



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

225817

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/06

(22) Přihlášeno 31 10 79
(21) (PV 7407-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 01 11 78
(42845/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 24 06 83

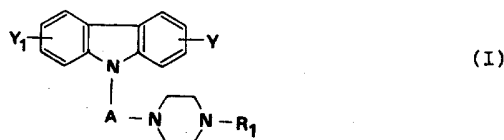
(45) Vydáno 15 01 86

(72) Autor vynálezu HARFENIST MORTON, CHAPEL HILL, JOYNER CHARLES THOMAS, RALEIGH
(Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]-karbazolu

Vynález popisuje způsob výroby látek majících cenné antiagresivní a antipsychotické vlastnosti. Tyto látky je možno používat ve formě farmaceutických prostředků v humánní a veterinární medicíně.

V australském patentním spisu č. 201630 a ve francouzském patentním spisu č. 1167510 jsou popsány karbazoly obecného vzorce I

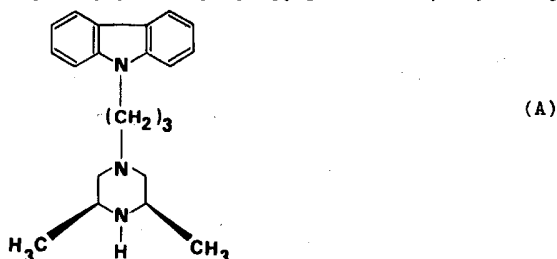


ve kterém

A znamená dvojvazný nasycený alifatický uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 2 až 6 atomů uhlíku,
R₁ představuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo aralifatickou skupinu,
Y a Y₁ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo halogenu, nižší alkylovou, alkoxylovou, arylovou nebo aryloxylovou skupinu, přičemž kruh nesoucí zbytek Y a Y₁ může obsahovat ještě další substituenty a
jeden nebo několik uhlíkových atomů piperazinového kruhu může být substituováno methylovou skupinou.

O těchto karbazolech je uváděno, že mají antiepileptické vlastnosti.

Nyní bylo zjištěno, že konkrétní sloučenina, již je 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)-propyl]karbazol (někdy označovaný také jako cis-9-[3-(3,5-dimethyl-1-piperaziny)propyl]karbazol nebo jako 9-[3-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)propyl]karbazol), odpovídající vzorci A



a dále pro zjednodušení nazývaná "karbazol A", její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné solváty těchto farmaceuticky přijatelných solí neočekávatelně vykazují cenné antiagresivní a antipsychotické vlastnosti, kterých je možno využít při léčení agrese a psychóz v humánní medicíně. Tyto látky překvapivě nevykazují toxické vedlejší účinky, například dyslexii nebo sedativní účinnost, které antipsychotika, jako chlorpromazin apod., mají.

Používaným výrazem "léčení" se rozumí jak profylaktické podávání karbazolu A pacientům (v humánní medicíně), u nichž se již dříve projevily agresivní nebo psychotické symptomy, tak i terapeutická aplikace karbazolu A pacientům (v humánní medicíně), u kterých se projevují akutní agresivní nebo psychotické symptomy. Farmakologický test používaný k důkazu antiagresivních a antipsychotických vlastností karbazolu A popsali G. M. McKenzie v *Brain Research*, **34**, 323 (1971). Při tomto testu karbazol A antagonizoval apomorfínem vyvolané agresivní symptomy u krys. Dalším důkazem antipsychotických a antiagresivních vlastností této látky bylo zjištění, že potlačuje instinktivní muricidální chování krys (tj. zabíjení myší) (viz Leaf a spol., *Agresive Behaviour*, ed. S. Garattini a E. B. Sigg, str. 120 až 131, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1969).

Bylo zjištěno, že míra antiagresivních a antipsychotických vlastností karbazolu A závisí na konkrétní poloze jeho methylových substituentů. Bylo například zjištěno, že karbazol A je účinnější než odpovídající nemethylovaný derivát a než analogický 4-methyl- nebo 3,4,5-trimethylderivát.

Zvlášť cennou vlastností karbazolu A je, že jeho antipsychotické a antiagresivní účinky jsou v podstatě prosté nežádoucích vedlejších účinků, jako sedace, katelepsie a extrapyramidální dysfunkce, které mají běžně používaná antipsychotika, jako fenothiaziny. O tom, že karbazol A neinterferuje s extrapyramidální funkcí, svědčí to, že neantagonizuje apomorfínem vyvolané stereotypní chování krys (viz N. E. Andien, *J. Psychiat. Res.*, **11**, 97, 1974). S účinností karbazolu A jsou rovněž spojeny výrazně nižší anticholinergní a antihistaminové účinky, než se projevují u fenothiazinů.

Užitečné biologické vlastnosti karbazolu A zakládá základní část molekuly. Tato báze může tvořit soli (tedy adiční soli s kyselinami), které vesměs spadají do rozsahu vynálezu. K terapeutickým účelům je kyselinový zbytek těchto solí s výhodou farmaceuticky přijatelný pro daného příjemce. Jako příklady shora uvedených farmaceuticky přijatelných solí je možno uvést.

a) soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou sírovou a s halogenovodíkovými kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, a

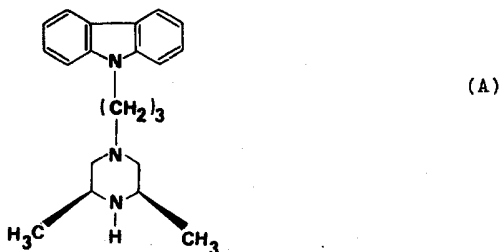
b) soli s organickými kyselinami, jako s kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou (například s kyselinou DL-mléčnou), kyselinou jablečnou (například s kyselinou L-jablečnou), kyselinou maleinovou, kyselinou jantarovou a kyselinou vinnou (například s kyselinou L-vinnou), jakož i soli s alkanosulfonovými kyselinami,

jako s kyselinou methansulfonovou, a s arylsulfonovými kyselinami, jako s kyselinou p-toluen-sulfonovou.

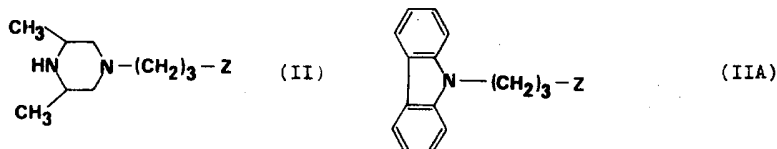
Karbazol A ve formě volné báze je možno převádět na soli a tyto soli je možno převádět na volnou bázi nebo na soli s jinými kyselinami o sobě známým způsobem. Tak soli, které samy nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být cenné pro přípravu farmaceuticky přijatelných solí. Kromě solí může báze karbazol A tvořit dobře definované solváty, jako hydráty a solváty odvozené od alkoholů (například od methanolu nebo ethanolu), přičemž všechny tyto solváty rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Karbazol A je možno vyrábět libovolnou z metod známých v daném oboru pro přípravu sloučenin analogické struktury.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu vzorce A



jeho solí a solvátů těchto solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nebo IIA



v nichž

Z znamená odštěpitelný atom nebo skupinu, nechá reagovat s karbazolem nebo jeho reaktivním derivátem v případě sloučeniny vzorce II nebo s 3,5-cis-dimethylpiperazinem, v případě sloučeniny vzorce IIA a výsledný produkt vzorce A se izoluje jako volná báze nebo jako farmaceuticky přijatelná sůl s kyselinou, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou, nebo jako farmaceuticky přijatelný solvát této farmaceuticky přijatelné soli.

Jako odštěpitelný zbytek ve významu symbolu Z je možno použít libovolný atom nebo skupinu, které umožní průběh substituce na příslušné aminoskupině, jako jsou například atomy halogenů (s výhodou chloru), arylsulfonyloxyskupiny (s výhodou p-toluensulfonyloxyskupina) nebo alkylsulfonyloxyskupiny (s výhodou methansulfonyloxyskupina).

I když sloučenina obecného vzorce II může reagovat s karbazolem přímo, je výhodné použít derivátu karbazolu, přičemž zvláště výhodnými deriváty jsou deriváty s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, zejména s lithiem, sodíkem, draslíkem, zinkem, kadmíem a vápníkem. K danému účelu je možno použít rovněž karbazolmagnesiumhalogenid, například -jodid.

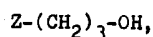
Deriváty karbazolu s alkalickými kovy se účelně připravují reakcí karbazolu s hydridem nebo amidem příslušného alkalického kovu v inertním, výhodně polárním, aprotickém rozpouštědle, jako v kapalném amoniaku, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu. Mezi další vhodná rozpouštědla náleží uhlovodíky, například alkyly, cykloalkany a aromatické uhlovodíky. Totéž reakční prostředí je pak možno použít k uskutečnění substituce na dusíku podle

vynálezu. Tato substituce se s výhodou provádí za zánřevu a účelně v roztoku v inertní atmosféře, jako v dusíkové atmosféře.

Alternativně je možno sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II podrobit reakci s karbazolem v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo alkoxidu alkalického kovu v polárním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, dimethylacetamidu, vodě nebo odpovídajícím alkanolu, například v přítomnosti terc.butoxidu draselného v terc.butanolu.

Reakci 3,5-cis-dimethylpiperazinu se sloučeninou obecného vzorce IIA je možno uskutečnit v polárním aprotickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo acetonitrilu, nebo v protickém rozpouštědle, jako ve vodě nebo alifatickém alkoholu.

Výchozí látky obecného vzorce II se snadno připraví běžným způsobem z odpovídajícího alkoholu. Tak například je možné příslušný alkohol převést reakcí s thionylchloridem na chlorid. Samotný alkohol je možno získat reakcí substituovaného alkoholu obecného vzorce



ve kterém

Z má stejný význam jako v obecném vzorce II, s 3,5-cis-dimethylpiperazinem.

Výchozí látky obecného vzorce IIA je možno připravit N-substitucí analogickou reakcí sloučeniny obecného vzorce II s karbazolem za vzniku karbazolu A.

Výchozí látky obecných vzorců II a IIA lze rovněž získat adiční reakcí spočívající v kondenzaci (ve smyslu Michaelovy reakce) piperazinu nebo karbazolu s akrylovou kyselinou nebo jejím derivátem, jako s příslušným halogenidem, esterem, amidem nebo nitrilem. Derivát kyseliny je možno hydrolýzovat na kyselinu, která se redukuje na příslušný alkohol. Tento alkohol lze potom shora popsaným způsobem převést na výchozí látku obecného vzorce II nebo IIA.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto farmaceuticky přijatelných solí jsou užitečné pro kontrolu psychotických a agresivních stavů člověka. Tyto látky je možno například používat k profylaxi nebo/a léčbě schizofrenie, manie nebo senility, involucionálních nebo organických psychóz, jakož i depresivních psychóz.

Karbazol A lze rovněž používat k profylaxi a léčbě agresivního chování. Toto chování může být spojeno s jinými poruchami, jako s psychotickými poruchami a poruchami osobnosti, jakož i u dětí s autismem a hyperkinetikami.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty potencují lokomotorickou aktivitu d-amfetaminu podobně jako většina tricyklických antidepresivních prostředků. Tato potenciace účinků d-amfetaminu nasvědčuje tomu, že karbazol A může vykazovat u člověka anti-depresivní účinnost.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto solí lze dále používat ke kontrole agresivních symptomů, které se mohou projevovat u mentálně opožděných pacientů nebo/a u pacientů s poruchami chování, nebo ke kontrole agresí spojených s epilepsií, akutními nebo chronickými organickými mozkovými syndromy, alkoholismem a návykem na narkotika, a dalších forem agrese až už známého nebo neznámého původu.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto farmaceuticky přijatelných solí se savcům, například člověku, podávají s výhodou orálně v dávce od 1 mg do 30 mg (počítáno na volnou bázi) na kilogram tělesné hmotnosti savce, u něhož se léčí agrese nebo psychóza, přičemž nejvýhodnější dávka při orálním podání činí 2 až 5 mg/kg. K léčbě shora zmíněných stavů se karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty

s výhodou aplikují ve shora uvedených dávkách třikrát denně. K intramuskulárním injekcím se používá obecně poloviční množství dávky užívané při orálním podání. Tak například při léčbě schizofrenie se vhodná dávka pohybuje od 1 mg/kg do 15 mg/kg, s výhodou od 2 mg/kg do 5 mg/kg, přičemž toto množství se podává například ve formě jednotkové dávky obsahující 60 až 900 mg účinné látky. Tato jednotková dávka se účelně podává jednou nebo několikrát denně, například ve formě jedné nebo několika tablet, z nichž každá obsahuje 10 až 300, účelně 60 mg karbazolu A, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, s výhodou třikrát denně.

I když karbazol A nebo jeho sůl je možno k terapeutické aplikaci používat jako takové, je nicméně výhodné aplikovat je ve formě farmaceutického prostředku, v němž jsou obsaženy spolu s vhodným nosičem. Tento nosič musí být pochopitelně přijatelný v tom smyslu, že bude kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nebude škodlivý pro příjemce, jemuž se prostředek bude podávat. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina, nebo směs pevných a kapalných látek, a s karbazolem A nebo s jeho solí se s výhodou zpracovává na jednotkové dávkovací formy, jako jsou například tablety, kapsle nebo kachety pro orální aplikaci nebo čípky pro aplikaci rektální. Prostředky podle vynálezu, které mohou rovněž obsahovat i další farmaceuticky účinné látky, je možno vyrábět libovolnými známými farmaceutickými technikami založenými převážně na mísení jednotlivých komponent. Tak například tablety je možno vyrábět granulováním, drcením, mícháním, potahováním, mletím, stlačováním nebo lisováním.

Jednotkové dávkovací formy pro rektální nebo parenterální aplikaci účelně obsahují od 5 mg do 75 mg karbazolu A nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu, počítáno na volnou bázi.

Jemné práškové nebo granulované formy prostředků podle vynálezu určených k orálnímu podání mohou obsahovat ředidla, dispergátory a povrchově aktivní činidla a lze je podávat jako nápoj ve vodě nebo jako sirup, v kapslích nebo kachetách v suchém stavu nebo ve vodné či nevodné suspenzi, v níž může být přítomno rovněž suspenzační činidlo, v tabletách, které se s výhodou připravují z granulátu účinné látky spolu s ředidlem, a to lisováním společně s pojidly a kluznými látkami, nebo v suspenzi ve vodě, sirupu či oleji, nebo v emulzi vody a oleje, kteréžto preparáty mohou rovněž obsahovat chuťové přísady, ochranné látky, suspenzační činidla, zahusťovadla a emulgátory. Granule nebo tablety mohou být potahované, přičemž tablety mohou být opatřeny ryskou k lámání.

K parenterální aplikaci (intramuskulární, intravenózní, intraperitoneální, nebo subkutánní injekční podání) může být karbazol A, s výhodou ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo hydrátu, přítomen v zásobnicích obsahujících jednorázovou nebo vícenásobnou dávku, a to ve vodných nebo nevodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat antioxydanty, pufry, bakteriostatické přísady a rozpustné látky k isotonické úpravě preparátů, nebo ve vodných či nevodných suspenzích, které mohou rovněž obsahovat suspenzační činidla a zahusťovadla. Příležitostně je možno injekční roztoky a suspenze připravovat ze sterilních prášků, granulí nebo tablet, které mohou obsahovat ředidla, dispergátory a povrchově aktivní činidla, pojidla a kluzné látky.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijaté soli a farmaceuticky přijatelné solváty těchto solí mohou být rovněž obsaženy ve známých depotních preparátech, z nichž se, po jejich zavedení do těla příjemce, uvolňuje účinná látka (léčivo) postupně po delší dobu. Takovéto prostředky ve formě například dlouhodobě působících injekcí jsou v humánní medicíně výhodné při léčbě například psychotických stavů, jako schizofrenie, kdy dochází k nepřijatelně častému opominutí pravidelného užívání léku pacientem v případě, že je lék předepsán například ve formě tablet.

V oblasti veterinární medicíny mají karbazol A, jeho farmaceuticky přijaté soli a farmaceuticky přijatelné solváty těchto solí zvláštní význam při léčbě agresivního chování savců, například psů, prasat, koní a hovězího dobytka. K danému účelu je možno tyto účinné

látky podávat shora popsaným způsobem. Zvlášť výhodnými prostředky pro veterinární použití jsou depotní preparáty, jak byly popsány výše, které se používají v situacích, kdy je žádoucí nebo praktické aplikovat karbazol A, jeho sůl nebo solvát pouze v delších intervalech.

Karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné solváty těchto solí ve shora uvedených dávkách rovněž vykazují antidepresivní účinnost.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Vakuové destilace se provádějí na parní lázni za tlaku 2,66 kPa.

P ř í k l a d 1

Příprava hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu

A. 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propanol-dihydrochlorid

114,2 g (1,0 mol) 2,6-dis-dimethylpiperazinu, 94,5 g (1,0 mol) 3-chlorpropanolu, 105 g uhlíčitanu sodného a 400 ml ethylenglykol-monoethyletheru se čtyři hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se za horka zfiltruje a filtrát se zbaví rozpouštědla vakuovou destilací.

Výsledná pevná látka se rozpustí v 500 ml ethanolu a tento roztok se nasytí suchým chlorovodíkem. Bílá sraženina se oddělí, vysuší se ve vakuu a použije bez dalšího čištění v následujícím reakčním stupni. Získaný hydrochlorid taje při 240 až 241 °C.

B. 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propylchlorid-dihydrochlorid

300 g thionylchloridu se pomalu přidá k 200 g 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propanol-dihydrochloridu. Reakční směs se 1 hodinu mírně vaří pod zpětným chladičem, načechá se nadbytek chloridu odstraní vakuovou destilací. Výsledná pevná látka se promyje několika dávkami benzenu a pak několika dávkami etheru. Produkt taje při 291 až 292 °C.

C. Hemihydrát 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu

K suspenzi natriumhydridu (1,6 mol) vyrobené ze směsi 70 g 57% disperze natriumhydridu v minerálním oleji a 200 ml dimethylformamidu se přidá roztok 83,5 g (0,5 mol) karbazolu ve 150 ml dimethylformamidu. Po odeznění vývoje vodíku se k směsi pomalu přidá suspenze 131 g (0,5 mol) 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propylchlorid-dihydrochloridu ve 200 ml dimethylformamidu. Reakce se provádí pod dusíkem. Při přidávání suspenze dochází k pění a rychlost přidávání se upraví tak, aby pění bylo minimální. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá 16 až 18 hodin na 90 až 120 °C, pak se ochladí, zfiltruje se a zbaví rozpouštědla vakuovou destilací.

Viskózní zbytek se zahřeje se 2 litry 1N kyseliny chlorovodíkové, ochladí se a promyje se 500 ml etheru. Etherová vrstva obsahující nezreagovaný karbazol se odstraní, vodná vrstva se vyčechá aktivním uhlím a zfiltruje se přes křemelinu. Filtrát se zalkalizuje hydroxidem sodným a pak se čtyřikrát extrahuje etherem. Obě vrstvy, etherová i vodná, jsou na konci extrakce čiré. Etherová vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým nebo molekulárním sítem a uváděním suchého chlorovodíku se z roztoku vysráží 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-hydrochlorid.

Sraženina se oddělí a překrystaluje se z ethylacetátu nebo ze směsi ethanolu a etheru za vzniku 50 g hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu o teplotě tání 288 až 290 °C.

P ř í k l a d 2

Hemihydrát 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu

A. 9-(3-chlorpropyl)karbazol

134 g (0,8 mol) karbazolu v 1,5 litru dimethylformamidu za udržování teploty pod 60 °C se pomalu přidává k suspenzi 0,8 mol natriumhydridu připravené z 39 g 50% disperze natriumhydridu v minerálním oleji a 500 ml dimethylformamidu. Po odeznění vývoje vodíku se reakční teplota ochlazením v ledu sníží zhruba na 5 °C a přidá se 500 g (4,4 mol) 1,3-dichlorpropanu rychlostí, která nepřekročí 10 ml za minutu. Po přidání veškerého 1,3-dichlorpropanu se reakční směs pomalu míchá, dokud teplota neklesne na teplotu místnosti (asi 1,5 hodiny).

Reakční směs se zfiltruje k odstranění vzniklého chloridu sodného, zbaví se rozpouštědla destilací ve vakuu vodní vývěvy a hustý sirupovitý zbytek se podrobí destilaci ve vysokém vakuu.

První frakce vroucí při 70 °C za tlaku 0,039 Pa je tvořena nadbytečným 1,3-dichlorpropanem, který se regeneruje pro nové použití. Druhou frakci destilující při 120 °C/-0,013 Pa tvoří nezreagovaný karbazol obsahující určité množství výsledného produktu (38 g). Třetí frakce o teplotě varu 145 °C/0,00698 Pa je tvořena 9-(3-chlorpropyl)karbazolem. Produkt tající při 34 až 35 °C rezultuje ve výtěžku 107 g (55 %).

Pro $C_{15}H_{14}NCl$

vypočteno: 73,91 % C, 5,79 % H, 5,75 % N;
nalezeno: 73,85 % C, 5,81 % H, 5,72 % N.

B. Hemihydrát 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu

12,2 g (0,05 mol) 9-(3-chlorpropyl)karbazolu, 5,7 g (0,05 mol) 2,6-cis-dimethylpiperazinu, 10 g uhlíčitánu draselného a 50 ml dimethylformamidu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zfiltruje. Filtrát se zbaví rozpouštědla destilací ve vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se přidá 250 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a výsledný roztok se protřepe s etherem. Etherová fáze se odloží, ke kyselé vodné fázi se přidá křemelina, směs se zfiltruje a filtrát se ve vakuu oddestiluje k suchu. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru, za vzniku hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu. Produkt o teplotě tání 288 až 290 °C rezultuje ve výtěžku 18 g (90 %).

P ř í k l a d 3

9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-monohydrochlorid

Suspenze 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propylchloridu (příklad 1, stupeň B) v toluenu se vlije do směsi ledu a 10N hydroxidu sodného a pH směsi se upraví na 13,5. Toluénová fáze se oddělí a zbytek se ještě čtyřikrát extrahuje toluénem. Po vysušení se z toluénového roztoku odpaří rozpouštědlo za vzniku surového 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propylchloridu ve formě oleje.

V dimethylformamidu se podrobí reakci ekvimolární množství methoxidu sodného s karbazolu, načež se uvolněný methanol odpaří ve vakuu. Odparek se smísí s příslušným množstvím surového olejovitého produktu z předcházejícího reakčního stupně a směs se 15 hodin zahřívá na 100 °C. Reakční směs se ochladí a zředí se vodou, přičemž vykřystaluje surový 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol, který se odfiltruje a zahřeje s 1 N ky-

selinou chlorovodíkovou. Vzniklý roztok se ochladí, extrahuje se etherem, etherický extrakt se odloží a zbylá vodná vrstva se neutralizuje 5N hydroxidem sodným na pH 7. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší za sníženého tlaku. Získá se 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-monohydrochlorid tající za rozkladu při 309 až 311 °C.

P ř í k l a d 4

Příprava 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu

150 g hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu, 680 ml bezvodého ethanolu obsahujícího asi 5 % methanolu, 275 ml vody a 76 ml 10N hydroxidu sodného se smísí, záhřevem se rozpustí, k horkému roztoku se pomalu přidá 500 ml vody a roztok se pak pozvolna ochladí na teplotu místnosti. Směs se dále jednu hodinu ohladí na 0 °C a pak se zfiltruje. Produkt se důkladně promyje vodou a vysuší, čímž se získá 110 g (92 % teorie) 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu o teplotě tání 107 až 109 °C.

Pro $C_{21}H_{27}N_3$

vypočteno:	78,48 % C,	8,47 % H,	13,07 % N;
nalezeno:	78,43 % C,	8,46 % H,	13,05 % N.

P ř í k l a d 5

9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-monochlorid

5 g hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu se rozpustí ve 250 ml vody a roztok se neutralizuje 5 N hydroxidem sodným na pH 7. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 3,7 g 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-monohydrochloridu o teplotě tání 309 až 311 °C (rozklad). Produkt má následující elementární analýzu.

Pro $C_{21}H_{28}N_3Cl$

vypočteno:	70,47 % C,	7,89 % H,	11,74 % N,	9,91 % Cl;
nalezeno:	70,53 % C,	7,93 % H,	11,69 % N,	9,83 % Cl.

P ř í k l a d 6

9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-maleát

10 g 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu se rozpustí v 71 ml teplého acetonu a pomalu se přidává 3,7 g kyseliny maleinové za tvorby sraženiny. Vzniklá hustá suspenze se za míchání 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Sraženina se promyje acetonem a pak se překrystaluje z vody. Získá se 10,5 g 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-maleátu o teplotě tání 162 až 163 °C (rozklad), který má následující elementární analýzu.

Pro $C_{25}H_{31}N_3O_4$

vypočteno:	68,63 % C,	7,14 % H,	9,60 % N;
nalezeno:	68,91 % C,	7,25 % H,	9,74 % N.

P ř í k l a d 7

9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-3/4-sukcinát

10 g 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu se rozpustí v 50 ml horkého ethanolu obsahujícího asi 5 % methanolu a k roztoku se pomalu přidá 3,8 g kyseliny jantarové. Směs se 10 minut míchá za varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na 5 °C. Produkt se izoluje filtrací a krystaluje se ze směsi ethanolu a 5 % methanolu a vody (95:5 objem/objem) za vzniku 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-3/4-sukcinátu (10,4 g) o teplotě tání 175,5 až 176,5 °C (stechiometrie potvrzena NMR), který má následující elementární analýzu.

Pro $C_{24}H_{31,5}N_3O_3$

vypočteno: 70,30 % C, 7,74 % H, 10,24 % N;
nalezeno: 70,21 % C, 7,71 % H, 10,20 % N.

P ř í k l a d 8

cis-9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-acetát-1/4-hydrát

10 g 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu se rozpustí v 70 ml horkého toluenu a přidají se 2 ml kyseliny octové. Směs se za míchání ochladí na 2 °C, výsledný produkt se oddělí filtrací, promyje se 35 ml cyklohexanu a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 10,4 g cis-9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazoacetát-1/4-hydrátu o teplotě tání 144 až 146 °C, který má následující elementární analýzu.

Pro $C_{23}H_{31,5}N_3O_{2,25}$

vypočteno: 71,56 % C, 8,22 % H, 10,88 % N;
nalezeno: 71,57 % C, 8,08 % H, 10,84 % N.

P ř í k l a d 9

Monohydrát cis-9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-sulfátu

K 10 g cis-9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu, rozpuštěným ve 100 ml teplého acetonu, se pomalu přidá za míchání roztok 3,05 kyseliny sírové v 5 ml vody, přičemž se okamžitě vyloučí sraženina. Suspenze se 10 minut míchá za varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na 20 °C. Produkt se oddělí filtrací, promyje se 20 ml acetonu, rozmíchá se v 70 ml vody, zfiltruje, promyje se 40 ml acetonu a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 12,9 g monohydrátu cis-9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-sulfátu o teplotě tání 243 až 246 °C (rozklad), který má následující elementární analýzu.

Pro $C_{21}H_{31}N_3O_5S$

vypočteno: 57,46 % C, 7,14 % H, 9,60 % N;
nalezeno: 57,75 % C, 7,10 % H, 9,47 % N.

P ř í k l a d 10

Analogickým postupem jako v předcházejících příkladech se reakcí 9-[3-(3,5-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu s ekvimolárním množstvím kyseliny DL-mléčné získá 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-DL-laktát o teplotě tání 194,5 až 197 °C.

V následující části jsou uvedeny výsledky zkoušek farmakologické účinnosti látek podle vynálezu.

Test 1

Byla zjišťována inhibice muricidní aktivity a agrese vyvolané apomorfinem po intraperitoneálním podání hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu.

Pro testovanou látku byly nalezeny hodnoty ED_{50} ve výši 15 mg/kg (antimuricidní účinnost) a 12,5 mg/kg (antiagresivní účinnost).

Test 2

Myším samcům byl orálně a intravenózně podáván hemihydrát 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu k zjištění toxicity. Byly nalezeny následující hodnoty LD_{50} :

orální podání : 977 mg/kg
intravenózní podání : 31 mg/kg.

V následující tabulce I jsou porovnávány účinnost a toxicita hemihydrátu 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu (látko A) a 9-[3-(4-methylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu (látko B) známého z dosavadního stavu techniky. Z údajů uvedených v tabulce I jednoznačně vyplývá výrazná výhodnost sloučeniny A podle výsledku v porovnání se známou látkou B.

T a b u l k a I

Látka	LD_{50} (mg/kg) krysa (per os)	ED_{50} (mg/kg) antiagresivní účinnost krysa (per os)	Terapeutický index LD_{50}/ED_{50}
A	957	48	20
B	830	75	11

Z následující tabulky II mj. vyplývají další podstatné výhody karbazolu A v porovnání s látkou B. Minimální dávka karbazolu A (pro myš), při které dochází ke ztrátě rovnovážného reflexu (ED_{min}) je zhruba třikrát vyšší než v případě látky B. Obdobně bylo pozorováno snížení svalového tonu u krys při podávání látky B v mnohem nižší dávce než v případě karbazolu A.

V tabulce II jsou rovněž porovnávány antikonvulsivní účinky shora uvedených dvou látek a komerčního antikonvulsivně účinného fenytoinu (Dilantin). Fenytoin je téměř 2,5krát účinnější než látka A. Stupeň antikonvulsivní účinnosti sloučeniny B je na mezích hodnotě pro její zamýšlené použití, zatímco antikonvulsivní účinnost látky A, která je méně než poloviční v porovnání s látkou B, nijak nebrání předpokládanému použití látky A.

T a b u l k a II

Látka	Ztráta rovnovážného reflexu ED min (mg/kg) myš (intra- peritoneálně)	Snížení svalového tonu ED min (mg/kg) krysa (intra- peritoneálně)	Antikonvulzivní účinnost (MES) ^{a)} ED ₅₀ (mg/kg) myš (intra- peritoneálně)
A	160	125	43
B	50	50	20
fenytoin	>100	-	8,5

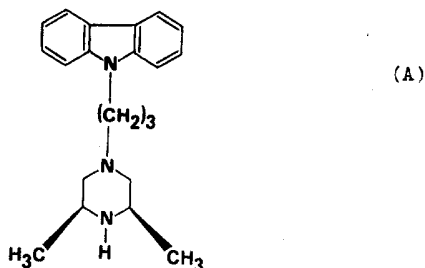
Legenda:

- a) Maximal Electroschock Test [Woodbury a Davenport, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 92, 97 až 107 (1952)].

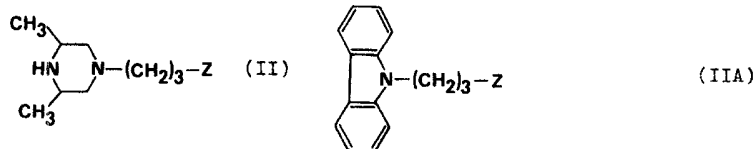
9-[3-(4-methylpiperazino)propyl]karbazol známý z dosavadního stavu techniky, uváděný v tabulkách I a II jako látka B, je popsán v příkladu 7 shora uvedeného australského a francouzského patentního spisu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu vzorce A



jeho solí a solvátů těchto solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nebo IIIA



v nichž

Z má odštěpitelný atom nebo skupinu, jako atom halogenu, s výhodou chloru, arylsulfonyloxyskupinu nebo alkylsulfonyloxyskupinu, nechá reagovat s karbazolem nebo jeho reaktivním derivátem v případě sloučeniny vzorce II, nebo s 3,5-cis-dimethylpiperazinem v případě sloučeniny vzorce IIIA a výsledný produkt vzorce A se izoluje jako volná báze nebo jako farmaceuticky přijatelná sůl s kyselinou, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou, nebo jako farmaceuticky přijatelný solvát této farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, v němž Z má význam jako v bodu 1, nechá reagovat s karbazolem nebo jeho reaktivním derivátem.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIA, v němž Z má význam jako v bodu 1, nechá reagovat s 3,5-cis-dimethylpiperazinem.

4. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém Z má význam jako v bodu 1 nebo 2, nechá reagovat s derivátem karbazolu s alkalickým kovem nebo kovem alkalické zeminy, s výhodou se sodíkem.

5. Způsob podle bodů 1, 2 a 4, vyznačující se tím, že se 3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)propylchlorid nechá reagovat s natrium-karbazolem.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 9-3-(chlorpropyl)karbazol nechá reagovat s 3,5-cis-dimethylpiperazinem.