



Nederland

⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8702851**

⑲ NL

- ⑤④ **Tricyclische ketonen, werkwijzen voor de bereiding daarvan en farmaceutische composities, die zulke ketonen bevatten.**
- ⑤① Int.Cl.: C07D 403/02, A61K 31/415.
- ⑦① Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Brittannië.
- ⑦④ Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②① Aanvraag Nr. 8702851.
- ②② Ingediend 27 november 1987.
- ③② Voorrang vanaf 28 november 1986, 12 november 1987.
- ③③ Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③① Nummers van de voorrangsaanvragen: 8628473 , 8726537 .
- ⑥② --

- ④③ Ter inzage gelegd 16 juni 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Tricyclische ketonen, werkwijzen voor de bereiding daarvan en farmaceutische composities, die zulke ketonen bevatten.

De uitvinding heeft betrekking op tricyclische ketonen, op werkwijzen voor hun bereiding, op farmaceutische composities, die ze bevatten en op hun medische toepassing. In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op verbindingen, die inwerken op 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors van het type, dat zich op eindpunten van primaire afferente zenuwen bevindt.

Verbindingen met antagonistische activiteit op "neuronale" 5-HT receptors van het type, dat zich op primaire afferente zenuwen bevindt, zijn reeds eerder beschreven. Zo worden bijvoorbeeld in de gepubliceerde UK octrooiaanvraag 2.153.821A en het gepubliceerde Europese octrooischrift 191.562 tetrahydrocarbazolonen met de op het formuleblad afgebeelde formule 1 beschreven, waarin R^1 een waterstofatoom of een C_{1-10} alkyl-, C_{3-7} cycloalkyl-, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl-, C_{3-6} alkenyl-, C_{3-10} alkynyl-, fenyl- of fenyl C_{1-3} alkylgroep voorstelt en één van de groepen R^2 , R^3 en R^4 een waterstofatoom of een C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} cycloalkyl-, C_{2-6} alkenyl- of fenyl C_{1-3} alkylgroep en elk van de beide andere groepen, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een C_{1-6} alkylgroep voorstellen.

Er werd nu een nieuwe groep van verbindingen gevonden, die in structuur van de eerder beschreven verbindingen verschillen en die krachtige antagonisten zijn van het effect van 5-HT bij 5-HT "neuronale" receptors.

In één aspect verschaft de uitvinding een tricyclisch keton met de algemene formule 2, waarin Im een imidazolylgroep met formule 3 of 4 voorstelt; R^1 staat voor een waterstofatoom of een groep, gekozen uit C_{1-6} alkyl-, C_{3-6} alkenyl-, C_{3-10} alkynyl-, C_{3-7} cycloalkyl-, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl-, fenyl-, fenyl C_{1-3} alkyl-, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, $-CONR^5R^6$ of $-SO_2R^5$ (waarin R^5 en R^6 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom, een C_{1-6} alkyl- of C_{3-7} cycloalkylgroep of een fenyl- of fenyl C_{1-4} alkylgroep voorstelt, waarin de fenylgroep desgewenst is gesub-

stitueerd door één of meer C_{1-4} alkyl-, C_{1-4} alkoxy- of hydroxylgroepen of halogeenatomen, met dien verstande dat R^5 niet een waterstofatoom voorstelt, wanneer R^1 een groep $-CO_2R^5$ of $-SO_2R^5$ voorstelt); één van de groepen R^2 , R^3 en R^4 een waterstofatoom of een C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} cycloalkyl-, C_{3-6} alkenyl-, fenyl- of fenyl C_{1-3} alkylgroep is en elk van de beide andere groepen, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een C_{1-6} alkylgroep voorstelt; Q staat voor een waterstof- of halogeenatoom of een hydroxyl-, C_{1-4} alkoxy-, fenyl C_{1-3} alkoxy- of C_{1-6} alkylgroep of een groep $-NR^7R^8$ of $-CONR^7R^8$, waarin R^7 en R^8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom of een C_{1-4} alkyl- of C_{3-4} alkenylgroep voorstellen of tezamen met het stikstofatoom, waaraan zij zijn gebonden, een verzadigde ring met 5 - 7 ringatomen vormen; n een waarde heeft van 1, 2 of 3; en A-B de groep $CH-CH_2$ of $C = CH$ voorstelt; alsmede fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

Geschikte fysiologisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule 2 zijn bijvoorbeeld zuuradditiezouten, gevormd met organische of anorganische zuren, zoals hydrochloriden, hydrobromiden, sulfaten, alkyl- of arylsulfonaten (b.v. methaansulfonaten of *m*-tolueensulfonaten), fosfaten, acetaten, citraten, succinaten, tartraten, fumaraten en maleaten. De solvaten kunnen b.v. hydraten zijn.

Het zal duidelijk zijn dat wanneer A - B de groep $CH-CH_2$ voorstelt, het koolstofatoom A asymmetrisch is en kan bestaan in de R- of S-configuratie. Verder kunnen, afhankelijk van de aard van de substituenten A-B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en Q centra van optische en geometrische isomerie elders in het molecuul voorkomen. Alle optische isomeren van verbindingen met de algemene formule 2 en hun mengsels, waaronder de racemische mengsels, en alle geometrische isomeren van verbindingen met formule 2 worden door de uitvinding omvat.

De alkylgroepen, die in formule 2 worden voorgesteld door R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 en Q kunnen onvertakte of vertakte alkylgroepen zijn, b.v. methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, butyl, but-2-yl of 2-methylprop-2-yl, en in het geval van R^1-R^6 en Q, penyl, pent-3-yl of hexyl. Een alkenylgroep kan bijvoorbeeld een propenyl of butenyl zijn. Een alkynylgroep kan bijvoorbeeld een prop-2-ynyl of oct-2-ynylgroep zijn.

Het zal duidelijk zijn dat wanneer R^1 of R^3 een C_{3-6} alkenylgroep voorstelt of R^1 een C_{3-10} alkynylgroep voorstelt, of R^7 of R^8

een C_{3-4} alkenylgroep voorstelt, de dubbele of drievoudige binding niet aan het stikstofatoom behoeft te grenzen.

Een fenyl C_{1-3} alkylgroep (als zodanig of als deel van een fenyl C_{1-3} alkoxygroep) kan bijvoorbeeld een benzyl, fenethyl of 3-fenylpropylgroep zijn. Een cycloalkylgroep (als zodanig of als deel van een cycloalkylalkylgroep) kan bijvoorbeeld een cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl- of cycloheptylgroep zijn. Wanneer R^1 een C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkylgroep voorstelt, kan het alkylgedeelte bijvoorbeeld een methyl-, ethyl-, propyl-, prop-2-yl- of butylgroep zijn. Wanneer Q een C_{1-4} alkoxygroep voorstelt, kan het bijvoorbeeld een methoxygroep zijn. Wanneer Q een halogeenatoom voorstelt, kan het bijvoorbeeld een fluor, chloor of broomatoom zijn. De substituent Q kan zich bevinden op de positie a, b, c of d van het indool-molecuulgedeelte met formule 5.

Een voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin R^1 waterstof of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl), C_{3-4} alkenyl (bijvoorbeeld prop-2-enyl), C_{3-4} alkynyl (bijvoorbeeld prop-2-ynyl), C_{5-6} cycloalkyl (bijvoorbeeld cyclopentyl), C_{5-6} cycloalkylmethyl (bijvoorbeeld cyclopentylmethyl), fenyl C_{1-2} alkyl (bijvoorbeeld benzyl), C_{1-3} alkoxycarbonyl (bijvoorbeeld methoxycarbonyl), N,N-di C_{1-3} alkylcarboxamido (bijvoorbeeld N,N-dimethylcarboxamido) of fenylsulfonyl voorstelt. Met meer voorkeur stelt R^1 een waterstofatoom voor of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl), C_{3-4} alkenyl (bijvoorbeeld prop-2-enyl), C_{3-4} alkynyl (bijvoorbeeld prop-2-ynyl), C_{5-6} cycloalkylmethyl (bijvoorbeeld cyclopentylmethyl), fenyl C_{1-2} alkyl (bijvoorbeeld benzyl), C_{1-3} alkoxycarbonyl (bijvoorbeeld methoxycarbonyl) of N,N-di C_{1-3} alkylcarboxamido (bijvoorbeeld N,N-dimethylcarboxamido). Met de meeste voorkeur stelt R^1 een waterstofatoom voor of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl), C_{3-4} alkenyl (bijvoorbeeld prop-2-enyl), C_{3-4} alkynyl (bijvoorbeeld prop-2-ynyl), C_{5-6} cycloalkylmethyl (bijvoorbeeld cyclopentylmethyl), fenyl C_{1-2} alkyl (bijvoorbeeld benzyl) of N,N-di C_{1-3} alkylcarboxamido (bijvoorbeeld N,N-dimethylcarboxamido).

Een andere voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin R^2 een waterstofatoom of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl), in het bijzonder een waterstofatoom voorstelt.

Een andere voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin R^3 een waterstofatoom of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl), in het bijzonder een waterstofatoom voorstelt.

Een verdere voorkeursklasse van verbindingen met for-

mule 2 is die, waarin R^4 een waterstofatoom of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl) voorstelt. In het bijzonder is R^4 een methylgroep.

Een andere voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin Q een waterstofatoom, een halogeenatoom (bijvoorbeeld fluor), hydroxyl, C_{1-3} alkoxy (bijvoorbeeld methoxy) of C_{1-3} alkyl (bijvoorbeeld methyl) voorstelt. In het bijzonder stelt Q een waterstofatoom, een halogeenatoom (bijvoorbeeld fluor) of een hydroxylgroep voor. Q stelt liefst waterstof of fluor voor.

Wanneer Q een andere substituent voorstelt dan een waterstofatoom, bevindt Q zich bij voorkeur op de b- of c-plaats van het indool-molecuulgedeelte met formule 5.

Een andere voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin A-B staat voor $CH-CH_2$.

Een verdere voorkeursklasse van verbindingen met formule 2 is die, waarin n een waarde heeft van 2 of 3, in het bijzonder 2.

Een voorkeursgroep van verbindingen met formule 2 is die, waarin R^1 waterstof of C_{1-3} alkyl, C_{3-4} alkenyl, C_{3-4} alkynyl, C_{5-6} cycloalkylmethyl, fenyl C_{1-2} alkyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl of N,N-di- C_{1-3} alkoxycarboxamido voorstelt; R^2 en R^3 elk waterstof voorstellen; R^4 waterstof of C_{1-3} alkyl voorstelt; Q waterstof of halogeen of hydroxyl voorstelt; A-B staat voor $CH-CH_2$ of $C = CH$; en n een waarde heeft van 2 of 3.

Een groep van verbindingen met formule 2, die bijzondere voorkeur verdienen, is die waarin R^1 waterstof of methyl, prop-2-enyl, prop-2-ynyl, cyclopentylmethyl, benzyl of N,N-dimethylcarboxamido, R^2 en R^3 elk waterstof, R^4 methyl, Q waterstof of fluor, A-B $CH-CH_2$ en n 2 of 3 voorstellen.

Binnen de bovengenoemde geprefereerde en bijzonder geprefereerde groepen van verbindingen is een speciaal belangrijke groep van verbindingen die, waarin n 2 voorstelt.

Voorkeursverbindingen volgens de uitvinding zijn:

6-fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-on;

1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on;

9-(cyclopentylmethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on;

1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-

9-(2-propynyl)-4H-carbazol-4-on;

een verdere geprefereerde verbinding volgens de uitvinding is 6,7,8,9-tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-cyclohept[b]indol-10(5H)-on; en hun fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten.

Een bijzonder geprefereerde verbinding volgens de uitvinding is 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten (bijvoorbeeld hydraten) daarvan.

Geprefereerde vormen van deze verbinding zijn het hydrochloride en het maleaat. Een bijzonder geprefereerde vorm is het hydrochloride-monohydraat.

Het zal duidelijk zijn dat de uitvinding zich uitstrekt tot andere fysiologisch aanvaardbare equivalenten van de verbindingen volgens de uitvinding, met name fysiologisch aanvaardbare verbindingen, die in vivo worden omgezet in de moederverbinding met formule 2.

Verbindingen volgens de uitvinding zijn krachtige en selectieve antagonisten van 5-HT-geïnduceerde reacties van uit de rat geïsoleerd vagus nerve-preparaat en fungeren aldus als krachtige en selectieve antagonisten van het "neuronale" 5-HT receptortype, dat op primaire afferente zenuwen aanwezig is. Receptoren van dit type worden nu aangeduid als 5-HT₃ receptoren. Zulke receptoren zijn ook aanwezig in het centrale zenuwstelsel. 5-HT komen op ruime schaal voor in de neuronale banen in het centrale zenuwstelsel en het is bekend dat verstoring van deze 5-HT bevattende banen leidt tot verandering van gedragsyndromen, zoals stemming, psychomotorische activiteit, eetlust en geheugen.

Verbindingen met formule 2, die het effect van 5-HT bij 5-HT₃ receptoren tegenwerken, zijn nuttig voor de behandeling van toestanden zoals psychotische afwijkingen (bijvoorbeeld schizofrenie en manie), angsttoestanden en misselijkheid en braken, in het bijzonder indien verband houdend met kanker-chemotherapie en radiotherapie. Verbindingen met formule 2 zijn ook nuttig voor de behandeling van gastrische stagnatie; symptomen van functiestoornis van het maag-darmkanaal, zoals optreden bij dyspepsie, maagzweer, reflux oesofagitis, flatulentie en geïrriteerde darmsyndroom; migraine; en pijn. Verbindingen met formule 2 kunnen ook

. 8702151

worden gebruikt bij de behandeling van afhankelijkheid van geneesmiddelen en stoffen van misbruik, depressie en dementie en andere cognitieve afwijkingen.

Anders dan bij de bestaande behandelingen met geneesmiddelen voor sommige van de bovengenoemde toestanden valt van de verbindingen volgens de uitvinding wegens hun hoge selectiviteit voor 5-HT₃ receptors niet te verwachten, dat zij ongewenste neveneffecten veroorzaken. Zo kunnen bijvoorbeeld neuroleptische geneesmiddelen extrapyramidale effecten vertonen, zoals tardieve dyskinesia, en kunnen benzodiazepinen afhankelijkheid veroorzaken.

In een ander aspect verschaft de uitvinding een werkwijze ter behandeling van een menselijk of dierlijk subject, lijdende aan een psychotische afwijking, zoals schizofrenie of manie; of aan angsttoestanden; of aan misselijkheid of braken, in het bijzonder indien gepaardgaande met kanker-chemotherapie en radiotherapie; maagstagnering; symptomen van functieverstoring van het maag-darmkanaal, zoals dyspepsie, reflux-oesofagitis, maagzweer, flatulentie en irriteerbare darmsyndroom; migraine, of pijn, door toediening van een effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 2 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

De uitvinding verschaft tevens een farmaceutische compositie, omvattende tenminste één verbinding, gekozen uit tricyclische ketonderivaten met formule 2, hun fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten (bijvoorbeeld hydraten), voor gebruik in menselijk of veterinair medicijn en samengesteld voor toediening via elke geschikte route.

Dergelijke composities kunnen op conventionele wijze worden samengesteld onder toepassing van één of meer fysiologisch aanvaardbare dragers en/of excipiëntia.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen aldus worden samengesteld voor orale, buccale, parenterale, rectale of transdermale toediening of in een vorm, geschikt voor toediening door inhalatie of insufflatie (door de mond of de neus).

Voor orale toediening kunnen de farmaceutische composities de vorm hebben van bijvoorbeeld tabletten of capsules, die door conventionele middelen zijn bereid met farmaceutisch aanvaardbare excipiëntia, zoals bindmiddelen (bijvoorbeeld voorgegelatiniseerd maiszetmeel, polyvinylpyrrolidon of hydroxypropylmethylcellulose); vulstoffen (bijvoor-

beeld lactose, microkristallijne cellulose of calciumwaterstoffosfaat); smeermiddelen (bijvoorbeeld magnesiumstearaat, talk of silica); desintegratiemiddelen (bijvoorbeeld aardappelzetmeel of natriumzetmeelglycolaat); of bevochtigingsmiddelen (bijvoorbeeld natriumlaurylsulfaat). De tablet-

5 ten kunnen op bekende wijze worden bekleed. Vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen de vorm hebben van bijvoorbeeld oplossingen, siropen of suspensies, of kunnen worden aangeboden als droog produkt voor constitutie met of andere geschikte dragers vóór het gebruik. Dergelijke vloeibare preparaten kunnen door conventionele middelen worden bereid

10 met farmaceutisch aanvaardbare toevoegsels, zoals suspendeermiddelen (bijvoorbeeld sorbitol-siroop, cellulosederivaten of gehydrogeneerde eetbare vetten); emulgatoren (bijvoorbeeld lecithine of acacia); niet-waterige dragers (bijvoorbeeld amandelolie, olieachtige esters, ethyl-alcohol of gefractioneerde plantaardige oliën); en conserveermiddelen

15 (bijvoorbeeld methyl- of propyl-p-hydroxybenzoaten of sorbinezuur). De preparaten kunnen ook bufferzouten, smaakstoffen, kleurstoffen en zoetmiddelen bevatten.

Preparaten voor orale toediening kunnen op geschikte wijze worden samengesteld voor beheerste afgifte van de actieve verbinding.

20 ding.

Voor buccale toediening kunnen de composities de vorm hebben van tabletten of zuigtabletten, die op conventionele wijze zijn samengesteld.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden

25 samengesteld voor parenterale toediening door injectie, bijvoorbeeld door bolusinjectie of continue infusie. Preparaten voor injectie kunnen worden aangeboden in de vorm van doseereenheden, bijvoorbeeld in ampullen of in multi-dosisvaten, met een toegevoegd conserveringsmiddel. De composities kunnen de vorm hebben van suspensies, oplossingen of emulsies

30 in olieachtige of waterige dragers, en kunnen hulpmiddelen bevatten, zoals suspendeermiddelen, stabiliseringsmiddelen en/of dispergeermiddelen. Ook kan de actieve stof de vorm van een poeder hebben voor constitutie vóór het gebruik met een geschikte drager, bijvoorbeeld steriel pyrogeenvrij water.

35 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden verwerkt tot rectale composities, zoals suppositoria, die bijvoorbeeld

conventionele basisstoffen voor suppositoria bevatten, zoals cacaoboter of andere glyceriden.

Behalve de eerderbeschreven preparaten kunnen de verbindingen volgens de uitvinding ook worden verwerkt tot depot-preparaten. Dergelijke langwerkende preparaten kunnen worden toegediend door implantatie (bijvoorbeeld subcutaan, transcutaan of intramusculair) of door intramusculaire injectie. Zo kunnen bijvoorbeeld de verbindingen volgens de uitvinding worden samengesteld met geschikte polymere of hydrofobe materialen (bijvoorbeeld als emulsie in een aanvaardbare olie) of ionen-uitwisselende harsen, of als matig oplosbare derivaten, bijvoorbeeld als een matig oplosbaar zout.

Voor toediening door inhalatie worden de verbindingen volgens de uitvinding op geschikte wijze geleverd in de vorm van een aerosol-spray vanuit een onder druk staande verpakking of een nebulisator onder toepassing van een geschikt drijfgas, bijvoorbeeld dichloordifluormethaan, trichloorfluormethaan, dichloortetrafluormethaan, kooldioxyde of ander geschikt gas. In het geval van een onder druk staande aerosol kan de doseereenheid worden bepaald door verschaffing van een klep, die een afgemeten hoeveelheid aflevert. Capsules en patronen van bijvoorbeeld gelatine voor toepassing in een inhalator of insufflator kan worden samengesteld als een poedermengsel van een verbinding volgens de uitvinding en een geschikte poederbasis, zoals lactose of zetmeel.

Voor intranasale toediening kunnen de verbindingen volgens de uitvinding worden samengesteld als oplossingen voor toediening via een geschikt afmeet- of doseereenheid-orgaan of als een poedervormig mengsel met een geschikte drager voor toediening met behulp van een geschikt afleverorgaan.

De verbindingen met formule 2 kunnen ook worden toegediend in combinatie met andere therapeutische middelen. Zo kunnen bijvoorbeeld bij de behandeling van maagstagnatie, symptomen van functiestoornis van het maag-darmkanaal en misselijkheid en braken de verbindingen met formule 2 worden toegediend in combinatie met antisecretore middelen, zoals histamine H_2 -receptor antagonisten (bijvoorbeeld ranitidine, sufotidine of loxidine) of H^+K^+ ATPase inhibitors (bijvoorbeeld omeprazole).

Een voorgestelde dosis van de verbindingen volgens de

8702851

uitvinding voor toediening aan mensen (met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg) is 0,001 - 100 mg, bijvoorbeeld 0,01 - 50 mg, bij voorkeur 0,1 - 20 mg van het actieve bestanddeel per doseereenheid, die bijvoorbeeld 1 - 4 maal per dag kan worden toegediend. De dosis is afhankelijk van de toedieningsroute en de te behandelen toestand. Het zal duidelijk zijn dat routinevariaties van de dosis moeten worden gemaakt in afhankelijkheid van de leeftijd en het gewicht van de patiënt, alsmede de ernst van de te behandelen toestand.

Volgens een ander aspect van de uitvinding kunnen verbindingen met formule 2 en fysiologisch aanvaardbare zouten of solvaten daarvan worden bereid volgens de nader te beschrijven algemene methoden. In de volgende beschrijving hebben de groepen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, Q, n en Im de betekenis als gegeven voor de verbindingen met formule 2, tenzij anders wordt vermeld.

Volgens een eerste algemene werkwijze (A) wordt een verbinding met formule 2, waarin A - B de groep C = CH voorstelt, bereid door dehydratering van een verbinding met formule 6 of een beschermd derivaat daarvan, waar nodig gevolgd door verwijdering van eventuele beschermende groepen.

De dehydratatie kan op conventionele wijze geschieden, bijvoorbeeld door gebruik van een organisch of mineraal zuur (bijvoorbeeld p-tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur, trifluorazijnzuur of chloorwaterstofzuur) in een geschikt oplosmiddel, zoals een ther (bijvoorbeeld tetrahydrofuran), een alcohol (bijvoorbeeld methanol) of ijsazijn bij een temperatuur van 0 - 100°C.

Volgens een bijzondere uitvoeringsvorm van deze werkwijze wordt een verbinding met formule 2, waarin A - B de groep C = CH voorstelt, direct bereid door reactie van een verbinding met formule 7 of een beschermd derivaat daarvan met een verbinding met formule 8 of een beschermd derivaat daarvan, in tegenwoordigheid van een base, zoals een alkalimetaalamide (bijvoorbeeld lithiumdiisopropylamide) in een inert oplosmiddel, zoals een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran). De hydratatie wordt dan in situ uitgevoerd onder toepassing van de geschikte omstandigheden, zoals hierboven beschreven, zonodig gevolgd door verwijdering van beschermende groepen. Verbindingen met formule 6 kunnen in deze bijzondere uitvoeringsvorm van werkwijze (A) als tussenprodukten wor-

. 8702851

den geïsoleerd.

Volgens een verdere uitvoeringsvorm van deze werkwijze wordt een verbinding met formule 2, waarin A - B de groep C=CH voorstelt, bereid door omzetting van de hydroxylgroep van een verbinding met formule 6 in een verlatende groep, zoals een hydrocarbonylsulfonaat (bijvoorbeeld een mesylaat of een trifluormethaansulfonaat) onder toepassing van conventionele methoden in tegenwoordigheid van een base (bijvoorbeeld triethylamine of waterig natriumhydroxyde) in een oplosmiddel, zoals een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran) of een alcohol (bijvoorbeeld methanol).

Volgens een andere algemene werkwijze (B) kan een verbinding met formule 2 onder toepassing van conventionele technieken worden omgezet in een andere verbinding met formule 2. Voorbeelden van zulke conventionele technieken zijn hydrogenering, alkylering, acylering en door zuur gekatalyseerde splitsing, waar nodig onder gebruikmaking van beschermende groepen en verwijdering van zulke groepen.

Volgens één uitvoeringsvorm van @ interconversiewerkwijze (B) kunnen verbindingen met formule 2, waarin A - B de groep CH-CH₂ voorstelt en R¹ een andere groep is dan een C₃₋₆alkenyl- of een C₃₋₁₀alkynylgroep en/of Q een andere groep is dan een benzyloxygroep, worden bereid door hydrogenering van de overeenkomstige verbindingen, waarin A - B de groep C=CH voorstelt. Hydrogenering kan ook worden toegepast voor omzetting van een alkenyl- of een alkynylsubstituent in een alkylsubstituent of van een alkynylsubstituent in een alkenylsubstituent, of van een benzyloxysubstituent in een hydroxylgroep.

Hydrogenering volgens de algemene werkwijze (B) kan worden uitgevoerd volgens conventionele procedures, bijvoorbeeld met waterstof in tegenwoordigheid van een edelmetalkatalysator (bijvoorbeeld palladium, Raney-nikkel, platina of rhodium). De katalysator kan op een drager zijn aangebracht, bijvoorbeeld kool, alumina, of kan ook een homogene katalysator zijn, zoals tris(trifenyfosfine)rhodiumchloride. De hydrogenering wordt in het algemeen uitgevoerd in een oplosmiddel, zoals een alcohol (bijvoorbeeld methanol of ethanol), een ether (bijvoorbeeld dioxan), een gehalogeneerde koolwaterstof (bijvoorbeeld dichloormethaan) of een ester (bijvoorbeeld ethylacetaat) of mengsels daarvan en bij een temperatuur tussen -20 en +100°C, bij voorkeur tussen 0 en 50°C.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de interconversiewerkwijze (B) kan een verbinding met formule 2, waarin R^1 C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl of fenyl C_{1-3} alkyl voorstelt, of een verbinding waarin tenminste één van de groepen R^2 en R^3 C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-6} alkenyl of fenyl C_{1-3} alkyl voorstelt, of een verbinding waarin Q C_{1-4} alkoxy of fenyl C_{1-3} alkoxy voorstelt, of een verbinding waarin R^7 en/of R^8 C_{1-4} alkyl of C_{3-4} alkenyl voorstelt, worden bereid door alkylering van een verbinding met formule 2, waarin één of meer van de groepen R^1 , R^2 , R^3 , R^7 en R^8 een waterstofatoom voorstelt of waarin Q een hydroxylgroep voorstelt.

De term "alkylering" volgens de algemene werkwijze (B) omvat aldus ook de introductie van andere groepen, zoals cycloalkyl, alkenyl of fenalkyl.

De bovenbedoelde alkyleringsreacties kunnen tot stand worden gebracht onder toepassing van het geschikte alkyleringsmiddel, gekozen uit verbindingen met de formule R^9Z , waarin R^9 C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl of fenyl C_{1-3} alkyl voorstelt en Z een verlatend atoom of groep, zoals halogeen (bijvoorbeeld chloor, broom of jodium), een acyloxygroep (bijvoorbeeld trifluoracetyloxy of acetoxy) of een sulfonyloxygroep (bijvoorbeeld trifluormethaansulfonyloxy, p-tolueensulfonyloxy of methaansulfonyloxy); of een sulfaat met de formule $(R^9)_2SO_4$.

De alkyleringsreactie wordt op geschikte wijze uitgevoerd in een inert organisch oplosmiddel, zoals een gesubstitueerd amide (bijvoorbeeld dimethylformamide), een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran) of een aromatische koolwaterstof (bijvoorbeeld toluen), bij voorkeur in tegenwoordigheid van een base. Voorbeelden van geschikte basen zijn alkalimetaalhydriden (bijvoorbeeld natriumhydride), alkalimetaalamiden (bijvoorbeeld natriumamide of lithiumdiisopropylamide), alkalimetaalcarbonaten (bijvoorbeeld natriumcarbonaat) of een alkalimetaalalkoxyde (bijvoorbeeld natrium- of kaliummethoxyde, -ethoxyde of -tertiair butoxyde). De reactie kan op geschikte wijze worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen -80 en $+100^\circ C$, bij voorkeur tussen -80 en $+50^\circ C$.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de algemene werkwijze (B) kan een verbinding met formule 2, waarin R^1 $-CO_2R^5$, $-COR^5$,

. 8702851

$-\text{CONR}^5\text{R}^6$ of $-\text{SO}_2\text{R}^5$ worden bereid door acylering van een verbinding met formule 2-waarin R^1 een waterstofatoom voorstelt. De acyleringsreacties kunnen worden uitgevoerd onder toepassing van een geschikt acyleringsmiddel volgens conventionele procedures.

- 5 Geschikte acyleringsmiddelen zijn onder meer acyl-halogeniden (bijvoorbeeld acyl-, alkylsulfonyl- of arylsulfonylchloride, -bromide of -jodide), gemengde en symmetrische anhydriden (bijvoorbeeld een symmetrisch anhydride met de formule $(\text{R}^5\text{CO})_2\text{O}$), laag alkylhalogeenformiaten (bijvoorbeeld laag alkylchlorformiaten), sulfonaten, 10 bijvoorbeeld hydrocarbylsulfonaten, zoals p-tolueensulfonaat), carbamoyl-halogeniden (bijvoorbeeld carbamoylchloriden met de formule $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCOC1}$), carbonaten en isocyanaten (bijvoorbeeld isocyanaten met de formule R^5NCO).

- De reactie kan worden uitgevoerd in tegenwoordigheid van 15 een base, zoals een alkalimetaalhydride (bijvoorbeeld natrium- of kaliumhydride), een alkaliemtaalcarbonaat (bijvoorbeeld natrium- of kaliumcarbonaat), een alkalimetaalalkoxyde (bijvoorbeeld kalium tertiair butoxyde), butyllithium, lithiumdiisopropylamide of een organisch tertiair amine (bijvoorbeeld triëthylamine of pyridine).

- 20 Geschikte oplosmiddelen, die voor de acylering van de algemene werkwijze (B) kunnen worden gebruikt, zijn onder meer amiden (bijvoorbeeld dimethylformamide of dimethylaceetamide), ethers (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan), gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld methyleenchloride), nitrilen (bijvoorbeeld acetonitrile) en 25 esters (bijvoorbeeld ethylacetaat). De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen -10 en $+150^\circ\text{C}$.

- Volgens nog een verdere uitvoeringsvorm van de algemene werkwijze (B) kan een verbinding met formule 2, waarin Q een hydroxylgroep voorstelt, uit de overeenkomstige verbinding, waarin Q een alkoxy- 30 of benzyloxygroep voorstelt, worden bereid door splitsing, gekatalyseerd door zuur. De reactie kan worden uitgevoerd met behulp van een Lewis-zuur, zoals boortribromide of aluminiumtrichloride, in een oplosmiddel, zoals een gehalogeneerde koolwaterstof (bijvoorbeeld dichloormethaan). De reactietemperatuur kan geschikt zijn gelegen tussen -80 en $+100^\circ\text{C}$.

- 35 Volgens een andere algemene werkwijze (C) kan een verbinding met de algemene formule 2, waarin A - B de groep $\text{CH}-\text{CH}_2$ voor-

stelt, worden bereid door reactie van een verbinding met formule 7 of een beschermd derivaat daarvan met een verbinding met formule 9, waarin L een verlatend atoom of groep voorstelt, zoals een halogeenatoom of een acyloxy- of sulfonyloxygroep, zoals eerder omschreven voor Z, of een beschermd derivaat daarvan, in tegenwoordigheid van een base, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer beschermende groepen. Voorbeelden van geschikte basen zijn alkalimetaalhydriden (bijvoorbeeld natrium- of kaliumhydride), alkalimetaalalkoxyden (bijvoorbeeld kalium tertiair butoxyde) of alkalimetaalamiden (bijvoorbeeld lithium-triisopropylamide). De reactie kan geschikt worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel, zoals een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran), een gesubstitueerd amide (bijvoorbeeld dimethylformamide) of een aromatische koolwaterstof (bijvoorbeeld toluen) bij een temperatuur tussen -80 en +50°C.

Volgens een andere algemene werkwijze (D) kan een verbinding met formule 2, waarin A - B de groep $\text{CH}-\text{CH}_2$ voorstelt, worden bereid door oxydatie van een verbinding met formule 10, waarin A een waterstofatoom of een hydroxylgroep voorstelt, of een zout of beschermd derivaat daarvan, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer beschermende groepen.

De oxydatie kan worden uitgevoerd volgens conventionele methoden en de reactiecomponenten en reactieomstandigheden worden daarbij zodanig gekozen, dat zij geen oxydatie van het indoolmolecuulgedeelte of andere functionele groepen veroorzaken. De oxydatie wordt bij voorkeur uitgevoerd onder toepassing van een mild oxydatiemiddel.

Voor de oxydatie van een verbinding met formule 10, waarin A een waterstofatoom voorstelt, zijn voorbeelden van geschikte oxydatiemiddelen chinonen in tegenwoordigheid van water (bijvoorbeeld 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon of 2,3,5,6-tetrachloor-1,4-benzochinon), seleniumdioxide, cerium (IV) oxydatiereagentia (bijvoorbeeld cerium (IV) ammoniumnitraat) en chroom (VI) oxydatiemiddelen, bijvoorbeeld een oplossing van chroomzuur in aceton, bijvoorbeeld Jones' reagens, of chroomtrioxide in pyridine).

Voor oxydatie van een verbinding met formule 10, waarin A een hydroxylgroep voorstelt, zijn voorbeelden van geschikte oxydatiemiddelen chinonen in tegenwoordigheid van water (bijvoorbeeld 2,3-di-

. 8702851

chloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon of 2,3,5,6-tetrachloor-1,4-benzochinon), ketonen (bijvoorbeeld aceton, methylethylketon of cyclohexanon) in tegenwoordigheid van een base (bijvoorbeeld aluminium tertiair butoxyde), chroom (VI)oxydatiemiddelen (bijvoorbeeld een oplossing van chroomzuur in aceton, bijvoorbeeld Jones's reagens, of chroomtrioxyde in pyridine), N-halogeensuccinimiden (bijvoorbeeld N-chloorsuccinimide of N-broomsuccinimide), dialkylsulfoxyden (bijvoorbeeld dimethylsulfoxyde) in tegenwoordigheid van een activeringsmiddel, zoals N,N'-dicyclohexylcarbodiimide of een acylhalogenide (bijvoorbeeld oxalylchloride of tosylchloride), pyridine-zwaveltrioxydecomplex en dehydrogeneringskatalysatoren (bijvoorbeeld koperchlorimiet, zinkoxyde, koper of zilver).

Geschikte oplosmiddelen kunnen worden gekozen uit ketonen (bijvoorbeeld aceton of butanon), ethers (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan), amiden (bijvoorbeeld dimethylformamide), alcoholen (bijvoorbeeld methanol), koolwaterstoffen (bijvoorbeeld benzeen of toluen), gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld dichloormethaan) en water of mengsels daarvan.

De werkwijze wordt geschikt uitgevoerd bij een temperatuur tussen -70 en $+50^{\circ}\text{C}$. Uiteraard zal de keuze van het oxydatiemiddel de bij voorkeur toe te passen reactietemperatuur beïnvloeden.

Verbindingen met formule 6 en 9 zijn nieuwe verbindingen en vormen een verder aspect van de uitvinding.

Volgens een andere algemene werkwijze (E) kan een verbinding met formule 2, waarin A-B de groep $\text{CH}-\text{CH}_2$ voorstelt, worden bereid door cyclisatie van een verbinding met formule 11 of een zout of beschermd derivaat daarvan, waar nodig gevolgd door verwijdering van één of meer beschermende groepen.

Het zal duidelijk zijn dat de verbindingen met formule 11 kunnen voorkomen in de overeenkomstige enol-hydrazon-tautomere vorm.

De cyclisatie kan worden uitgevoerd in waterige of niet-waterige media in tegenwoordigheid van een zure katalysator. Wanneer een waterig medium wordt toegepast, kan dit water zijn of een waterig organisch oplosmiddel, zoals waterige alcohol (bijvoorbeeld methanol, ethanol of isopropanol) of een waterige ether (bijvoorbeeld ioxan of tetrahydrofuran), alsook mengsels van zulke oplosmiddelen; als de zure katalysator kan bijvoorbeeld een anorganisch zuur, zoals geconcentreerd zoutzuur of

zwavelzuur worden gebruikt (in sommige gevallen kan de zure katalysator tevens als reactieoplosmiddel fungeren). In een watervrij reactiemedium, dat één of meer alcoholen of ethers, bijvoorbeeld zoals boven beschreven), carbonzuren (azijnzuur) of esters (bijvoorbeeld ethylacetaat) kan omvatten, zal de zure katalysator in het algemeen een Lewis-zuur zijn, zoals boortrifluoride, zinkchloride of magnesiumchloride. De cycliseringsreactie kan geschikt worden uitgevoerd bij temperaturen tussen 20 en 200°C, bij voorkeur tussen 50 en 125°C.

Ook kan de werkwijze worden uitgevoerd in tegenwoordigheid van polyfosfaatester in een reactiemedium, dat één of meer organische oplosmiddelen kan omvatten, bij voorkeur gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals chloroform, dichloormethaan, dichloorethaan, dichloordifluormethaan of mengsels daarvan. Polyfosfaatester is een mengsel van esters, dat kan worden bereid uit fosforpentoxyde, diëthylether en chloroform volgens de methode, beschreven in "Reagents for Organic Synthesis" (Fieser en Fieser, John Wiley en Sons 1967).

Volgens een bijzondere uitvoeringsvorm van de werkwijze (E) kan een verbinding met de algemene formule 2 direct worden bereid door reactie van een verbinding met formule 12 of een zout daarvan met een verbinding met formule 13 of een beschermd derivaat daarvan onder de geschikte omstandigheden, zoals hierboven beschreven, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer beschermende groepen. In deze bijzondere uitvoeringsvorm kunnen verbindingen met formule 11 als tussenproducten worden geïsoleerd.

Een beschermd derivaat met formule 13 kan bijvoorbeeld één carbonylgroep of beide carbonylgroepen in beschermd toestand (bijvoorbeeld als een enolether) bevatten. Het zal duidelijk zijn dat wanneer een verbinding met formule 13 wordt gebruikt, waarin de carbonylgroep in de 3-positie is beschermd, het nodig kan zijn de beschermende groep te verwijderen teneinde reactie met de verbinding met formule 12 te doen plaatsvinden. Verwijdering van de beschermende groep kan geschieden volgens conventionele methoden, zoals nader zullen worden beschreven. Desgewenst kan verwijdering van een beschermende groep in situ geschieden.

Het zal duidelijk zijn dat het bij de bovenbeschreven transformaties nodig of gewenst kan zijn gevoelige groepen in het molecuul

. 8702851

van de betrokken verbinding te beschermen, teneinde ongewenste neven-reacties te voorkomen. Zo kan het bijvoorbeeld noodzakelijk zijn dat de ketogroep wordt beschermd, bijvoorbeeld als een ketal of een thio-ketal of als een enolether. Ook kan het noodzakelijk zijn de carbazonen/5 of imidazool stikstofatomen te beschermen, bijvoorbeeld met een arylthylgroep (bijvoorbeeld methoxymethyl), acylgroep (bijvoorbeeld benzyl-oxycarbonyl) of een sulfonylgroep (bijvoorbeeld N,N-dimethylaminosulfonyl of p-tolueensulfonyl). Wanneer Q een hydroxylgroep voorstelt, kan het nodig zijn dat de hydroxylgroep wordt beschermd, bijvoorbeeld met een10 arylmethyl (bijvoorbeeld benzyl of trityl) groep.

Volgens een andere algemene werkwijze (F), kan een verbinding met formule 2 worden bereid door verwijdering van één of meer beschermende groepen van een beschermde vorm van een verbinding met formule 1. Verwijdering van beschermende groepen kan geschieden onder toe-15 passing van conventionele technieken, zoals beschreven in "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Zo kan bijvoorbeeld een ketal, zoals een alkyleenketal-groep, worden verwijderd door behandeling met een mineraal zuur, zoals20 zoutzuur. Een thioketalgroep kan worden afgesplitst door behandeling met een kwik(II)zout (bijvoorbeeld kwik(II)chloride) in een geschikt oplosmiddel, zoals ethanol. Een enolether kan worden gehydrolyseerd in tegenwoordigheid van een waterig zuur (bijvoorbeeld verdund zwavelzuur of zoutzuur). Een arylmethyl N-beschermende groep kan worden afgesplitst25 door hydrogenolyse in tegenwoordigheid van een katalysator (bijvoorbeeld palladium op kool) en een tritylgroep kan eveneens worden afgesplitst door zure hydrolyse (bijvoorbeeld met verdund zoutzuur of azijnzuur). Een alkoxyalkylgroep kan worden verwijderd met behulp van een Lewis-zuur, zoals boortribromide. Een acylgroep kan worden verwijderd30 door hydrolyse onder zure of basische omstandigheden (bijvoorbeeld onder toepassing van broomwaterstofzuur of natriumhydroxyde). Een sulfonylgroep kan worden verwijderd door alkalische hydrolyse. Een arylmethyl OH-beschermende groep kan worden afgesplitst onder zure omstandigheden (bijvoorbeeld met verdund azijnzuur, broomwaterstofzuur of boortribromide) of35 door hydrogenolyse in tegenwoordigheid van een katalysator (bijvoorbeeld palladium op kool).

. 8702851

Verbindingen met formule 6 kunnen worden bereid door condensatie van een verbinding met formule 7 of een beschermd derivaat daarvan met een verbinding met formule 8 of een beschermd derivaat daarvan in tegenwoordigheid van een base, zoals een alkalimetaalamide (bijvoorbeeld lithiumdiisopropylamide) in een inert oplosmiddel, zoals een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran).

Verbindingen met formule 7 kunnen bijvoorbeeld worden bereid volgens methoden, analoog aan die welke door Oikawa and Yonemitsu in J. Org. Chem. 42 (1977) 1213 zijn beschreven.

Verbindingen met formule 8 kunnen bijvoorbeeld worden bereid door oxydatie van het overeenkomstige hydroxymethylimidazool met formule 14 of een beschermd derivaat daarvan met een oxydatiemiddel zoals mangaandioxyde.

Verbindingen met formule 9, waarin L een halogeenatoom voorstelt, kunnen worden verkregen door reactie van een verbinding met formule 14 of een beschermd derivaat daarvan met een halogeneringsmiddel, zoals thionylchloride of een fosfortrihalogenide (bijvoorbeeld fosfortrichloride). Verbindingen met formule 9, waarin L een acyloxygroep of sulfonyloxygroep voorstelt, kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met formule 14 met een geschikt acylerings- of sulfonyleringsmiddel, zoals een anhydride of een sulfonylhalogenide (bijvoorbeeld methaansulfonylchloride), desgewenst in tegenwoordigheid van een base (bijvoorbeeld triethylamine of pyridine).

Verbindingen met formule 10 kunnen bijvoorbeeld worden bereid door reactie van een verbinding met formule 2 met een geschikt reductiemiddel. Zo kan een verbinding met formule 10, waarin A een waterstofatoom voorstelt, worden bereid door reactie van een verbinding met formule 2 met een hydride-reductiemiddel, zoals diisobutylaluminiumhydride of natriumboorhydride. Wanneer diisobutylaluminiumhydride wordt gebruikt, kan het nodig zijn na de reactie nog een hydrogenering uit te voeren.

Hydrogenering kan geschieden volgens conventionele procedures, bijvoorbeeld zoals beschreven voor werkwijze (D). Een verbinding met formule 10, waarin A een hydroxylgroep voorstelt, kunnen bijvoorbeeld worden bereid door reactie van een verbinding met formule 2 met een alkalimetaalhydride (bijvoorbeeld lithiumhydride).

. 870285?

Verbindingen met formule 11 kunnen bijvoorbeeld worden bereid door reactie van een verbinding met formule 12 of een zout daarvan met een verbinding met formule 13 of een beschermd derivaat daarvan in een geschikt oplosmiddel, zoals een alcohol, en bij een temperatuur van bijvoorbeeld 20 - 100°C.

Verbindingen met formule 13 kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met formule 9 of een beschermd derivaat daarvan met het geschikte 1,3-diketon of een beschermd derivaat daarvan onder de omstandigheden, hierboven beschreven voor de werkwijze (C).

Verbindingen met formule 12 en 14 zijn bekend of kunnen uit bekende verbindingen volgens conventionele procedures worden bereid.

Indien men een verbinding volgens de uitvinding wenst te isoleren als een zout, bijvoorbeeld een fysiologisch aanvaardbaar zout, kan zulks worden bereikt door reactie van de verbinding met formule 2 in de vorm van de vrije base met een geschikt zuur, bij voorkeur met een equivalente hoeveelheid, in een geschikt oplosmiddel, zoals een alcohol (bijvoorbeeld ethanol of methanol), een waterige alcohol (bijvoorbeeld waterige ethanol), een ester (bijvoorbeeld ethylacetaat) of een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran).

Fysiologisch aanvaardbare zouten kunnen eveneens worden bereid uit andere zouten, waaronder andere fysiologisch aanvaardbare zouten, van de verbinding met formule 2 onder toepassing van conventionele methoden.

Individuele enantiomeren van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden verkregen door scheiding van een mengsel van enantiomeren (bijvoorbeeld een racemisch mengsel) onder toepassing van conventionele middelen, zoals een optisch actief zuur; zie bijvoorbeeld "Stereochemistry of Carbon Compounds" door E.L. Eliel (McGraw Hill 1962) en "Tables of Resolving Agents" door S.H. Wilen).

Voorbeelden van optisch actieve zuren, die gebruikt kunnen worden voor de vorming van zouten met de racemische verbindingen, zijn de (R) en (S) vormen van organische carbonzuren en sulfonzuren, zoals wijnsteen zuur, di-p-toluoyl-wijnsteen zuur, kamfersulfonzuur en melkzuur. Het verkregen mengsel van isomere zouten kan bijvoorbeeld door fractionele kristallisatie worden gescheiden in de diastereoïsomeren, waarna desge-

wenst het beoogde optisch actieve isomeer in de vrije base kan worden omgezet. -

De bovenbeschreven werkwijzen voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden toegepast als de laatste hoofdtrap in de preparatieve reeks. Dezelfde algemene werkwijzen kunnen worden toegepast voor de introductie van de gewenste groepen in een tussentrap bij de trapsgewijze vorming van de beoogde verbinding, en het zal duidelijk zijn dat deze algemene werkwijzen op verschillende manieren in dergelijke meertrapswerkwijzen kunnen worden gecombineerd. De opeenvolging van de reacties in meertrapswerkwijzen dient uiteraard zodanig te worden gekozen, dat de toegepaste reactieomstandigheden geen invloed hebben op groepen in het molecuul, die in het eindproduct worden gewenst.

De uitvinding wordt verder toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden. Dunnelaagchromatografie (d.l.c.) werd uitgevoerd op silica, en flash-kolomchromatografie (FKC) en korte-baankolomchromatografie (KBKC) werden uitgevoerd op silica (respectievelijk Merck 9385 en Merck 7747). Oplossysteem A, zoals gebruikt voor chromatografie, is een dichloormethaan : ethanol : 0,88 ammoniakoplossing. ¹H-N.m.r. spectra werden verkregen bij 250 MHz (integratie, multipliciteit); multipliciteit: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br - breed. Organische extracten werden gedroogd boven magnesiumsulfaat of natriumsulfaat. Verder worden de volgende afkortingen gebruikt: THF = tetrahydrofuran; DMF = dimethylformamide; IMS = industriële spiritus.

25 Tussenproduct 1

5-Methyl-1-(trifenyilmethyl)-1H-imidazool-4-methanol

Een oplossing van trifenylchloormethaan (13,1 g) in droge DMF (80 ml) werd in de loop van 30 minuten bij kamertemperatuur onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4-methyl-5-imidazoolmethanol-hydrochloride (7,0 g) en triëthylamine (9,52 g) in droog DMF (75 ml), waarna het roeren nog 2,5 uur werd voortgezet. De suspensie werd uitgegoten op ijs (600 ml), geroerd gedurende 30 minuten en gefiltreerd. Het verkregen vaste materiaal (12,0 g) werd tweemaal aangewreven met aceton (2 x 250 ml), waarbij de titelverbinding werd verkregen (8,4 g), d.l.c. (Systeem A 94,5 : 5 : 0,5) Rf 0,19.

. 8702851

Tussenprodukt 25-Methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazool-4-carboxaldehyde

Een mengsel van 5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazool-4-methanol (4,0 g), mangaandioxyde (geactiveerd) (40 g) en dioxan (225 ml) werd bij kamertemperatuur gedurende de nacht geroerd. De suspensie werd gefiltreerd en het vaste materiaal werd gewassen met hete chloroform (1 l). De samengevoegde filtraten werden in vacuo verdampt, waarbij een vaste stof (4,0 g) achterbleef, die gezuiverd werd door FKC eluering met chloroform, waarbij een vaste stof werd verkregen, die met hexaan (ongeveer 50 ml) werd aangewreven, waardoor de titelverbinding werd verkregen (2,99 g) smeltpunt 184 - 188°C (ontleding).

Tussenprodukt 31,2,3,9-Tetrahydro-3-[hydroxy[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on

n-Butyllithium (1,57M; 1,08 ml) werd bij -78°C onder stikstof met roeren toegevoegd aan een oplossing van diisopropylamine (0,24 ml) in droge THF (7 ml), waarna het mengsel 30 minuten bij 0°C werd geroerd. De oplossing werd afgekoeld tot -78°C en onder stikstof via een canule met roeren toegevoegd aan 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4-H-carbazol-4-on (282 mg) van -78°C. Na een verblijf van 1 uur op -78°C, gevolgd door 1 uur op 0°C, werd het mengsel afgekoeld tot -78°C en behandeld met tussenprodukt 2 (500 mg) in THF (6 ml). Na een verblijf van 4 uur op -78°C kon het mengsel opwarmen tot 23°C, bij welke temperatuur het gedurende 14 uur werd geroerd. Het verkregen vaste materiaal (het reactiemengsel was verdampt) werd afgekoeld tot -78°C, behandeld met THF (10 ml), gevolgd door azijnzuur (1 ml), opgewarmd tot 0°C en uitgegoten in verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing (50 ml). Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 60 ml) en de gecombineerde gedroogde organische extracten werden verdampt. Het residu werd gezuiverd door KBKC eluering met Systeem A (967 : 30 : 3), waarbij de titelverbinding werd verkregen (280 mg), smeltpunt 141 - 147°C.

Tussenprodukt 43-(3-Fluorfenylhydrazono)-1-cyclohexan-1-ol

3-Fluorfenylhydrazine-hydrochloride (9,35 g) in water (100 ml) werd behandeld met 2N waterig natriumhydroxyde (29 ml) en de verkregen oplossing werd in de loop van 2 uur onder stikstof toegevoegd aan een geroerde oplossing van cyclohexan-1,3-dion (6,65 g) in wa-

ter (100 ml). Dit mengsel werd gedurende 18 uur geroerd en het gevormde precipitaat werd afgefiltreerd en vervolgens geroerd met water (150 ml). Het vaste materiaal werd opnieuw afgefiltreerd, met water (50 ml) gewassen en gedroogd, waarbij een poeder werd verkregen (9,90 g). Dit poeder
 5 werd gewassen met hexaan (2 x 200 ml) en het vaste materiaal werd verzameld als de titelverbinding (5,3 g), smeltpunt 142 - 144°C.

Tussenprodukt 5

7-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on

Een mengsel van ijsazijn (25 ml) 3-(3-fluorfenylhydrazo-
 10 no)-1-cyclohexen-1-ol (1,1 g) en versmolten zinkchloride (1,0 g) werd gedurende 20 uur op 100°C verhit. Het afgekoelde reactiemengsel werd uitgegoten in water (35 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 30 ml). De samengevoegde gedroogde organische extracten werden verdampt, waarbij een olie werd verkregen, die werd gezuiverd door KBKC eluering met ethyl-
 15 acetaat : hexaan (3 : 2), waarbij de titelverbinding (0,15 g) als een poeder werd verkregen, smeltpunt 231 - 233°C.

Tussenprodukt 6

7-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van 7-fluor-1,2,3,9-tetrahydro-4H-
 20 carbazol-4-on (1,0 g) in droge DMF (8 ml) werd druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan een geroerde, met ijs gekoelde suspensie van voorgewassen (hexaan : 2 x 10 ml) natriumhydride (78%'s dispersie in olie; 175 mg) in droge DMF (5 ml), waarna het roeren gedurende 1,5 uur bij kamertemperatuur werd voortgezet. De oplossing werd afgekoeld tot
 25 0°C, waarna joodmethaan (0,35 ml) druppelsgewijze werd toegevoegd, gevolgd door 2 uur roeren bij 0°C. De suspensie werd uitgegoten in 8%'s waterige natriumbicarbonaatoplossing (30 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 30 ml), waarna de gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt en in vacuo gedroogd bij 100°C gedurende 18 uur, waarbij
 30 de titelverbinding (1,03 g) als een vaste stof werd verkregen, smeltpunt 174 - 175°C.

Tussenprodukt 7

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

35 Een oplossing van trifenylchloormethaan (4,2 g) in droge DMF (40 ml) werd druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-

. 8702851

carbazol-4-on (3,5 g) en triëthylamine (1,75 ml) in droge DMF (35 ml). Na 4 uur roeren werd het mengsel uitgegoten in water (300 ml) en ge-extraheerd met dichloormethaan (3 x 100 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met water (200 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij een
 5 olie werd verkregen (ongeveer 9 g), die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (4,57 g) leverde in de vorm van een schuim, d.l.c (Systeem A 200 : 10 : 1) Rf 0,32.

Tussenprodukt 8

4-(Chloormethyl)-5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazool

10 Een oplossing van thionylchloride (1,3 ml) in droge dichloormethaan (10 ml) werd in de loop van 5 minuten toegevoegd aan een geroerde suspensie van 5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-methanol (5,0 g) in een mengsel van dichloormethaan (100 ml) en droge DMF (2 ml) van 0°C. Het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd bij 0°C,
 15 achtereenvolgens gewassen met 8%'s natriumbicarbonaatoplossing (2 x 50 ml), water (50 ml), en gedroogd en in vacuo beneden 40°C ingedampt, waarbij een olie (5 g) werd verkregen. Deze olie werd opgelost in ether (100 ml) en de verkregen oplossing werd gefiltreerd door een kussen van silica, dat verder werd geëluëerd met ether (2 x 100 ml). De gecombineerde filtra-
 20 ten werden beneden 40°C ingedampt tot een schuim, dat met koud hexaan werd aangewreven en gefiltreerd, hetgeen de titelverbinding (4,2 g) opleverde als een vaste stof, smeltpunt 133 - 135°C.

Tussenprodukt 9

25 3-Methoxy-6-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-2-cyclohexen-1-on

n-Butyllithium (1,58 M in hexaan; 21 ml) werd bij -78°C onder stikstof toegevoegd aan een geroerde oplossing van diïso-propylamine (4,6 ml) in droge THF (75 ml), waarna de oplossing gedurende 30 minuten bij 0°C werd geroerd. De oplossing werd afgekoeld tot -78°C en onder stik-
 30 stof met roeren toegevoegd aan een oplossing van 3-methoxy-2-cyclohexen-1-on (3,4 g) in droge THF (25 ml) van -78°C. Na 1 uur roeren bij -78°C en 30 minuten roeren bij 0°C werd de oplossing afgekoeld tot -78°C, waarna een oplossing van 4 -(chloormethyl)-5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazool (10 g) in droge THF (100 ml) druppelsgewijs onder roeren en
 35 onder stikstof werd toegevoegd. De oplossing werd 3 uur bij -78°C en 30 minuten bij 0°C geroerd, behandeld met 8%'s waterige natriumbicarbonaat-

. 8702851

oplossing (400 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 300 ml).

De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een olie (ongeveer 13 g) werd verkregen, die gezuiverd werd door KBKC eluering met Systeem A (967 : 30 : 3), hetgeen de titelverbinding

5 (3,28 g) opleverde, smeltpunt 145 - 148°C.

Tussenprodukt 10

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-9-(fenylmethyl)-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) in droge DMF (3 ml) werd druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan een geroerde suspensie van natriumhydride (73%'s dispersie in olie; 38 mg) in droge DMF (1 ml). Na 20 minuten werd benzylbromide (0,14 ml) toegevoegd, waarna het mengsel 3 uur werd geroerd. Water (50 ml) werd
15 toegevoegd en de suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 25 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een olie (ongeveer 850 mg) werd verkregen, die werd gezuiverd door FKZ (kolom opgemaakt in ethylacetaat : hexaan : triëthylamine 79 : 20 :
1) eluering met ethylacetaat : hexaan (4 : 1), hetgeen de titelverbinding
20 (265 mg) als een vaste stof opleverde, smeltpunt 78 - 80°C.

Tussenprodukt 11

9-(Cyclopentylmethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on

Volgens de voor tussenprodukt 10 beschreven procedures
25 werd 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) behandeld met natriumhydride (73%'s dispersie in olie; 38 mg) en vervolgens gedurende 24 uur geroerd met cyclopentaanmethanol (p-tolueensulfonaat) (292 mg). Opwerken en FKZ zoals boven beschreven leverden de titelverbinding (283 mg), smeltpunt
30 177 - 179°C.

Tussenprodukt 12

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-9-(2-propynyl)-4H-carbazol-4-on

Propargylbromide (0,086 ml) werd toegevoegd aan een
35 suspensie van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) en kaliumcarbonaat (265 mg) in aceton (10 ml), waarna het mengsel gedurende 60 uur onder stikstof

. 8702851

werd geroerd. Meer propargylbromide (0,086 ml) werd toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en vervolgens gedurende 6 uur onder terugvloei-cooling werd geroerd. Water (50 ml) werd toegevoegd en de suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 25 ml).

- 5 De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een gom (650 mg) werd verkregen, die werd gezuiverd door FKC (kolom opge-maakt in ethylacetaat : hexaan : triëthylamine 80 : 19 : 1) eluering met ethylacetaat : hexaan (4 : 1), hetgeen de titelverbinding (95 mg) leverde als een schuim, d.l.c. op Et_3N geïmpregneerd SiO_2 (ethylacetaat :
10 hexaan 4 : 1) Rf 0,30.

Tussenprodukt 13

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazoolmaleaat

- Een suspensie van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (0,5 g) in droge dichloormethaan (150 ml) van -57°C onder stikstof werd behandeld met een oplossing van diisobutylaluminiumhydride (1,0 M in cyclohexaan; 6 ml), waarna het mengsel gedurende 4 uur onder verwarming tot 5°C werd geroerd. Methanol (5 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd nog 1 uur geroerd en vervolgens gefiltreerd. Het gelatineuze precipitaat werd verder gewassen met dichloormethaan (50 ml), en de gecombineerde filtraten werden in vacuo ingedampt. De resterende olie (ongeveer 0,55 g) werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (95 : 5 : 0,5), waarbij een vaste stof werd verkregen (198 mg). Een mengsel van deze vaste stof (175 mg) in ethanol (15 ml) werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk gedurende 4 uur gehydrogeneerd over een geroerde suspensie van tevoren gereduceerd 10%^s palladium op koolstof (50%^s waterige pasta; 20 mg) in ethanol (10 ml). Het mengsel werd gefiltreerd, in vacuo ingedampt en de resterende gom werd verdeeld tussen 0,2 N zoutzuur (20 ml) en dichloormethaan (20 ml; geëcarteerd). De zure laag werd basisch gemaakt (2N natriumhydroxyde) en met chloroform geëxtraheerd (3 x 20 ml). Deze laatstgenoemde chloroformlagen werden gedroogd en in vacuo ingedampt, waarbij een gom (155 mg) achterbleef, die werd opgelost in dichloormethaan : methanol (1 : 1) (15 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (65 mg) in methanol (0,3 ml). Concentratie in vacuo tot ongeveer 2 ml en verdunning met droge ether leverde de titelverbinding (176 mg) als vaste stof, smeltpunt 175 - 179°C (ontleding).

. 8702851

Tussenprodukt 14

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[[5-methyl-1-(trifenylnmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on

- Een oplossing van trifenylnmethylmethaan (286 mg) in
 5 droge DMF (10 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[[5-methyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (292 mg) en triëthylamine (101 mg) in droge DMF (20 ml), waarna de verkregen oplossing gedurende 3,5 uur bij kamertemperatuur onder stikstof werd geroerd. Vervolgens werd het reactiemengsel
 10 uitgegoten in water (100 ml), waarna de gevormde suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden geabsorbeerd aan FKC silica, dat vervolgens werd aangebracht op een kolom, waarna FKC eluering met Systeem A (150 : 8 : 1) een vaste stof gaf, die verder werd gezuiverd door kristallisatie
 15 in dichloormethaan : hexaan (2 : 1), hetgeen de titelverbinding (304 mg) opleverde, smeltpunt 193 - 195°C.

Tussenprodukt 15

N,N,5-Trimethyl-4-[(2,3,4,9-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1H-carbazol-3-yl)methyl]-1H-imidazol-1-sulfonamide

- Een oplossing van dimethylsulfamoylchloride (0,16 ml)
 20 in droge dichloormethaan werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[[5-methyl-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (438 mg) en triëthylamine (0,25 ml) in droge dichloormethaan (30 ml), waarna het mengsel gedurende 18 uur onder terugvloei-
 25 ling werd gekookt. Na afkoeling werd het reactiemengsel geadsorbeerd aan FKC silica, dat vervolgens op een kolom werd aangebracht, waarna FKC eluering met Systeem A (150 : 8 : 1) een olie gaf, die bij wrijven met droge hexaan (30 ml) werd omgezet in een poeder. Dit poeder werd verder gezuiverd door oplossen in droge dichloormethaan (30 ml) en kristalli-
 30 satie door toevoeging van droge hexaan (10 ml), hetgeen de titelverbinding (518 mg) opleverde, smeltpunt 122 - 124°C.

Tussenprodukt 16

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[[1-(methoxymethyl)-5-methyl-1H-imidazol-4-yl]-methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on en 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[1-(methoxymethyl)-4-methyl-1H-imidazol-5-yl]methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (4:1)

- 35

Een oplossing van chloormethyl-methylether (0,22 ml)

. 8702851

in chloroform (10 ml) werd onder stikstof toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (0,44 g) en triëthylamine (0,5 ml) in chloroform (30 ml). De verkregen oplossing werd 2 uur bij 20°C geroerd en verdeeld tussen chloroform (25 ml) en 2N natriumbicarbonaatoplossing (2 x 30 ml). Het gedroogde organische extract werd ingedampt en het residu (0,45 g) werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (200 : 8 : 1), hetgeen de titelverbindingen (0,25 g) opleverde in de vorm van een gom, d.l.c. (Systeem A 75 : 8 : 1) Rf 0,5. N.m.r. (CDCl₃) toonde dat de verhouding van de titelverbindingen 4 : 1 bedroeg.

Tussenprodukt 17

Fenylmethyl 5-methyl-4-[(2,3,4,9-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1H-carbazol-3-yl)methyl]-1H-imidazol-1-carboxylaat en fenylmethyl 4-methyl-5-[2,3,4,9-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1H-carbazol-3-yl)methyl]-1H-imidazol-1-carboxylaat (97 : 3)

Een oplossing van carbobenzoychloride (0,26 ml) in chloroform (10 ml) werd onder stikstof toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (0,44 g) en triëthylamine (0,25 ml) in chloroform (30 ml). De verkregen oplossing werd gedurende 2 uur bij 20°C geroerd en vervolgens verdeeld tussen chloroform (25 ml) en 2N natriumbicarbonaatoplossing (2 x 30 ml). Het organische extract werd gedroogd en ingedampt, waarbij een gom (0,8 g) achterbleef, die gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (200 : 8 : 1), waarbij een vaste stof (0,64 g) werd verkregen, die werd gekristalliseerd in ethanol (3 ml), hetgeen de titelverbindingen (0,62 g) opleverde, d.l.c. (Systeem A 200 : 8 : 1) Rf 0,47. N.m.r. (CDCl₃) toonde dat de verhouding van de titelverbindingen 97 : 3 bedroeg.

Voorbeeld I

(E)-1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on maleaat

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[hydroxy[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (2,70 g) in ijsazijn (100 ml) werd behandeld met p-tolueen-sulfonzuur-monohydraat (10,80 g), waarna de geroerde oplossing gedurende 4 uur onder terugvloei-koeling werd gekookt. De afgekoelde donkere vloe-

. 8702851

stof werd ingedampt, behandeld met waterig verzadigd natriumbicarbonaat (250 ml) en geëxtraheerd in ethylacetaat (4 x 250 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt en gezuiverd door KBKC. Elutie met Systeem A (978 : 20 : 2 → 945 : 50 : 5) leverde de vrije
 5 base van de titelverbinding als een lichtbruine tot bruine vaste stof (488 mg). Een hete oplossing van de vrije base (87 mg) in ethanol (ongeveer 16 ml) werd behandeld met een hete oplossing van maleïnezuur (38 mg) in ethanol (1 ml), en bij afkoeling werd het precipitaat verzameld, dat de titelverbinding (81 mg) opleverde, smeltpunt 205 - 209°C.

10 Analyse gevonden: C, 65,1; H, 5,2; N, 10,2;

$C_{18}H_{17}N_3O.C_4H_4O_4$ vereist: C, 64,9; H, 5,2; N, 10,3%.

Voorbeeld II

(E)-1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on

15 Lithiumdiisopropylamide-mono(tetrahydrofuran) (1,5M in cyclohexaan; 45 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een koude (-70°C) oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on (5,0 g) in droge THF (500 ml). De oplossing werd gedurende 1 uur bij -70°C geroerd, waarna tussenproduct 2 (10 g) werd toegevoegd en het meng-
 20 sel in de loop van 3 uur op kamertemperatuur kon komen. Vervolgens werd het afgekoeld tot -70°C, waarna azijnzuur (80 ml), gevolgd door p-tolueensulfonzuur (51,4 g) werden toegevoegd. De verkregen oplossing werd 20 uur onder terugvloei-koeling gekookt, waarna het oplosmiddel in vacuo werd verwijderd. Het residu werd behandeld met 8%'s natriumbi-
 25 carbonaatoplossing (2 l) en vervolgens geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 1 l). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een gom (ongeveer 20,8 g) werd verkregen, die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (100 : 10 : 1), hetgeen de titel-
verbinding (5,2 g) opleverde, d.l.c. (Systeem A 100 : 10 : 1) Rf 0,35.

30 1H -N.M.r. (d_4 -methanol) δ 2,39 (3H, s), 3,09 (2H, t), 3,50 (2H, brt), 7,15 - 7,25 (2H, m), 7,33 - 7,43 (1H, m), 7,53 (1H, brs), 7,69 (1H, s), 8,10 - 8,18 (1H, m).

Voorbeeld III

(E)-7-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on

35 Lithium-diisopropylamide-mono(tetrahydrofuran) (1,5M in cyclohexaan; 3,3 ml) werd in de loop van 10 minuten bij -70°C onder stik-

. 8702851

stof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van 7fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on (975 mg) in droge THF (30 ml). Na 1,5 uur werd een suspensie van tussenprodukt 2 (1,74 g) in droge THF (10 ml) toegevoegd, waarna de suspensie 2 uur bij -10°C werd geroerd. De verkregen oplossing werd afgekoeld tot -70°C, waarna azijnzuur (12 ml) werd toegevoegd. Men liet de oplossing opwarmen tot -10°C, waarna p-tolueensulfonzuur-monohydraat (5,8 g) werd toegevoegd en de oplossing gedurende 20 uur onder terugvloeiokoeling werd geroerd. De oplossing werd afgekoeld en ingedampt en het residu werd verdeeld tussen 8%'s waterig natriumbicarbonaat (100 ml) en dichloormethaan (70 ml). De suspensie werd gefiltreerd en de verkregen vaste stof (1,02 g) werd gekristalliseerd in methanol (100 ml), hetgeen de titelverbinding (366 mg) gaf, smeltpunt 290 - 295°C.

Analyse Gevonden: C, 69,9; H, 5,2; N, 13,2;

15 $C_{18}H_{16}FN_3O$ vereist: C, 69,9; H, 5,2; N, 13,6%.

Voorbeeld IV

(E)-1,2,3,9-Tetrahydro-6-methoxy-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on

n-Butyllithium (1,39M in hexaan; 5,0 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een koude (-70°C) geroerde oplossing van diisopropylamine (0,98 ml) in droge THF (10 ml). De oplossing werd 30 minuten bij 0°C geroerd, afgekoeld tot -70°C en druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan een koude (-70°C) geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-6-methoxy-9-methyl-4H-carbazol-4-on (640 mg) in droge THF (20 ml), waarna men de verkregen oplossing in de loop van 1 uur liet opwarmen tot 0°C. Vervolgens werd de oplossing afgekoeld tot -70°C en werd een suspensie van tussenprodukt 2 (985 mg) in droge THF (10 ml) druppelsgewijze toegevoegd, waarna men het geroerde mengsel in de loop van 3 uur op kamertemperatuur liet komen. Het mengsel werd afgekoeld tot -70°C en behandeld met azijnzuur (8 ml), gevolgd door p-tolueensulfonzuur (5,3 g) en dan gedurende 16 uur onder terugvloeiokoeling gekookt. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd behandeld met 8%'s natriumbicarbonaatoplossing (150 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (4 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een gom (ongeveer 2 g), die gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (220 mg) oplever-

. 8702851

de als een vaste stof, smeltpunt 133 - 135°C, d.l.c. (Systeem A 200 : 10 :
1) Rf 0,24.

Voorbeeld V

(Z)-6,7,8,9-Tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-
5 cyclohept[b]indol-10(5H)-on maleaat

Een oplossing van lithium-diisopropylamide (1,5M in
cyclohexaan; 3,2 ml) werd onder stikstof toegevoegd aan een koude (-70°C)
geroerde suspensie van 5-methyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohept[b]indol-10
(5H)-on (0,96 g) in droge THF (30 ml). De verkregen oplossing werd 15
10 minuten bij -70°C en vervolgens 30 minuten bij 20°C geroerd, afgekoeld
tot -70°C en behandeld met een oplossing van tussenprodukt 2 (1,6 g)
in THF (30 ml). Het reactiemengsel werd 30 minuten bij -70°C en 1 uur
bij 20°C geroerd, afgekoeld tot -70°C en behandeld met azijnzuur (25 ml).
De verkregen oplossing werd gedurende 1 uur op een stoombad verhit en
15 vervolgens in vacuo ingedampt tot ongeveer 10 ml en verdeeld tussen ver-
zadigde kaliumcarbonaatoplossing (90 ml) en ethylacetaat (3 x 90 ml).
De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een
gom (ongeveer 2 g), die werd opgelost in THF (100 ml) en gedurende 3 uur
bij 100°C behandeld met p-tolueensulfonzuur-monohydraat (8,5 g). De ver-
20 kregen oplossing werd in vacuo geconcentreerd tot ongeveer 5 ml en ver-
deeld tussen ethylacetaat (3 x 90 ml) en verzadigd kaliumcarbonaat (90 ml).
De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een
gom (ongeveer 2 g), die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A
(200 : 8 : 1), hetgeen een gom (ongeveer 0,75 g) opleverde, die tussen
25 2N zoutzuur (30 ml) en ethylacetaat (30 ml) werd verdeeld. Het gevormde
precipitaat, waarvan de vloeistof zorgvuldig werd gedecanteerd, werd
verdeeld tussen verzadigd kaliumcarbonaat (30 ml) en ethylacetaat (3 x 30
ml). De gecombineerde organische extracten werden ingedampt, hetgeen een
vaste stof (ongeveer 260 mg) opleverde, die werd gekristalliseerd in abso-
30 lute ethanol (15 ml), hetgeen de vrije base van de titelverbinding (0,15
g) opleverde. Deze vaste stof werd opgelost in hete ethanol (30 ml) en
behandeld met een oplossing van maleïnezuur (57 mg) in ethanol (2 ml)
onder precipitatie van de titelverbinding (90 mg) bij afkoeling, smelt-
punt 175 - 176°C.

35 Analyse gevonden: C, 65,2; H, 5,4; N, 9,8;
C₁₉H₁₉N₃O₄ vereist: C, 65,5; H, 5,5; N, 10,0%.

. 870285 :

Voorbeeld VI

(E)-6,7,8,9-Tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-cyclohept[b]indol-10(5H)-on

Elutie van de FKC kolom van voorbeeld V gaf tevens een
 5 halfvaste stof (ongeveer 0,45 g), die in absolute ethanol (25 ml) werd
 gekristalliseerd, waarbij de titelverbinding (0,3 g), smeltpunt 230 -
 232°C, werd verkregen.

Analyse gevonden: C, 74,3; H, 6,3; N, 13,6;

C₁₉H₁₉N₃O vereist: C, 74,7; H, 6,3; N, 13,8%.

10 Voorbeeld VII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van diisopropylamine (1,54 ml) in droge
 THF (20 ml) van -78°C werd druppelsgewijze behandeld met n-butyllithium
 15 (1,32M in hexaan; 8,3 ml). Men liet het mengsel opwarmen tot 0°C en
 koelde het weer af tot -78°C. Het mengsel werd vervolgens in de loop van
 3 minuten toegevoegd aan een geroerde suspensie van 1,2,3,9-tetrahydro-9-
 methyl-4H-carbazol-4-on (2,0 g) in droge THF (80 ml) van -78°C. De ver-
 kregen suspensie werd gedurende 2 uur bij -78°C geroerd en werd vervolgens
 20 behandeld met 1-(trifenyilmethyl)-1H-imidazol-4-carboxaldehyde (3,72 g).
 Het mengsel werd nog 2 uur geroerd, terwijl men het langzaam tot kamer-
 temperatuur liet opwarmen, en werd vervolgens tot -78°C afgekoeld en
 afgeschrikt met azijnzuur (2 ml). De verkregen oplossing kon tot kamer-
 temperatuur opwarmen en werd uitgegoten in 8%'s waterig natriumbicarbonaat
 25 (600 ml).

Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x
 150 ml), waarna de gecombineerde gedroogde organische extracten werden
 ingedampt onder vorming van een schuim. Een oplossing van dit schuim
 en p-tolueensulfonzuur-monohydraat (18 g) in een mengsel van azijnzuur
 30 (25 ml) en droge THF (150 ml) werd gedurende 5 uur onder terugvloei-
 gekookt. Het afgekoelde mengsel werd voorzichtig toegevoegd aan 8%'s
 waterig natriumbicarbonaat (650 ml) en werd met dichloormethaan geëx-
 traheerd (3 x 150 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten
 werden ingedampt tot een vaste stof, die werd gezuiverd door FKC elue-
 35 ring met Systeem A (100 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (1,42 g)
 met een smeltpunt van 225 - 232°C opleverde.

. 8702851

Analyse gevonden: C, 73,3; H, 5,6; N, 14,7;

$C_{17}H_{15}N_3O$ vereist: C, 73,6; H, 5,5; N, 15,1%.

Voorbeeld VIII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-car-

5 bazol-4-on maleaat

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on (3,50 g) in DMF (85 ml) en ethanol (50 ml) werd toegevoegd aan een tevoren gereduceerde suspensie van 10% 's palladiumoxyde op kool (3,4 g) in ethanol (50 ml) en
10 werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd totdat de opname stakte (270 ml). De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat werd ingedampt. Het residu werd geadsorbeerd uit methanol (170 ml) op KBKC silica en aangebracht op een FKC kolom. Gradiënt-eluering met
Systeem A (967 : 30 : 3 $\rightarrow$ 912 : 80 : 8) leverde de vrije base van de
15 titelverbinding als vaste stof (2,32 g). Een gedeelte van deze vaste stof (500 mg) in hete ethanol (15 ml) werd behandeld met een hete oplossing van maleïnezuur (224 mg) in ethanol (2 ml), en bij afkoeling werd het precipitaat verzameld als de titelverbinding (415 mg), smeltpunt 130,5 - 137°C, d.l.c. (Systeem A 200 : 10 : 1) 0,30.

20 Analyse gevonden : C, 63,2; H, 5,5; N, 9,7;

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,33H_2O$ vereist: C, 63,6; H, 5,7; N, 10,1%.

Wateranalyse gevonden: 1,55% gew./gew. $H_2O \equiv 0,33$ mol.

1H -N.m.r. (d_6 -DMSO) 1,8 - 1,98 (1H, m), 2,1 - 2,25 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,68 - 2,84 (2H, m), 2,85 - 3,3 (3H, m), 3,75 (3H, s), 6,0 (2H, s-maleaat), 7,18 - 7,32 (2H, m), 7,57 (1H, brd), 8,03 (1H, brd), 8,88 (1H, s).
25

Voorbeeld IX

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-

30 4-on maleaat

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyleen]-4H-carbazol-4-on (5,2 g) in ethanol (100 ml) werd gedurende 4,5 uur bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over een geroerde suspensie van vooraf gereduceerd 10% 's palladiumoxyde op koolkatalysator (50% 's waterige pasta; 1,0 g) in ethanol (30 ml).
35 Vervolgens werd het mengsel gefiltreerd en ingedampt tot een olie (ongeveer 5 g), die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (100 : 10 :

. 8702851

1), hetgeen de vrije base van de titelverbinding (3,96 g) als een olie opleverde. Een monster (8400 mg) werd opgelost in ethanol (4 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (170 mg) in ethanol (1,25 ml). Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd aangewreven met droge ether (5 x 25 ml), waarbij den vaste stof (555 mg) werd verkregen. Deze vaste stof (ongeveer 500 mg) werd opgelost in hete methanol (5 ml), waarna ethylacetaat (15 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd geconcentreerd tot een volume van 10 ml en kon daarna afkoelen. Na 1 uur werd de geprecipiteerde vaste stof verzameld als de titelverbinding (314 mg), smeltpunt 160 - 162°C.

ateranalyse gevonden : 0,36 gew./gew. $\approx$ 0,06 mol H₂O.

Analyse gevonden : C, 63,3; H, 5,3; N, 10,2;

C₁₇H₁₇N₃O₄·C₄H₄O₄·0,06H₂O vereist: C, 63,6; H, 5,4; N, 10,6%.

Voorbeeld X

15 7-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

Een oplossing van 7-fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on (315 mg) in ethanol (25 ml) werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over vooraf gereduceerd 10%'s palladiumoxyde op kool (50%'s waterige pasta; 300 mg). Het mengsel werd gefiltreerd en ingedampt tot een schuim, dat werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (912 : 80 : 8), waarbij de vrije base van de titelverbinding (230 mg) als vaste stof werd verkregen. Deze vaste stof werd opgelost in hete ethanol (30 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (85 mg) in warme ethanol (3 ml). De verkregen oplossing werd ingedampt en de achterblijvende olie werd aangewreven met ether (40 ml), waarbij een poeder (210 mg) werd verkregen. Dit poeder werd gecombineerd met de moederlogen, ingedampt, behandeld met 8%'s waterig natriumbicarbonaat (25 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 20 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een vaste stof, die werd opgelost in hete ethanol (20 ml) en werd verdund met een oplossing van maleïnezuur (86 mg) in ethanol (3 ml). De oplossing werd ingedampt en de achterblijvende vaste stof werd gekristalliseerd in ethanol (5 ml), hetgeen de titelverbinding (202 mg) met een smeltpunt van 153 - 156°C opleverde.

Analyse gevonden : C, 61,6; H, 5,2; N, 9,6;

. 8702851

$C_{18}H_{18}FN_3O.C_4H_4O_4$ vereist: C, 61,8; H, 5,2; N, 9,8%.

Voorbeeld XI

1,2,3,9-Tetrahydro-6-methoxy-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

- 5 Een oplossing van (E)-1,2,3,9-tetrahydro-6-methoxy-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen-4H-carbazol-4-on (200 mg) in absolute ethanol (15 ml) werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over een geroerde suspensie van 10% palladiumoxyde op koolkatalysator (50%'s waterige pasta; 100 mg) in absolute ethanol
10 (5 ml). Het verkregen mengsel werd gefiltreerd en ingedampt tot een schuim (ongeveer 200 mg), die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (154 mg) opleverde als een vaste stof met een smeltpunt van 227 - 229°C, d.l.c. (Systeem A 200 : 10 : 1) Rf 0,26.

15 Voorbeeld XII

6,7,8,9-Tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]cyclohept[b]indol-10(5H)-on maleaat

- Een oplossing van (E)- en (Z)-6,7,8,9-tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]cyclohept[b]-indol-10(5H)-
20 on (0,4 g) in ethanol (250 ml) werd gedurende ongeveer 5 uur bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over 10% palladiumoxyde op kool (100 mg). De katalysator werd afgefiltreerd en gewassen met een verdere hoeveelheid ethanol (100 ml). De filtraten werden gecombineerd en ingedampt tot een gom (0,4 g), die gezuiverd werd door FKC eluering
25 met Systeem A (200 : 8 : 1), waarbij een olie (0,32 g) werd verkregen. Deze olie werd opgelost in absolute ethanol (15 ml) en werd behandeld met een oplossing van maleïnezuur (120 mg) in ethanol (5 ml). De verkregen oplossing werd geconcentreerd tot ongeveer 5 ml en verdund met droge ether (5 ml) onder precipitatie van de titelverbinding (0,41 g), smelt-
30 punt 160 - 162°C.

Analyse gevonden: C, 64,9; H, 6,0; N, 9,8;

$C_{19}H_{21}N_3O.C_4H_4O_4$ vereist

: C, 65,2; H, 6,0; N, 9,9%.

Voorbeeld XIII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

- 35 Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (200 mg) in absolute ethanol (15 ml) werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over een geroerde suspensie van 10% palladiumoxyde op koolkatalysator (50%'s waterige pasta; 100 mg) in absolute ethanol (5 ml). Het verkregen mengsel werd gefiltreerd en ingedampt tot een schuim (ongeveer 200 mg), die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (154 mg) opleverde als een vaste stof met een smeltpunt van 227 - 229°C, d.l.c. (Systeem A 200 : 10 : 1) Rf 0,26.

. 8702851

- dazol-4-yl)methyleen]-4H-carbazol-4-on (1,37 g) in ethanol (100 ml) werd bij atmosferische druk en kamertemperatuur gehydrogeneerd over een 10% palladium op houtskool-katalysator (50%'s waterige pasta; 130 mg). Na ongeveer 30 minuten vormde zich een precipitaat, waarna THF (ongeveer 30 ml) werd opgelost om het precipitaat weer op te lossen. Het mengsel werd nog 4 uur geroerd en werd vervolgens gefiltreerd. Het filtraat werd behandeld met maleïnezuur (569 mg), en de verkregen oplossing werd ingedampt tot een vaste stof, die in een mengsel van methanol en ethylacetaat werd herkristalliseerd, waarbij de titelverbinding (1,35 g) met een smeltpunt van 175 - 177°C werd verkregen.
- Analyse gevonden: C, 64,2; H, 5,5; N, 10,6;
 $C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C, 63,8; H, 5,4; N, 10,6%.
- Voorbeeld XIV
1,2,3,4-Tetrahydro-N,N-dimethyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-
4-oxo-9H-carbazool-9-carboxamide maleaat
- Een oplossing van tussenprodukt 7 (500 mg) in droge DMF (3 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van natriumhydride (52%'s dispersie in olie; 53 mg) in droge DMF (1 ml). Na 20 minuten werd dimethylcarbamyldichloride (0,11 ml) toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 2 uur werd geroerd. water (50 ml) werd toegevoegd en de suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 25 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een olie (ongeveer 800 mg), die werd opgelost in een mengsel van THF (10 ml), azijnzuur (10 ml) en water (10 ml), welke oplossing gedurende 1,5 uur onder terugvloeiënde koeling werd gekookt. Het mengsel werd uitgegoten in verzadigde kaliumcarbonaatoplossing (60 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 30 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een olie (ongeveer 800 mg), die door FKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1) werd gezuiverd, waarbij een schuim (188 mg) werd verkregen. Dit schuim werd opgelost in ethanol (3 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (64 mg) in ethanol (0,5 ml). Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gewreven met droge ether (5 x 5 ml), waarbij de titelverbinding (195 mg) met een smeltpunt van 157 - 158°C werd verkregen.
- Analyse gevonden: C, 61,4; H, 5,7; N, 11,8;
 $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C, 61,8; H, 5,6; N, 12,0%.

De voorbeelden XV en XVI werden op soortgelijke wijze uitgevoerd als beschreven in voorbeeld XIV.

Voorbeeld XV

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(fenylsulfonyl)-4H-carbazol-4-on maleaat

Tussenprodukt 7 (500 mg) werd tot reactie gebracht met benzeensulfonylchloride (0,15 ml) onder vorming van de titelverbinding (215 mg), smeltpunt 154 - 156°C.

Analyse gevonden: C, 60,3; H, 4,7; N, 7,5;

$C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot S \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C, 60,6; H, 4,7; N, 7,9%.

Voorbeeld XVI

Methyl 1,2,3,4-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4-oxo-9H-carbazool-9-acetaat maleaat

Tussenprodukt 7 (500 mg) werd tot reactie gebracht met methylchlorformiaat (0,09 ml) onder vorming van de titelverbinding (155 mg), smeltpunt 167 - 168°C.

Analyse gevonden: C, 60,8; H, 5,0; N, 9,1;

$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C, 60,9; H, 5,1; N, 9,3%.

Voorbeeld XVII

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(2-propenyl)-4H-carbazol-4-on maleaat

Een oplossing van tussenprodukt 7 (500 mg) in droge DMF (10 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van natriumhydride (73%'s dispersie in olie; 36 mg) in droge DMF en de verkregen suspensie werd gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd, waarna een oplossing van allylbromide (121 mg) in droge DMF (1 ml) werd toegevoegd en de verkregen oplossing gedurende 1 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in water (500 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (4 x 100 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water (3 x 250 ml), gedroogd en geconcentreerd tot een olie, die werd opgelost in een mengsel van THF (5 ml), water (5 ml) en azijnzuur (5 ml), waarna de oplossing gedurende 1,5 uur onder terugvloeiakoeling werd gekookt. Na afkoeling werd de oplossing basisch gemaakt met 2N natriumcarbonaatoplossing en vervolgens geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden geconcentreerd tot een olie, die werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (150:8:1)

. 8702851

waarbij de vrije base van de titelverbinding (151 mg) als een vaste stof werd verkregen. Deze vaste stof werd opgelost in droge methanol (20 ml), waarna maleïnezuur (55 mg) werd toegevoegd en de verkregen oplossing gedurende 10 minuten op een stoombad werd verhit. De oplossing werd afgekoeld, waarna ether (10 ml) werd toegevoegd onder precipitatie van de titelverbinding (174 mg), smeltpunt 194 - 196°C.

Analyse gevonden: C, 65,7; H, 6,0; N, 9,3;

$C_{20}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C, 66,1; H, 5,8; N, 9,65%.

Voorbeeld XVIII

10 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(cyclopentyl)-4H-carbazol-4-on maleaat

Een oplossing van tussenprodukt 7 (750 mg) in droge DMF (30 ml) werd onder stikstof toegevoegd aan een geroerde suspensie van natriumhydride (73%'s dispersie in olie; 50 mg) in droge DMF (5 ml), en de verkregen oplossing werd gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Een oplossing van broomcyclopentaan (223 g) in droge DMF (5 ml) werd toegevoegd en de verkregen oplossing werd gedurende 8 uur bij kamertemperatuur en vervolgens gedurende 18 uur bij 100 - 110°C onder stikstof geroerd. Na afkoeling werd het reactiemengsel uitgegoten in water (500 ml), en de verkregen suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 100 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water (2 x 500 ml), gedroogd en geconcentreerd tot een olie, die werd geadsorbeerd aan FKC silica. FKC eluering met Systeem A (100 : 8 : 1) gaf de vrije base van de titelverbinding in de vorm van een olie (77 mg). Deze olie werd opgelost in droge methanol (10 ml), waarna maleïnezuur (26 mg) werd toegevoegd en de verkregen oplossing gedurende 10 minuten op een stoombad werd verhit. De oplossing werd afgekoeld, waarna ether (10 ml) werd toegevoegd onder precipitatie van de titelverbinding (82 mg), smeltpunt 194 - 196°C, d.l.c. (Systeem A 100 : 8 : 1) Rf 0,35.

30 Voorbeeld XIX

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat (600 mg) werd behandeld met 8%'s waterig natriumbicarbonaat (70 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 25 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een

schuim (483 mg), dat werd opgelost in droge DMF (25 ml) van 5°C, waarna de oplossing werd behandeld met natriumhydride (73% 's dispersie in olie; 57 mg). Het mengsel werd gedurende 20 minuten bij 5°C geroerd en vervolgens behandeld met methyljodide (0,95 ml). De oplossing werd nog 1 uur geroerd en vervolgens behandeld met 8% 's waterig natriumbicarbonaat (10 ml). De suspensie werd verdund met water (120 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 40 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een vaste stof (641 mg), die door FKC werd gezuiverd. Gradiënt-eluering met Systeem A (100 : 3 : 0,3 → 100 : 10 : 1) gaf een was (432 mg), die gezuiverd werd door high performance vloeistofchromatografische (h.p.l.c.) (Spherisorb 5 sw kolom 25 cm x 20 mm) eluering met chloroform : hexaan : methanol : water 200 : 80 : 15 : 1 bij 20 ml min⁻¹, waarbij als de eerste geëluëerde U.V. actieve component een olie (110 mg) werd verkregen. Een oplossing van deze olie en maleïnezuur (44 mg) in ethanol (15 ml) werd drooggedampt tot de titelverbinding (154 mg) als een vaste stof, smeltpunt 138 - 141°C, d.l.c. (Systeem A 100 : 10 : 1) Rf 0,4.

Voorbeeld XX

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(3-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

Verdere eluering van de h.p.l.c. kolom van voorbeeld 20 gaf een vaste stof (50 mg). Een oplossing van deze vaste stof en maleïnezuur (20 mg) in ethanol (10 ml) werd drooggedampt tot de titelverbinding (70 mg), smeltpunt 122 - 125°C, d.l.c. (Systeem A 100 : 10 : 1) Rf 0,4.

Voorbeeld 21

1,2,3,9-Tetrahydro-6-hydroxy-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

Bortribromide (1M in dichloormethaan; 1,4 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een koude (0°C) geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-6-methoxy-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (150 mg) in droge dichloormethaan (15 ml). Na 1 uur werd methanol (10 ml) toegevoegd waarna de oplossing werd ingedampt. Het residu werd gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (100 : 10 : 1), waarbij een vaste stof (83 mg) werd verkregen, die werd opgelost in ethanol (ongeveer 20 ml) en werd behandeld met een oplossing

. 870285 !

van maleïnezuur (32 mg) in ethanol (ongeveer 2 ml). Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gewreven met droge ether (3 x 25 ml), waarbij de titelverbinding (90 mg) met een smeltpunt van 197 - 199°C werd verkregen, d.l.c. (Systeem A 100 : 10 : 1) Rf 0,33.

5 Voorbeeld XXII

3,4-Dihydro-4-methyl-2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]cyclopent[b]-indol-1(2H)-on maleaat en hemimaleaat

Een oplossing van lithiumdiiisopropylamide (1,5M in cyclohexaan; 6 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan
 10 een koude (-70°C) geroerde suspensie van 3,4-dihydro-4-methylcyclopent-[b]-1(2H)-on (1,5 g) in droge THF (90 ml). De verkregen oplossing werd gedurende 15 minuten bij -70°C en gedurende 30 minuten bij 20°C geroerd. Vervolgens werd de oplossing opnieuw afgekoeld tot -70°C en behandeld met 4-(chloormethyl)-1-(trifenylnmethyl)-1H-imidazool (3,0 g). Het meng-
 15 sel werd 2 uur bij -70°C en vervolgens 2 uur bij 20°C geroerd en daarna afgeschrikt met azijnzuur (30 ml) en water (30 ml). Het verkregen mengsel werd overnacht met rust gelaten en vervolgens gedurende 1 uur verhit op een stoombad, gekoeld en verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml; gecarteerd) en 2N zoutzuur (2 x 100 ml). De zure waterige laag werd basisch gemaakt (tot pH 9) met kaliumcarbonaat en geëxtraheerd met een meng-
 20 sel van ethylacetaat : ethanol (20 : 1; 3 x 150 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een schuim (ongeveer 2 g), dat gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (150 : 8 : 1), waarbij een vaste stof (0,72 g) werd verkregen, die met absolute ethanol
 25 (5 ml) werd gewreven. Deze vaste stof (0,25 g) werd opgelost in hete absolute ethanol (20 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (187 mg) in ethanol (5 ml). De verkregen oplossing werd tot ongeveer 5 ml geconcentreerd en verdund met droge ether (10 ml) onder precipitatie van een vaste stof (0,6 g), die werd herkristalliseerd in een meng-
 30 sel van ethylacetaat : methanol (15 : 1; ongeveer 15 ml), waarbij de titelverbinding (hemimaleaat; 0,2 g), smeltpunt 207 - 208°C werd verkregen.

Wateranalyse gevonden: 0,211 gew./gew. = 0,04 mol H₂O.

Analyse gevonden: C, 67,1; H, 5,7; N, 12,2;

35 C₁₇H₁₇N₃O.O,5C₄H₄O₄.0,04H₂O vereist: C, 67,5; H, 5,5; N, 12,4%.

Ook werd een tweede hoeveelheid van de titelverbinding (volledig maleaatzout; 0,3 g) verkregen, smeltpunt 143 - 145°C, d.l.c.

. 8702851

(Systeem A 75 : 8 : 1) Rf 0,26.

Voorbeeld XXIII

6-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

- 5 Een oplossing van 3-methoxy-6-[(5-methyl-1-(trifeny-
methyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2-cyclohexen-1-on (1,2 g) in een meng-
sel van water (15 ml) en 2N zoutzuur (2,7 ml) werd 18 uur onder stikstof
geroerd. Vervolgens werd 1-methyl-1-(4-fluorfenyl)hydrazine (378 mg) toe-
gevoegd, waarna de suspensie gedurende 2 uur onder terugvloei-
10 der stikstof werd geroerd. Het afgekoelde mengsel werd uitgegoten in 8%'s
waterig natriumbicarbonaat (60 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x
50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt
tot een olie (ongeveer 1,2 g), die gezuiverd werd door KBKC eluering met
Systeem A (923 : 70 : 7), waarbij de vrije base van de titelverbinding
15 (240 mg) in de vorm van een poeder werd verkregen. Dit poeder werd opge-
lost in hete ethanol (15 ml), waarna een oplossing van maleïnezuur (99
mg) in warme ethanol (2 ml) werd toegevoegd en de verkregen oplossing
werd ingedampt. Het vaste residu werd gekristalliseerd in ethanol (6 ml),
hetgeen de titelverbinding (175 mg) met een smeltpunt van 148 - 150°C
20 opleverde.

Wateranalyse gevonden 2,17% gew./gew. = 0,53 mol H₂O.

Analyse gevonden: C, 60,5; H, 5,2; N, 9,4;

C₁₈H₁₈FN₃O.C₄H₄O₄.0,53H₂O vereist: C, 60,5; H, 5,3; N, 9,6%.

Voorbeeld XXIV

- 25 1,2,3,9-Tetrahydro-6,9-dimethyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-
carbazol-4-on maleaat

- Op soortgelijke wijze als beschreven in voorbeeld XXIII
werd 3-methoxy-6-[(5-methyl-1-(trifenylnmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-
2-cyclohexen-1-on (1,14 g) tot reactie gebracht met 1-methyl-1-(4-methyl-
30 fenyl)hydrazine (350 mg). Zuivering door KBKC eluering met Systeem A
(934 : 60 : 6) gaf de vrije base van de titelverbinding (350 mg) in de
vorm van een vaste stof. Vorming van het maleaat leverde de titelverbin-
ding (205 mg), smeltpunt 150 - 152°C.

Analyse gevonden: C, 64,8; H, 5,8; N, 9,7;

- 35 C₁₉H₂₁N₂O.C₄H₄O₄ vereist: C, 65,2; H, 6,0; N, 9,9%

. 8702851

Voorbeeld XXV

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(fenylmethyl)-4H-carbazol-4-on maleaat

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(tri-
 5 fenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(fenylmethyl)-4H-carbazol-4-on
 (240 mg) in een mengsel van azijnzuur (7 ml), water (7 ml) en THF (7 ml)
 werd gedurende 2 uur onder terugvloeiëkoeling gekookt. Het mengsel werd
 uitgegoten in een verzadigde kaliumcarbonaat-oplossing (40 ml) en geëx-
 traheerd met dichloormethaan (3 x 20 ml). De gecombineerde gedroogde
 10 organische extracten werden ingedampt tot een vaste stof (256 mg), die
 gezuiverd werd door KBKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), waarbij
 een vaste stof (99 mg) werd verkregen. Deze vaste stof werd opgelost in
 ethanol (3 ml) en behandeld met een oplossing van maleïnezuur (33 mg)
 in ethanol (1 ml). Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu
 15 werd met droge ether gewreven, waarbij de titelverbinding (128 mg) met
 een smeltpunt van 142 - 144°C werd verkregen.

Wateranalyse gevonden 0,27% gew./gew. = 0,07 mol H₂O.

Analyse gevonden: C, 68,7; H, 5,6; N, 8,5;

C₂₄H₂₃N₃O.C₄H₄O₄.0,07H₂O vereist: C, 69,1; H, 5,5; N, 8,6%.

20 Voorbeelden XXVI en XXVII werden op soortgelijke wijze
 als beschreven in voorbeeld XXV bereid uit het geschikte, beschermde
 tussenprodukt.

Voorbeeld XXVI

9-(Cyclopentylmethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-
 25 methyl]-4H-carbazol-4-on maleaat

Verwijdering van de bescherming van 1,2,3,9-tetrahydro-
 9-(cyclopentylmethyl)-3-[5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]me-
 thyl-4H-carbazol-4-on (255 mg) gaf de vrije base van de titelverbinding
 (127 mg). Vorming van het maleaat gaf de titelverbinding (144 mg), smelt-
 30 punt 178 - 180°C.

Wateranalyse gevonden: 0,37% gew./gew. = 0,1 mol H₂O

Analyse gevonden: C, 67,3; H, 6,2; N, 8,9;

C₂₃H₂₇N₃O.C₄H₄O₄.0,1H₂O vereist: C, 67,7; H, 6,6; N, 8,8%.

Voorbeeld XXVII

35 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(2-propynyl)-
4H-carbazol-4-on maleaat

Verwijdering van de bescherming van 1,2,3,9-tetrahydro-

. 8702851

3-[5-methyl-1-(trifenylnmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(2-propynyl)-4H-carbazol-4-on (90 mg) en zuivering door FKC gaven de vrije base van de titelverbinding (30 mg). Vorming van het maleaat gaf de titelverbinding (40 mg), smeltpunt 189 - 191°C.

5 Wateranalyse gevonden 1,4% gew./gew. = 0,34 mol H₂O.

Analyse gevonden: C, 65,0; H, 5,4; N, 9,1.

C₂₀H₁₉N₃O.C₄H₄O₄.0,34H₂O.0,125C₂H₅OH vereist: C, 65,4; H, 5,5; N, 9,4%.

Voorbeeld XXVIII

(E)-1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen]-

10 4H-carbazol-4-on methaansulfonaat

Lithiumdiisopropylamide (uit n-butyllithium, 1,55M in hexaan) (57,3 ml) en diisopropylamine (11,64 ml) in THF (45 ml) werd in de loop van 15 minuten bij -5°C onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on (15 g) in THF (510 ml). Na 45 minuten werd tussenprodukt 2 (26,5 g) in één keer toegevoegd, waarna de verkregen oplossing gedurende 1,75 uur werd geroerd op temperaturen van -5 tot +5°C. De oplossing werd bij een temperatuur beneden 20°C behandeld met azijnzuur en vervolgens 1 uur geroerd. Na toevoeging van methaansulfonzuur (34 ml) werd het mengsel gedurende 16 uur geroerd en onder terugvloei koeling gekookt. De gevormde suspensie werd afgekoeld tot 5°C, gedurende 1 uur bij een temperatuur beneden 5°C geroerd, waarna de vaste stof werd gefiltreerd. Het produkt werd gewassen met THF (2 x 50 ml) en in vacuo gedroogd bij 50°C, waarbij een vaste stof (28,5 g) werd verkregen, die bij herkristallisatie in methanol de titelverbinding (17 g) met een smeltpunt van 264,5 - 267°C gaf.

Analyse gevonden: C, 54,5; H, 5,3; N, 9,75;

C₁₈H₁₇N₃.1,4CH₄O₃S vereist: C, 54,7; H, 5,35; N, 9,9%.

Voorbeeld XXIX

30 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van (E)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyleen] methaansulfonaat (10 g) in methanol (150 ml) en triëthylamine (3,6 ml) werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk gehydrogeneerd over een suspensie van vooraf gereduceerde 10% palladiumoxyde op koolkatalysator (waterige pasta; 1 g) in methanol (10 ml). Het verkregen mengsel werd gefiltreerd, geconcentreerd

. 870285 :

tot ongeveer 100 ml en onder terugvloei-koeling gekookt. Water (50 ml) werd toegevoegd en de oplossing werd tot 0°C gekoeld. De gevormde vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met water (ongeveer 50 ml) en in vacuo gedroogd bij 50°C, waarbij de titelverbinding (3,80 g) werd verkregen.

- 5 De ^1H -n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

Voorbeeld XXX

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on hydrochloride-monohydraat

- 10 Een suspensie van 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (20 g) in IMS (200 ml) werd tot koken verhit, waarna 2N zoutzuur (50 ml) werd toegevoegd. De verkregen oplossing liet men koelen tot 20°C, waarna de gevormde suspensie gedurende 1 uur werd geroerd en vervolgens gedurende 2 uur op 4°C
15 werd gekoeld. Het produkt werd afgefiltreerd en in vacuo bij 55°C gedroogd, hetgeen de titelverbinding (20,8 g), smeltpunt 290°C (ontleding) opleverde.

Analyse gevonden : C, 62,1; H, 6,25; N, 12,05; Cl, 9,85;

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ vereist: C, 62,5; H, 6,4; N, 12,15; Cl, 10,25.

- 20 Voorbeeld XXXI

(+)-1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

- Een oplossing van (+)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) in warme methanol (30 ml) werd behandeld met een oplossing van (+)-2,3-bis-[[4-methylfenyl]carbonyl]oxy]butaandizuur (690 mg) in methanol (10 ml), waarna de oplossing gedurende 3 dagen bij 0°C met rust werd gelaten. Vervolgens werd de oplossing gefiltreerd, waarbij een vaste stof werd verkregen, die door herkristallisatie in methanol het gewenste zout (195 mg)
30 met een smeltpunt van 146 - 148°C opleverde. Een gedeelte van dit zout (186 mg) werd gesuspenderd in water (10 ml), waarna kaliumcarbonaatoplossing (1 g in 15 ml water) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 40 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden in vacuo ingedampt, waarbij de titelverbinding
35 (79,2 mg) als een vaste stof met een smeltpunt van 230 - 232°C werd verkregen; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49,7^\circ$ (c. = 0,41%, CHCl_3).

. 8702851

Voorbeeld XXXII

(-)-1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van ($\pm$)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) in warme methanol (30 ml) werd behandeld met een oplossing van (-)-2,3-bis-[[4-methylfenyl)carbonyl]oxy] butaandizuur (690 mg) in methanol (10 ml), waarna de oplossing gedurende 3 dagen bij 0°C met rust werd gelaten. Bij filtratie werd een vaste stof verkregen, die door herkristallisatie in methanol het gewenste zout (162 mg) gaf, smeltpunt 147 - 149°C. Dit zout werd gesuspenderd in water (15 ml), waarna kaliumcarbonaatoplossing (1 g in 10 ml water) werd toegevoegd en het mengsel met dichloormethaan (2 x 30 ml) werd geëxtraheerd. De gecombineerde gedroogde organische extracten werden in vacuo ingedampt, waarbij de titelverbinding (72,5 mg) werd verkregen als een vaste stof, smeltpunt 230 - 232°C, $[\alpha]_D^{20}$ -48,4° (c. = 0,44%, CHCl₃).

Voorbeeld XXXIII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van tussenprodukt 7 (190 mg) in droge DMF (1 ml) werd onder stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van natriumhydride (52%'s dispersie in olie; 20 mg) in droge DMF (0,4 ml). Na 15 minuten werd joodmethaan (0,027 ml) toegevoegd en werd het mengsel gedurende 1,5 uur geroerd. Water (20 ml) werd toegevoegd en de suspensie werd met dichloormethaan (3 x 10 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een olie (ongeveer 300 mg), die in een mengsel van THF (4 ml), azijnzuur (4 ml) en water (4 ml) werd opgelost en vervolgens gedurende 1,5 uur onder terugvloeiakoeling werd gekookt. Het mengsel werd uitgegoten in een verzadigde kaliumcarbonaatoplossing (20 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 10 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een halfvaste stof (ongeveer 255 mg), die werd gezuiverd door KBKC eluering met Systeem A (200 : 10 : 1), waarbij de titelverbinding (7 mg) werd verkregen. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

. 8702851

Voorbeeld XXXIV1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

n-Butyllithium (1,45M in hexaan; 2,07 ml) werd onder
 5 stikstof druppelsgewijze toegevoegd aan een koude (-70°C) geroerde oplossing van diisopropylamine (0,42 ml) in droge THF (20 ml). De oplossing kreeg gelegenheid in de loop van 30 minuten op te warmen tot 0°C, werd weer afgekoeld tot -70°C en onder stikstof toegevoegd aan een koude (-70°C) geroerde oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-
 10 on (500 mg) in droge THF (10 ml). Na toevoeging van hexamethylfosforamide (0,44 ml) liet men het mengsel in de loop van 1 uur opwarmen tot 0°C. De oplossing werd afgekoeld tot -70°C en een suspensie van 4-(chloromethyl)-5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazool (936 mg) in droge THF (15 ml) werd toegevoegd, waarna men het mengsel in de loop van 2,5 uur liet op-
 15 warmen tot ongeveer 20°C. Het mengsel werd nog 18 uur geroerd, uitgegoten in 8%'s natriumbicarbonaatoplossing (100 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een halfvaste stof, die behandeld werd met een mengsel van azijnzuur (10 ml), water (10 ml) en THF (10 ml), waarna het
 20 mengsel gedurende 1,5 uur onder terugvloeiakoeling werd gekookt. De oplossing werd uitgegoten in een verzadigde kaliumcarbonaatoplossing (100 ml) en geëxtraheerd met dichloormethaan (3 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een vaste stof (ongeveer 1,8 g) werd verkregen, die werd gezuiverd door KBKC eluering
 25 met Systeem A (200 : 10 : 1), hetgeen de titelverbinding (17 mg) opleverde. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

Voorbeeld XXXV

30 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazool-maleaat (37 mg) werd verdeeld tussen 2N bicarbonaat (10 ml) en chloroform (3 x 15 ml). De gecombineerde gedroogde organische lagen werden ingedampt, waarbij de vrije base (26 mg) werd ver-
 35 kregen, die onder stikstof werd opgelost in 10% waterig THF (4 ml) van -10°C. Aan de geroerde oplossing werd een oplossing van 2,3-dichloor-5,6-

8702851

dicyaan-1,4-benzochinon (49 mg) in droge THF (1,6 ml) druppelsgewijze toegevoegd, waarna men het reactiemengsel in de loop van 3 uur liet opwarmen tot 0°C. De oplossing werd in vacuo ingedampt en gezuiverd door FKC eluering met Systeem A (94,5 : 5 : 0,5), hetgeen de titelverbinding (10 mg) als een vaste stof opleverde. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

Voorbeeld XXXVI

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on

3-Methoxy-6-[(5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2-cyclohexen-1-on (203 mg) werd behandeld met een mengsel van water (5 ml) en 2N zoutzuur (0,45 ml), waarna de verkregen oplossing gedurende 18 uur onder stikstof bij kamertemperatuur werd geroerd. Vervolgens werd 1-methyl-1-fenylhydrazine (0,05 ml) druppelsgewijze toegevoegd, waarna het roeren nog 7 uur werd voortgezet. Er werd nogmaals 1-methyl-1-fenylhydrazine (0,05 ml) toegevoegd, waarna het roeren gedurende 5 dagen bij kamertemperatuur werd voortgezet. De suspensie werd uitgegoten in 8%'s waterig natriumbicarbonaat (10 ml) en vervolgens geextraheerd met ethylacetaat (3 x 15 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een olie (ongeveer 240 mg), die gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (189 : 10 : 1), waarbij een vaste stof (55 mg) werd verkregen. Een gedeelte van deze vaste stof (40 mg) werd gedurende 5 uur met gesmolten zinkchloride (450 mg) in ijsazijn (3 ml) op 85°C verwarmd. Daarna werd het mengsel afgekoeld, uitgegoten in 2N waterig natriumhydroxyde (20 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 15 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt tot een olie (ongeveer 20 mg), die gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (89 : 10 : 1), waarbij de titelverbinding (5 mg) werd verkregen. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

Voorbeeld XXXVII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[[5-methyl-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]carbazol-4-on (268 mg)

8702851

in een mengsel van ijsazijn (5 ml), THF (5 ml) en water (5 ml) werd gedurende 8 uur verhit op 100 - 110°C. Na afkoeling werd 2N natriumhydroxydeoplossing (50 ml) toegevoegd en werd de verkregen suspensie geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden geconcentreerd tot een schuim, dat gezuiverd werd door FKC eluering met Systeem A (100 : 8 : 1), hetgeen de titelverbinding (114 mg) in de vorm van een vaste stof opleverde. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

10 Voorbeeld XXXVIII

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van N,N,5-trimethyl-4-[(2,3,4,9-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1H-carbazol-3-yl)methyl]-1H-imidazol-1-sulfonamide (400 mg) in 2N zoutzuur (30 ml) en absolute ethanol (5 ml) werd gedurende 8 uur op 100 - 110°C verhit. Opwerken en FKC, zoals beschreven in voorbeeld XXXII, gaven de titelverbinding (261 mg) in de vorm van een vaste stof. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

20 Voorbeeld XXXIX

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on

Een oplossing van de produkten van tussenprodukt 16 (0,2 g) in 49%'s broomwaterstofzuur (3 ml) werd gedurende 30 minuten bij 20°C geroerd. Het mengsel werd gedurende 30 minuten op een stoombad verhit en vervolgens gedurende 1,5 uur onder terugvloeiakoelen zacht gekookt (bij ongeveer 150°C). Het mengsel werd verdund met water (20 ml) en gewassen met ethylacetaat (2 x 20 ml; geëcarteerd). De zure waterige fase werd met kaliumcarbonaat basisch gemaakt (tot pH 9) en met ethylacetaat : ethanol (20 : 1; 2 x 30 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij een vaste stof achterbleef, die met droge ether (5 ml) werd aangewreven, waarbij de titelverbinding (0,09 g) als een vaste stof werd verkregen. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

Voorbeeld XL

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on

8702851

Een oplossing van de produkten van tussenprodukt 17 (0,5 g) in een mengsel van absolute ethanol (20 ml) en 2M zoutzuur (10 ml) werd gedurende 1 uur op een stoombad verhit. De verkregen oplossing werd in vacuo geconcentreerd tot ongeveer 20 ml, verdund met water (40 ml) en gewassen met ethylacetaat (2 x 40 ml; geëcarteerd). De zure waterige laag werd met kaliumcarbonaat basisch gemaakt (tot pH 9) en geëxtraheerd met ethylacetaat : ethanol (20 : 1; 2 x 50 ml). De gecombineerde gedroogde organische extracten werden ingedampt, waarbij de titelverbinding (0,34 g) als een vaste stof werd verkregen. De ¹H-n.m.r. en d.l.c. van dit materiaal waren consistent met de waarden, verkregen voor het produkt van voorbeeld VIII.

De volgende voorbeelden tonen farmaceutische preparaten volgens de uitvinding, die 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on als het actieve bestanddeel bevatten. Fysiologisch aanvaardbare zouten en/of solvaten van deze verbindingen, alsmede andere verbindingen met formule 2 en hun fysiologisch aanvaardbare zouten en/of solvaten kunnen op soortgelijke wijze tot preparaten worden samengesteld.

Tabletten voor orale toediening

Tabletten kunnen volgens de normale methoden worden vervaardigd, zoals door direct samenpersen of nat granuleren. De tabletten kunnen onder toepassing van standaard-technieken van een filmbekleding worden voorzien met behulp van geschikte film-vormende materialen, zoals hydroxypropylmethylcellulose. Ook kunnen de tabletten met suiker worden bekleed.

Directe compressie

<u>Tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
Actief ingrediënt	0,50
Calciumwaterstoffsosfaat BP*	87,25
Croscarmellose natrium NF	1,80
Magnesiumstearaat BP	0,45
Compressiegewicht	90,00

* van een voor directe compressie geschikte kwaliteit

Het actieve bestanddeel werd door een zeef met maas-
openingen van 0,25 mm gevoerd, gemengd met het calciumwaterstoffsosfaat,

. 8702851

croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat. Het verkregen mengsel werd samengeperst tot tabletten met behulp van een Manesty F3 tabletteermachine, uitgerust met stempels van 5,5 mm met vlak afgeschuinde rand.

	<u>Tablet voor toediening onder de tong</u>	<u>mg/tablet</u>
5	Actief ingrediënt	0,5
	Comprimeerbare suiker NF	64,5
	Magnesiumstearaat BP	<u>0,5</u>
	Compressiegewicht	65,0

Het actieve ingrediënt wordt gezeefd door een geschikte zeef, gemengd met de excipiëntia en samengeperst onder toepassing van geschikte stempels. Tabletten van andere sterkten kunnen worden gemaakt door wijziging van de verhouding van het actieve ingrediënt tot de excipiëntia of van het compressiegewicht en toepassing van geschikte stempels.

15 Natte granulering

	<u>Conventioneel tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
	Actief ingrediënt	0,5
	Lactose BP	153,5
	Zetmeel BP	30,0
20	Voorgegelatineerde maiszetmeel	15,0
	Magnesiumstearaat BP	<u>1,5</u>
	Compressiegewicht	200,0

Het actieve ingrediënt wordt gezeefd over een geschikte zeef en gemengd met lactose, zetmeel en voorgegelatineerde maiszetmeel. Na toevoeging van een geschikt volume gezuiverd water wordt het poeder gegraneerd. Na droging worden de granules gezeefd en gemengd met het magnesiumstearaat. De granules worden vervolgens tot tabletten geperst met behulp van stempels met een diameter van 7 mm.

Tabletten van andere sterkten kunnen worden bereid door wijziging van de verhouding van actief bestanddeel tot lactose of van het compressiegewicht onder toepassing van geschikte stempels.

<u>Tablet voor toediening onder de tong</u>		<u>mg/tablet</u>
	Actief ingrediënt	0,5
	Mannitol BP	58,5
	Hydroxypropylmethylcellulose	5,0
5	Magnesiumstearaat BP	<u>1,0</u>
	Compressiegewicht	65,0

Het actieve ingrediënt wordt gezeefd over een geschikte zeef en gemengd met het mannitol en hydroxypropylmethylcellulose. Na toevoeging van een geschikt volume gezuiverd water wordt het poeder gegra-
 10 nuleerd. Na droging worden de granules gezeefd en gemengd met het magne-
 siumstearaat. Vervolgens worden de granules tot tabletten geperst onder
 toepassing van geschikte stempels.

Tabletten van andere sterkten kunnen worden gemaakt door wijziging van de verhouding van actief bestanddeel tot mannitol of
 15 van het compressiegewicht onder toepassing van geschikte stempels.

<u>Capsules</u>		<u>mg/capsule</u>
	Actief ingrediënt	0,5
	*Zetmeel 1500	98,5
	Magnesiumstearaat BP	<u>1,0</u>
20	Vulgewicht	100,0

* een vorm van direct comprimeerbaar zetmeel.

Het actieve bestanddeel wordt gezeefd en gemengd met de excipiëntia. Het mengsel wordt met behulp van geschikte apparatuur gevuld in capsules van harde gelatine, afmeting nr. 2. Andere doses kun-
 25 nen worden gemaakt door wijziging van het vulgewicht en zonodig van de afmeting van de capsule.

Siroop

De siroop kan sucrose-vrij zijn of sucrose bevatten.

A. Sucrosesiroop		<u>mg/5 ml dosis</u>
30	Actief ingrediënt	0,5
	Sucrose BP	2750,0
	Glycerol BP	500,0
	Buffer)	
	Smaakstof)	
35	Kleurstof)	naar behoefte
	Conserveringsmiddel)	
	Gezuiverd water BP	tot 5,0 ml

. 8702851

Het actieve ingrediënt, buffer, smaakstof, kleurstof en conserveringsmiddel worden opgelost in een gedeelte van het water, waarna de glycerol wordt toegevoegd. De rest van het water wordt verwarmd om de sucrose op te lossen, waarna de oplossing wordt afgekoeld.

- 5 De twee oplossingen worden gecombineerd, op volume gebracht en gemengd. De siroop wordt geklaard door filtratie.

B. Sucrosevrij		<u>mg/5 ml dosis</u>
	Actief ingrediënt	0,5
10	Hydroxypropylmethylcellulose USP (viscositeit type 4000)	22,5
	Buffer)	
	Smaakstof)	
	Kleurstof)	naar behoefte
	Conserveringsmiddel)	
15	Zoetstof)	
	Gezuiverd water BP	tot 5,0

De hydroxypropylmethylcellulose wordt gedispergeerd in heet water, afgekoeld en dan gemengd met een waterige oplossing, die het actieve ingrediënt en de andere componenten van het preparaat bevat.

- 20 De verkregen oplossing wordt op het juiste volume gebracht en gemengd. De siroop wordt geklaard door filtratie.

Injectie voor intraveneuze toedieningen

		<u>mg/ml</u>	
	Actief ingrediënt	0,05	0,5
25	Natriumchloride BP	naar behoefte	naar behoefte
	Water voor injectie BP tot	1,0 ml	1,0 ml

- 30 Natriumchloride kan worden toegevoegd voor regeling van de toniciteit van de oplossing en de pH kan door toevoeging van zuur of alkali worden aangepast aan die van optimale stabiliteit en/of ter bevordering van het in oplossing gaan van het actieve ingrediënt. Ook kunnen geschikte bufferzouten worden gebruikt.

- De oplossing wordt bereid, geklaard en gevuld in ampullen van geschikte afmeting, welke ampullen door dichtsmelten van het glas worden gesloten. De injectievloeistof wordt gesteriliseerd door verhitting in een autoclaaf onder toepassing van één van de aanvaardbare cycli.
- 35

8702851

De oplossing kan ook worden gesteriliseerd door filtratie en onder aseptische omstandigheden in steriele ampullen worden gevuld. De oplossing kan worden verpakt onder een inerte atmosfeer, zoals stikstof of een ander geschikt gas.

5	<u>Onder druk staande aerosol met afgemeten dosis</u>		
	<u>Suspensie-aerosol</u>	<u>mg/dosis</u>	<u>per bus</u>
	Actief ingrediënt, gemicroniseerd	0,050	12,0 mg
	Oliefzuur BP	0,020	4,80 mg
	Trichloorfluormethaan BP	23,64	5,67 g
10	Dichloordifluormethaan BP	61,25	14,70 g

Het actieve ingrediënt wordt gemicroniseerd in een "fluid energy mill" tot een traject van fijne deeltjesgrootten. Het oliezuur wordt met het trichloorfluormethaan gemengd bij een temperatuur van 10 - 15°C en het gemicroniseerde actieve ingrediënt wordt met behulp van een menger met hoge afschuiving in de oplossing gemengd. De suspensie wordt afgemeten in aluminium aerosol-bussen en geschikte doseerkleppen, die 85 mg suspensie afleveren, worden op de bussen gekrompen, waarna het dichloordifluormethaan onder druk via de kleppen in de bussen wordt geperst.

20	<u>Oplossing-aerosol</u>		
		<u>mg/dosis</u>	<u>per bus</u>
	Actief ingrediënt	0,05	12,0 mg
	Ethanol BP	7,500	1,80 g
	Trichloorfluormethaan BP	18,875	4,53 g
25	Dichloordifluormethaan BP	48,525	11,65 g

In deze samenstelling kan oliezuur BP of een geschikte capillairactieve stof, bijvoorbeeld Span 85 (sorbitan-trioleaat) worden opgenomen.

Het actieve ingrediënt wordt in de ethanol opgelost tezamen met het oliezuur of capillairactieve materiaal, indien toegepast. De alcoholische oplossing wordt afgemeten in geschikte aerosol-bussen, gevolgd door het trichloorfluormethaan. Op de bussen worden geschikte doseerkleppen gekrompen, waarna het dichloordifluormethaan onder druk via de kleppen in de bussen wordt geperst.

35

. 8702851

Inhalatiepatronen

		<u>mg/patroon</u>
- -		
Actief ingrediënt (gemicroniseerd)		0,05
Lactose BP	tot	25,00

- 5 Het actieve ingrediënt wordt gemicroniseerd in een "fluid energy mill" tot een fijne deeltjesgrootte, alvorens in een hoge energiemenger te worden gemengd met lactose van normale tabletteer-kwaliteit. Het poedermengsel wordt op een geschikte capsuleringsmachine gevuld in capsules van hard gelatine nr. 3. De inhoud van de patronen
- 10 wordt met behulp van een poederinhalator toegediend.

Zetpil

Actief ingrediënt	0,5 mg
* Witepsol H15 tot	1,0 g

- * Witepsol H15 is een beschermde kwaliteit van Adeps Solidus Ph.
- 15 Eur.

Een suspensie van het actieve ingrediënt in gesmolten Witepsol wordt bereid en met behulp van geschikte machinerie gevuld in zetmeelvormen met afmetingen voor 1 g.

CONCLUSIE

=====

1. Verbindingen met de op het formuleblad afgebeelde algemene formule 2, waarin Im een imidazolylgroep met formule 3 of 4 voorstelt, R^1 een waterstofatoom of een groep, gekozen uit C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, fenyl, fenyl C_{1-3} alkyl, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, $-CONR^5R^6$ of $-SO_2R^5$ voorstelt; R^5 en R^6 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom, een C_{1-6} alkyl- of C_{3-7} cycloalkylgroep, of een fenyl- of fenyl C_{1-4} alkylgroep voorstellen, waarin de fenylgroep desgewenst gesubstitueerd is door één of meer C_{1-4} alkyl-, C_{1-4} alkoxy- of hydroxylgroepen of halogeenatomen, met dien verstande, dat R^5 geen waterstofatoom voorstelt, wanneer R^1 een groep $-COO_2R^5$ of $-SO_2R^5$ voorstelt; één van de groepen R^2 , R^3 en R^4 een waterstofatoom of een C_{1-6} alkyl-, C_{3-7} cycloalkyl-, C_{3-6} alkenyl-, fenyl- of fenyl C_{1-3} alkylgroep voorstelt en elk van de beide andere groepen, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een C_{1-6} alkylgroep voorstelt; Q een waterstof- of halogeenatoom of een hydroxyl-, C_{1-4} alkoxy-, fenyl C_{1-3} alkoxy- of C_{1-6} alkylgroep of een groep $-NR^7R^8$ of $-CONR^7R^8$ voorstelt; R^7 en R^8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom of een C_{1-4} alkyl- of C_{3-4} alkenylgroep voorstellen of tezamen met het stikstofatoom, waaraan zij zijn gebonden, een verzadigde ring met 5 - 7 ringatomen vormen; n een waarde heeft van 1, 2 of 3; en A-B de groep $CH-CH_2$ of $C=CH$ voorstelt; en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.
2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een C_{1-3} alkyl-, C_{3-4} alkenyl-, C_{3-4} alkynyl-, C_{5-6} cycloalkyl-, C_{5-6} cycloalkylmethyl-, fenyl C_{1-2} alkyl-, C_{1-3} alkoxy-carbonyl-, N,N-di C_{1-3} alkylcaroxamido- of fenylsulfonylgroep voorstelt.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R^2 een waterstofatoom of een C_{1-3} alkylgroep voorstelt.
4. Verbindingen volgens één der conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat R^3 een waterstofatoom of een C_{1-3} alkylgroep voorstelt.
5. Verbindingen volgens één der conclusies 1 - 4, met het

. 8702851

- kenmerk, dat R^4 een waterstofatoom of een C_{1-3} alkylgroep voorstelt.
6. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, waarin R^2 en R^3 elk een waterstofatoom en R^4 een methylgroep voorstellen.
7. Verbindingen volgens één der conclusies 1 - 6, waarin
- 5 Q een waterstofatoom, een halogeenatoom of een hydroxyl-, C_{1-3} alkoxy- of C_{1-3} alkylgroep voorstelt.
8. Verbindingen volgens één der conclusies 1 - 7, met het kenmerk, dat A-B $CH-CH_2$ voorstelt.
9. Verbindingen volgens één der conclusies 1 - 8, met
- 10 het kenmerk, dat n een waarde heeft van 2 of 3.
10. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een C_{1-3} alkyl-, C_{3-4} alkenyl-, C_{3-4} alkynyl-, C_{5-6} cycloalkylmethyl-, fenyl C_{1-2} alkyl-, C_{1-3} alkoxycarbonyl of N,N-di C_{1-3} alkylcarboxamidegroep voorstelt; R^2 en R^3 elk een waterstofatoom
- 15 voorstellen; R^4 een C_{1-3} alkylgroep voorstelt; Q een waterstof- of halogeenatoom of een hydroxylgroep voorstelt; A-B $CH-CH_2$ of $C=CH$ voorstelt; en n een waarde heeft van 2 of 3.
11. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een methyl-, prop-2-enyl, prop-2-ynyl, cyclopentylmethyl-, benzyl- of N,N-dimethylcarboxamidogroep voorstelt;
- 20 R^2 en R^3 elk een waterstofatoom voorstellen; R^4 een methylgroep voorstelt; Q een waterstof- of fluoratoom voorstelt; A-B $CH-CH_2$ voorstelt; en n een waarde heeft van 2 of 3.
12. Verbindingen volgens conclusie 10 of 11, met het
- 25 kenmerk, dat n een waarde heeft van 2.
13. 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.
14. De verbinding volgens conclusie 13 in de vorm van een
- 30 hydrochloride zout.
15. 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on hydrochloride monohydraat.

16. 6-Fluor-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-on;
 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on;
 5 9-(cyclopentylmethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-on;
 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(2-propynyl)-4H-carbazol-4-on;
 6,7,8,9-tetrahydro-5-methyl-9-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-cyclohept[b]indol-10(5H)-on;
 10 en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

17. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefinieerd in één der conclusies 1 - 14, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, met het ken-
 15 merk, dat

(A) voor de bereiding van een verbinding met formule 2, waarin A-B de groep C=CH voorstelt, een verbinding met formule 6 of een beschermd derivaat daarvan wordt gedehydrateerd, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer aanwezige beschermende groepen; of

20 (B) een verbinding met formule 2 volgens conventionele technieken wordt omgezet in een andere verbinding met formule 2; of

(C) voor de bereiding van een verbinding met formule 2, waarin A-B de groep CH-CH₂ voorstelt, een verbinding met formule 7 of een beschermd derivaat daarvan, tot reactie wordt gebracht met een
 25 verbinding met formule 9, waarin L een verlatend atoom of groep voorstelt, of een beschermd derivaat daarvan, in tegenwoordigheid van een base, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer aanwezige beschermende groepen; of

(D) voor de bereiding van een verbinding met formule 2,
 30 waarin A-B de groep CH-CH₂ voorstelt, een verbinding met formule 10, waarin A een waterstofatoom of een hydroxylgroep voorstelt, of een zout of beschermd derivaat daarvan wordt geoxydeerd, zonodig gevolgd door verwijdering van één of meer aanwezige beschermende groepen; of

(E) voor de bereiding van een verbinding met formule 2,
 35 waarin A-B de groep CH-CH₂ voorstelt, een verbinding met formule 11 of een zout of beschermd derivaat daarvan wordt gecycliseerd, zonodig ge-

. 8702851

volgd door verwijdering van één of meer aanwezige beschermende groepen;
of

(F) verwijdering van één of meer beschermende groepen
van een beschermde vorm van een verbinding met formule 2;

- 5 en wanneer de verbinding met formule 2 wordt verkregen als een mengsel
van enantiomeren, het mengsel desgewenst wordt gescheiden ter verkrijging
van het gewenste enantiomeer;
en/of wanneer de verbinding met formule 2 de vorm heeft van een vrije base,
desgewenst de vrije base wordt omgezet in een zout.

10 18. Farmaceutisch preparaat, gekenmerkt door tenminste
één verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefinieerd in conclu-
sie 1, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, tezamen
met tenminste één fysiologisch aanvaardbare drager of excipiëns.

19. Verbindingen met de op het formuleblad afgebeelde al-
15 gemene formule 6, waarin Im , R^1 , Q en n de in conclusies 1-11 vermelde
betekenissen hebben.

20. Verbindingen met de op het formuleblad afgebeelde al-
gemene formule 10, waarin A een waterstofatoom of een hydroxylgroep voor-
stelt en Im , R^1 , Q en n de in conclusies 1-11 vermelde betekenissen
20 hebben.

21. Verbindingen met de algemene formule 2, zoals gede-
finieerd in conclusies 1-16, alsmede fysiologisch aanvaardbare zouten en
solvaten daarvan, voor gebruik in de behandeling van een conditie, welke
veroorzaakt is door verstoring van de "neuronale" 5HT functie.

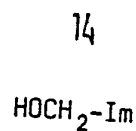
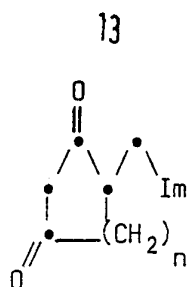
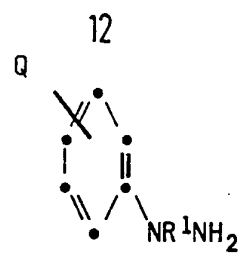
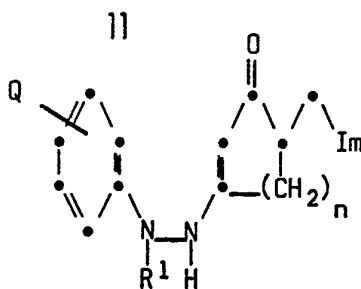
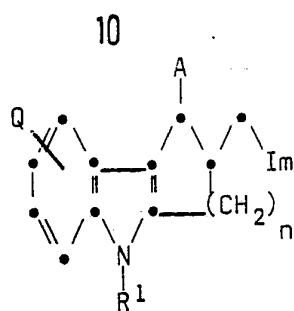
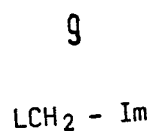
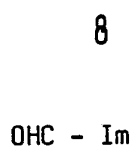
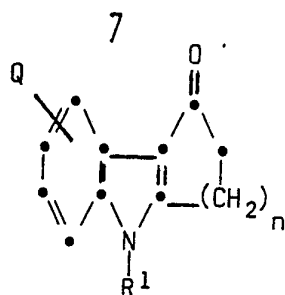
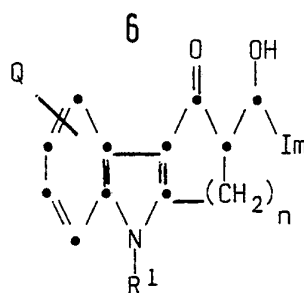
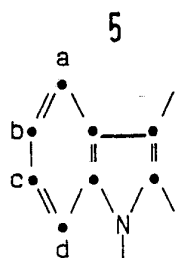
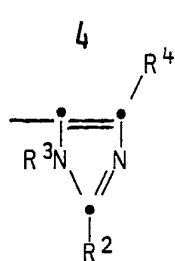
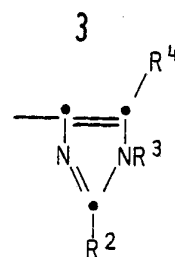
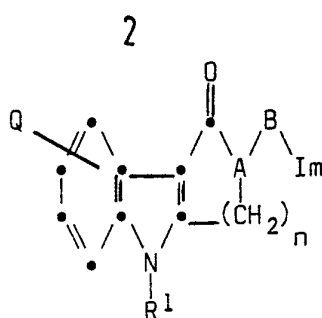
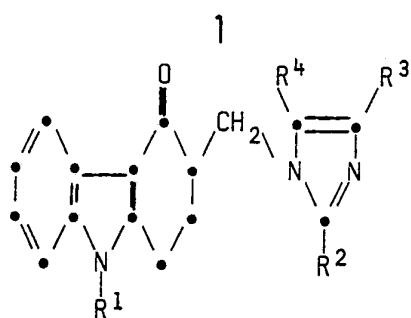
25 22. Verbindingen met de algemene formule 2, zoals gede-
finieerd in conclusies 1-16, alsmede fysiologisch aanvaardbare zouten en
solvaten daarvan, voor gebruik in de behandeling van angst.

23. Verbindingen met de algemene formule 2, zoals gede-
finieerd in conclusies 1-16, alsmede fysiologisch aanvaardbare zouten en
30 solvaten daarvan, voor gebruik in de behandeling van een psychotische
afwijking.

24. Farmaceutisch preparaat voor de behandeling van een
conditie, welke veroorzaakt is door verstoring van de "neuronale" 5HT
functie, omvattende als actieve ingrediënt ten minste één verbinding met
35 de algemene formule 2, zoals gedefinieerd in conclusies 1-16, of een
fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

. 8702851

25. Farmaceutisch preparaat voor de behandeling van angst, omvattende als actieve ingrediënt ten minste één verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefiniëerd in conclusies 1-16, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.
- 5 26. Farmaceutisch preparaat voor de behandeling van een psychotische afwijking, omvattende als actieve ingrediënt ten minste één verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefiniëerd in conclusies 1-16, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.
27. Therapeutisch middel voor de behandeling van een con-
10 ditie, welke veroorzaakt is door verstoring van de "neuronale" 5 HT functie, omvattende als actieve ingrediënt ten minste één verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefiniëerd in conclusies 1-16, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.
28. Therapeutisch middel voor de behandeling van angst,
15 omvattende als actieve ingrediënt ten minste één verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefiniëerd in conclusies 1-16, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.
29. Therapeutisch middel voor de behandeling van een psychotische afwijking, omvattende als actieve ingrediënt ten minste één
20 verbinding met de algemene formule 2, zoals gedefiniëerd in conclusies 1-16, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.



. 8702851