben megadott köztiterméket.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,83 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,51 (-CH<sub>2</sub>-), 3,75 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,59 (J=7Hz, -CHCl) és 6,6–7,1 (ArH) ppm.

**I 2. 2-Metil-5-etil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol**

7,54 g (28,3 millimól) 1-etil-5-(α-klór-propionil-oxi)-oxindolból és 11,3 g (84,8 millimól) alumínium-kloridból 1,39 g (21% kitermelés) várt köztiterméket kapunk; o.p. 149–152 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,52 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,59 (-CH<sub>2</sub>-), 3,74 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,61 (J=7Hz, -CH), 6,94 (ArH) és 7,02 (ArH) ppm.

**I 3. 2-Metil-5-etil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol**

Az A1. példa eljárását alkalmazva 2,01 g (8,7 millimól) 2-metil-5-etil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból és 330 mg (8,7 millimól) nátrium-bor-hidridből mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő a várt terméket; o.p. 123–135 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,38 és 1,51 (J=6,5Hz, -CH<sub>3</sub>), 3,4 (-CH<sub>2</sub>-), 3,68 (J=7Hz, NCH<sub>2</sub>-), 4,57 (-CH), 4,9 (-CH), 6,7 (ArH), 6,79 és 6,81 (ArH) ppm.

**I 4. 2-Metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol**

Az A2. példa eljárását alkalmazva 2,03 g (8,7 millimól) 2-metil-5-etil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból kiindulva 1,51 g (81% kitermelés) várt vegyületet kapunk; o.p. 109–110 °C.

Elemanalízis C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N-re:

	C	H	N
számított	72,5	6,1	6,5
talált	72,4	6,1	6,5

**J példa**

(27) képlet

**Etil-2-metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát**

1,5 g (6,98 millimól) 2-metil-5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indolból és 2,47 g (20,9 millimól) dietil-karbonáttól kiindulva, a B példa eljárását alkal-



mazva 1,7 g (85% kitermelés) várt köztiterméket kapunk; o.p. 82–90 °C.

Elemanalízis  $C_{16}H_{17}O_4N$ -re:

	C	H	N
számított	66,5	6,0	4,9
talált	67,2	6,2	4,9.

*K példa*  
(28) képlet

*Etil-5-(n-propil)-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát*

*K1. N-(n-propil)-N-(klór-acetil)-p-anizidin*

56,3 g (0,341 mól) N-(n-propil)-p-anizidinből és 38,5 g (0,341 mól) klór-acetil-kloridból 79,8 g (97% kitermelés) címben megadott vegyületet állítunk elő, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

*K2. 1-(n-Propil)-5-hidroxi-oxindol*

79,8 g (0,33 mól) N-(n-propil)-N-(klór-acetil)-p-anizidinből és 132 g (0,991 mól) alumínium-kloridból 38,9 g (62% kitermelés) várt vegyületet kapunk.

NMR ( $CDCl_3$ ): 0,92 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,68 (szextett, J=7Hz,  $-CH_2-$ ), 3,45 (s,  $-CH_2-$ ), 3,63 (t, J=7Hz,  $NCH_2-$ ), 6,5–7,0 (m, 3ArH) és 7,45 (b,  $-OH$ ) ppm.

*K3. 1-(n-Propil)-5-(klór-acetoxi)-oxindol*

37,9 g (0,198 mól) 1-(n-propil)-5-hidroxi-oxindolból és 31,3 ml (0,396 mól) klór-acetil-kloridból kiindulva a kívánt köztiterméket mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő.

*K4. 5-(n-Propil)-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol*

53 g (0,198 mól) 1-(n-propil)-5-(klór-acetoxi)-oxindolból és 106 g (0,972 mól) alumínium-kloridból kiindulva a várt köztiterméket mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő.

NMR ( $CDCl_3$ ): 0,93 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,65 (szextett, J=7Hz,  $-CH_2-$ ), 3,57 (s,  $-CH_2-$ ), 3,63 (t, J=7Hz,  $NCH_2-$ ), 4,61 (s,  $-OCH_2-$ ), 6,92 (s, ArH) és 7,02 (bs, ArH) ppm.

*K5. 5-(n-Propil)-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol*

6,50 g (28,1 millimól) 5-(n-propil)-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból és 1,06 g (28,1 millimól) nátrium-bór-hidridből 6,45 g (98% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk.

NMR ( $CDCl_3$ -DMSO- $d_6$ ): 0,96 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,65 (szextett, J=7Hz,  $-CH_2-$ ), 3,41 (s,  $-CH_2-$ ), 3,59 (t, J=7Hz,  $NCH_2-$ ), 4,45 (m,  $-OCH_2-$ ,  $-OH$ ), 5,35 (m,  $-CH$ ), 6,72 (bs, ArH) és 6,85 (s ArH) ppm.

*K6. 5-(n-Propil)-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol*

Az A2. példa eljárását alkalmazva 6,35 g (27,3 millimól) 5-(n-propil)-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból kiindulva 5,0 g (85% kitermelés) címben megadott köztiterméket kapunk; o.p. 90–92 °C.

NMR ( $CDCl_3$ ): 0,98 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,73 (szextett, J=7Hz,  $-CH_2-$ ), 3,59 (s,  $-CH_2-$ ), 3,69 (t, J=7Hz,  $NCH_2-$ ), 6,65 (bs, ArH), 6,89 (bs, ArH), 7,3 (bs, ArH) és 7,52 (bs, ArH) ppm.

5 Elemanalízis  $C_{13}H_{13}NO_2$ -re:

	C	H	N
számított:	72,5	6,1	6,5
talált:	72,3	6,4	6,4.

10 *K7. Etil-5-(n-propil)-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát*

A B példa eljárását alkalmazva 3,0 g (14,0 millimól) 5-(n-propil)-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indolból és 4,94 g (41,9 millimól) dietil-karbonáttól 2,5 g (63% kitermelés) címben megadott vegyületet állítunk elő.

15 NMR ( $CDCl_3$ ): 0,95 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,22 (t, J=7Hz,  $-CH_3$ ), 1,7 (szextett, J=7Hz,  $-CH_2-$ ), 3,7 (t, J=7Hz,  $NCH_2-$ ), 4,2 (q, J=7Hz,  $-OCH_2-$ ), 4,42 (s,  $-CH$ ), 6,7 (bs, ArH), 6,93 (s, ArH), 7,42 (s, ArH) és 7,56 (d, J=2Hz, ArH) ppm.

*L példa*

(29) képlet

*Etil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát*

25 *L1. 1-Metil-5-(klór-acetoxi)-oxindol*

A C1. példa eljárását alkalmazva 11,1 g (68,0 millimól) 1-metil-5-hidroxi-oxindolból és 17,4 g (102 millimól) klór-ecetsavanhidridből kiindulva 4,58 g (28% kitermelés) címben megadott köztiterméket kapunk; o.p. 93–96 °C.

NMR ( $CDCl_3$ ): 3,2 (s,  $NCH_3$ ), 3,5 (s,  $-CH_2-$ ), 4,29 (s,  $-CH_2Cl$ ) és 6,6–7,1 (m, ArH) ppm.

30 *L2. 5-Metil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol*

4,5 g (18,8 millimól) 1-metil-5-(klór-acetoxi)-oxindolból és 10 g (75,3 millimól) alumínium-kloridból kiindulva 1,52 g (40% kitermelés) várt köztiterméket kapunk.

NMR: 3,13 (s,  $NCH_3$ ), 3,65 (s,  $-CH_2-$ ), 4,76 (s,  $-OCH_2-$ ), 7,02 (s, ArH) és 7,20 (s, ArH) ppm.

45 *L3. 5-Metil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol*

1,45 g (7,14 millimól) 5-metil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból és 271 mg (7,14 millimól) nátrium-bór-hidridből kiindulva 1,23 g (84% kitermelés) címben megadott vegyületet kapunk.

50 HRMS (M/e)  $C_{11}H_{11}NO_3$ -ra:

számított:	205,0739
talált:	205,0758.

55 *L4. 5-Metil-6-oxo-5,6-dihidro-furo[2,3-f]indol*

Az A2. példa eljárását alkalmazva 1,21 g (5,9 millimól) 5-metil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból kiindulva mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő a várt vegyületet.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,03 (s, -CH<sub>3</sub>), 3,72 (bs, -CH<sub>2</sub>-), 6,71 (m, ArH), 6,98 (s, ArH), 7,37 (s, ArH) és 7,61 (d, J=2Hz, ArH) ppm.

**L5. Etil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát**

A B példa eljárását alkalmazva 1,06 g (5,67 millimól) 5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indolból és 2,01 g (17,0 millimól) dietil-karbonáttól 1,21 g (82% kitermelés) címben megadott köztiterméket áll-tunk elő; o.p. 124–126 °C.

HRMS (M/e) C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>-ra:

számított: 259,0844

talált: 259,0847.

**M példa**

(30) képlet

*Etil-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát*

**M1. 1-Fenil-5-metoxi-indol**

50 g (0,34 mól) 5-metoxi-indol, 78 g (0,497 mól) bróm-benzol, 49,7 g (0,36 mól) kálium-karbonát és 9,76 g (0,034 mól) réz-bromid keverékét 330 ml N-metil-2-pirrolidonban 24 óráig 190 °C-on melegítjük. További 9,76 g réz-bromidot és 49,7 g kálium-karbonátot adunk hozzá és a melegítést 190 °C-on még 48 óráig folytatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük 25 °C-ra és 1,5 liter jeges víz és 500 ml etil-acetát keverékéhez adjuk. A lehűtött reakciókeveréket Celit-szűrőn átszűrjük és a csapadékot etil-acetáttal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel (2 × 800 ml) és telített sóoldattal (800 ml) mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítva és bepárolva nyers olajat kapunk, melyet desztilláció útján tisztítunk. 58 g (75% kitermelés) terméket kapunk; forráspont 148 °C (39,99 Pa).

Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO-re:

	C	H	N
számított:	80,7	5,9	6,3
talált:	80,5	5,8	6,6.

**M2. 1-Fenil-5-metoxi-oxindol**

56,1 g (0,248 mól) 5-metoxi-1-fenil-indol 720 ml diklór-metánnal készült oldatához 33,1 g (0,248 mól) N-klór-szukcinimidet adunk. A reakcióelegyet 1 óráig 25 °C-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 500 ml jégecetben oldjuk, az oldatot 80 °C-ra melegítjük és 252 ml 85% foszforsavat adunk hozzá. A kapott keveréket 1,5 óráig visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és 16 óráig 25 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 1,5 kg kálium-karbonát és 6 liter jég/víz keverékébe öntjük. A lehűlt keveréket 3 × 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat 2 × 500 ml telített kálium-karbonát-oldattal, 1 × 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers olajat éter-diklór-metán-elegyből kristályosítva 24,4 g (40% kitermelés) címben megadott vegyületet állítunk elő; o.p. 108–110 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,63 (s, -CH<sub>2</sub>-), 3,76 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6,63 (m, ArH), 6,82 (m, ArH) és 7,37 (bs, ArH) ppm.

**M3. 1-Fenil-5-hidroxi-oxindol**

5 22,2 g (92,7 millimól) 1-fenil-5-metoxi-oxindol és 37,0 g (0,278 mól) alumínium-klorid keverékét 1,5 óra alatt fokozatosan 230 °C-ra melegítjük. A szilárd reakciókeveréket lehűtjük 25 °C-ra és a lombik tartalmát 2 liter jég/víz keverékhez adjuk. A keveréket 16 óráig keverjük, majd átszűrjük. A szilárd anyagot etil-acetátban oldjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és hexánt hozzáadva kristályosítjuk. 12,5 g (60% kitermelés) terméket kapunk; o.p. 208–211 °C.

15 Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>-re:

	C	H	N
számított:	74,7	4,9	6,2
talált:	74,3	5,3	6,1.

20

**M4. 1-Fenil-5-(klór-acetoxi)-oxindol**

12,4 g (54,9 millimól) 1-fenil-5-hidroxi-oxindolból és 12,4 g (0,11 mól) klór-acetil-kloridból kiindulva a várt köztiterméket mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,71 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4,27 (s, CHCl), 6,76 (d, J=8Hz, ArH), 6,92 (d, J=2Hz, ArH) és 7,0–7,6 (m, ArH) ppm.

**M5. 5-Fenil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol**

16,6 g (54,9 millimól) 1-fenil-5-(klór-acetoxi)-oxindolból és 29,3 g (220 millimól) alumínium-kloridból 3,34 g (23% kitermelés) címben megadott köztiterméket kapunk; o.p. 232 °C.

35 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,76 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4,52 (s, -CH<sub>2</sub>O), 6,84 (s, ArH), 7,02 (s, ArH) és 7,33 (m, ArH) ppm.

**M6. 5-Fenil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indol**

40 3,27 g (12,3 millimól) 5-fenil-3,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból és 467 mg (12,3 millimól) nátrium-bór-hidridből kiindulva mennyiségi kitermeléssel állítjuk elő a várt vegyületet.

45 NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 3,63 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4,15–4,65 (m, -CH<sub>2</sub>O-), 5,22 (m, -CH), 6,81 (s, ArH) és 7,42 (bs, ArH) ppm.

**M7. 5-Fenil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol**

50 Az A2. példa eljárását alkalmazva 3,2 g (12,0 millimól) 5-fenil-3-hidroxi-6-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-furo[2,3-f]indolból kiindulva 2,5 g (84% kitermelés) várt köztiterméket állítunk elő; o.p. 135–140 °C.

55 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,75 (s, -CH<sub>2</sub>-), 6,6 (d, J=2Hz, ArH), 6,85 (s, ArH), 7,45 (bs, ArH) és 7,52 (d, J=2Hz, ArH) ppm.

**M8. Etil-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indol-7-karboxilát**

60 A B példa eljárását alkalmazva 2,0 g (9,03 millimól)

5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-furo[2,3-f]indolból és 2,84 g (24,1 millimól) dietil-karbonáttól nyers terméket kapunk. A nyers terméket dietil-éterben oldjuk és a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet 50 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd 50 ml 1 n nátrium-hidroxi-olddal mossuk. Az éteres fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és kis térfogatra bepároljuk. A várt vegyület kivált nátriumsóját (580 mg) leszűrjük, és 50 ml éter és 50 ml 1 n sósavoldat keverékéhez adjuk. Az éteres réteget elválasztjuk,

szárítjuk és bepároljuk. 490 mg (19% kitermelés) várt köztiterméket kapunk olaj alakjában.

NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 1,29 (t, J=7Hz, -CH<sub>3</sub>), 4,24 (q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>-), 6,6 (d, J=2Hz, ArH), 7,0 (s, ArH), 7,25 (s, ArH), 7,5 (d, J=2Hz, ArH) és 7,71 (s, ArH) ppm.

A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek ciklooxigenáz (CO) és lipoxigenáz (LO) gátlását B. A. Jakschik és munkatársai [Prostaglandin, 16, 1733-1748. (1978)] módszerével mértük.

I. Táblázat

R <sub>3</sub>	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> 5-LO/CO
H	CH	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(b)	17/100
H	CH	o	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(p')	1,8/2,8
H	CH	O	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(p')	2,6/13
CH <sub>3</sub>	CH	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(p')	1,2/4,7
CH <sub>3</sub>	N	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(p')	10/12
H	CH	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,0/1,2
H	CH	S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(p')	1,0/6,3
H	CH	S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,4/1,5.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (1) és (3) általános képletű vegyületek és bázisokkal alkotott sóik előállítására, ahol Y oxigén- vagy kénatom,

X -CH- csoport, vagy amennyiben Y oxigénatom, X jelentése nitrogénatom is lehet,

R<sub>1</sub> 1-3 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

R<sub>3</sub> hidrogénatom vagy metilcsoport és

R<sub>2</sub> adott esetben klóratommal, metiltiocsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy vagy két fluoratommal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal szubsztituált 2-tiazolil-csoport, dihidro-2-tiazolil-csoport, metil-5-izotiazolil-, -3-izoxazolil- vagy -2-oxazolil-csoport, adott esetben metilcsoporttal szubsztituált benzotiazolilcsoport, adott esetben metil-, etil- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 2-tia-

diazolil-csoport, adott esetben metilcsoporttal szubsztituált piridilcsoport vagy dimetil-2-pirimidinil-csoport, és

35 R<sub>5</sub> metil-2-tiazolil-, 2-tiazolil- vagy difluor-fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy valamely (2) vagy (4) általános képletű vegyületet - ahol

R jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és

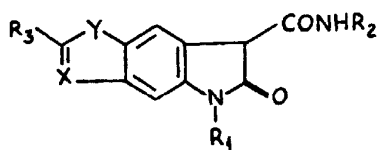
40 X, Y, R<sub>1</sub> és R<sub>3</sub> a fenti,

egy megfelelő R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> általános képletű vegyülettel - ahol

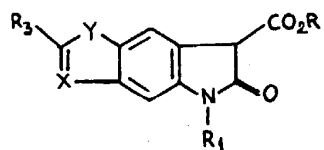
R<sub>2</sub> a fenti -

45 reagáltatunk aromás oldószerben, az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén, és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet sójává alakítunk.

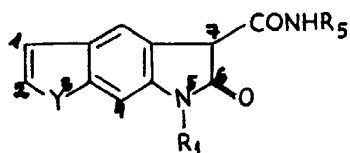
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy aromás oldószerként benzolt, toluolt vagy xilolt használunk.



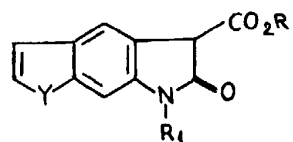
1. ábra



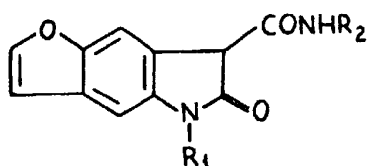
2. ábra



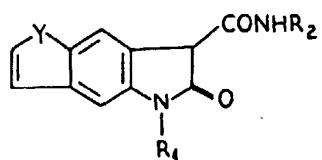
3. ábra



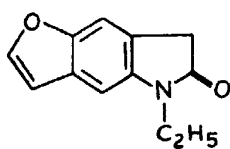
4. ábra



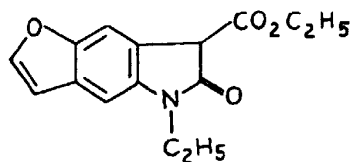
6. ábra



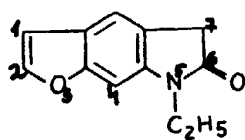
8. ábra



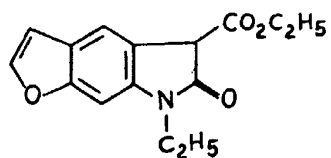
13. ábra



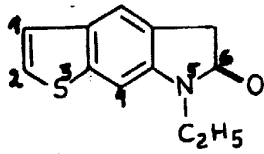
14. ábra



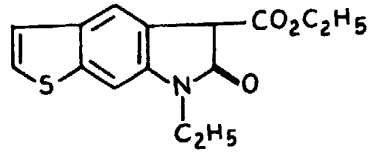
15. ábra



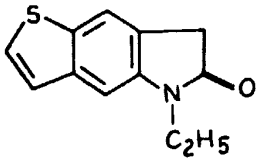
16. ábra



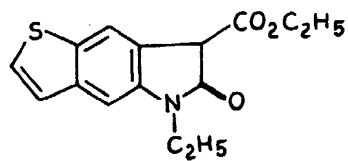
22. ábra



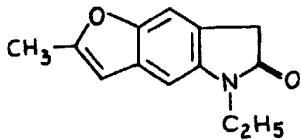
23. ábra



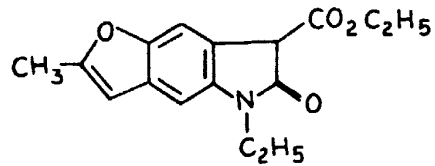
24. ábra



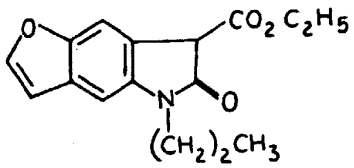
25. ábra



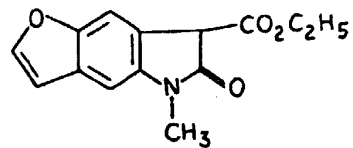
26. ábra



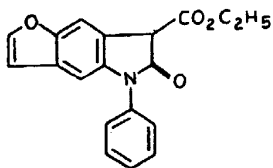
27. ábra



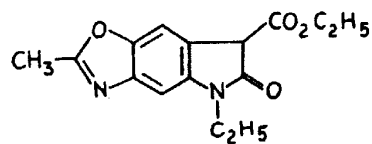
28. ábra



29. ábra

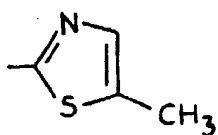
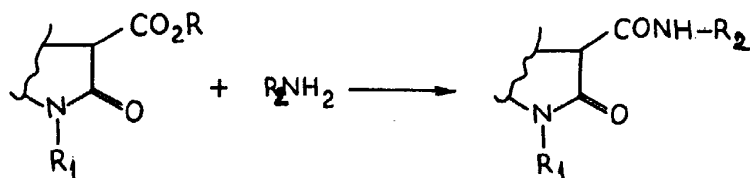


30. ábra

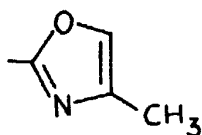


37. ábra

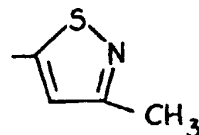
2. reakcióvázlat



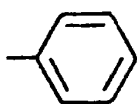
a) ábra



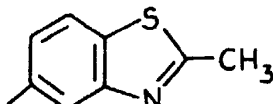
b) ábra



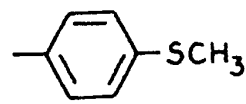
c) ábra



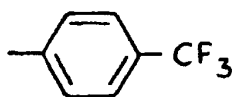
d) ábra



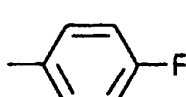
e) ábra



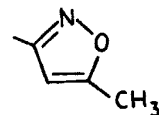
f) ábra



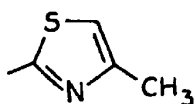
g) ábra



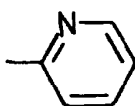
h) ábra



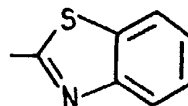
i) ábra



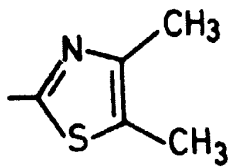
j) ábra



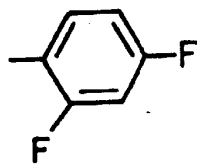
k) ábra



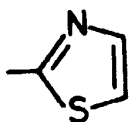
l) ábra



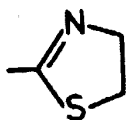
(m)



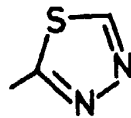
(n)



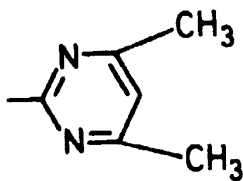
(o)



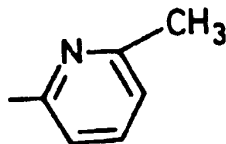
(p)



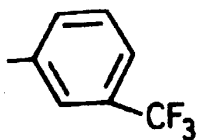
(q)



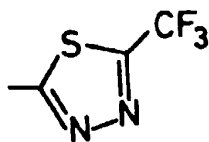
(r)



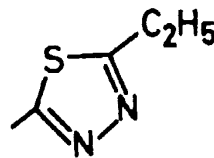
(s)



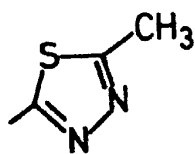
(t)



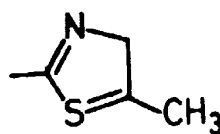
(u)



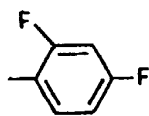
(v)



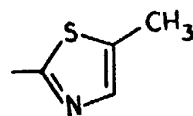
(u')



(w)



o') ábra



p') ábra