



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

225848

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/06

(22) Přihlášeno 31 10 79
(21) (PV 5553-82)

(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

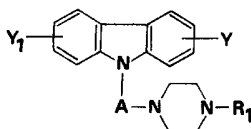
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

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

1

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



(I)

ve kterém

A znamená dvoj vazný 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 nebo Y₁ může obsahovat ještě další substituenty a

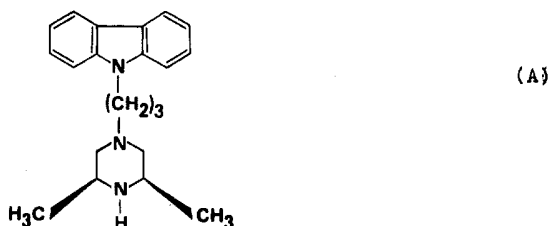
jeden nebo několik uhlíkových atomů piperazinového kruhu může být substituováno methylovou skupinou.

O těchto karbazolech je uváděno, že mají antiepileptické vlastnosti.

Nyní bylo zjištěno, že konkrétní sloučenina, již je 9-[3-(3,5-cis-dimethylpiperazino)-

225848

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 projeví 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 popsal G. M. McKenzie v Brain Research, 34, 323 (1971). Při tomto testu karbazol A antagonisoval apomorfinem vyvolané agresivní symptomy u kryš. Dalším důkazem antipsychotických a antiagresivních vlastností této látky bylo zjištění, že potlačuje instinktivní muricidální chování kryš (tj. zabíjení myší) (viz Leafa spol., Aggressive 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, katalepsie a extrapyramidální dysfunkce, které mají běžně používaná antipsychotika, jako fenothiaziny. O tom, že karbazol A neinterferuje s extrapyramidální funkcí svědčí to, že neantagonizuje apomorfinem vyvolané stereotypní chování kryš (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 spadá 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

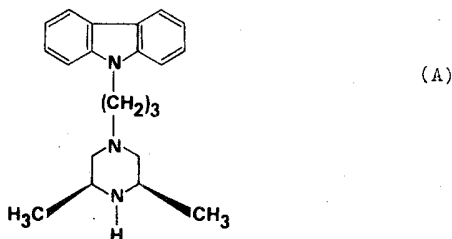
b) soli s organickými kyselinami, jako s kyselinou octovou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou (například s kyselinou DL-mléčnou), kyselinou jablečnou (například s kyselinou L-jablečnou), kyselinou maleinovou, kyselinou jantarovou a kyselinou vinnou (například s kyselinou L-vinnou),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

jako s kyselinou methansulfonovou a s arylsulfonovými kyselinami, jako s kyselinou p-toluensulfonovou.

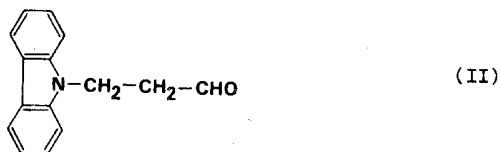
Karbazol A ve formě volné báze je možno převádět na soli a tyto soli je možno převádět na volnou bázi nebo na soli s jinými kyselinami o sobě známým způsobem. Tak soli, které samy nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být cenné pro přípravu farmaceuticky přijatelných solí. Kromě solí může báze karbazol 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-cis-dimethylpiperazino)propyl]karbazolu vzorce A



jeho solí a solvátů těchto solí, vyznačující se tím, že se aldehyd vzorce II



nechá reagovat s 3,5-cis-dimethylpiperazinem s následující selektivní redukcí, 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.

Reakci sloučeniny vzorce II s cis-3,5-dimethylpiperazinem je možno provádět v inertním, výhodně polárním aprotickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, následující selektivní redukcí pak lze uskutečnit ve stejném prostředí v téže reakční nádobě, za použití hydridu, borohydridu nebo boranu, například natriumborohydridu nebo lithiualuminiumhydridu, nebo funkčně ekvivalentního redukčního činidla.

Výchozí aldehyd vzorce II je možno připravit z odpovídajícího acetalu, například z příslušného 3,3-diethoxypropylderivátu za použití například pyridin-p-toluensulfonátu ve vodném acetonu za varu pod zpětným chladičem. Výše zmíněný acetal lze připravit obvyklým způsobem z karbazolu reakcí s diethylacetalem chlorpropionaldehydu, například za podmínek popsaných v popise vynálezu k čs. patentu č. 225 817.

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, mánie 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, jako 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 antidepresivní 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 agrese 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 aplikuje 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 suspendační činidlo, v tabletách, které se s výhodou připravují z granulátu účinné látky spolu s ředidlem, a to lisováním společně s pojivdy 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, suspendační činidla, zahušňovačlá a emulgátory. Granule nebo tablety mohou být potahované, přičemž tablety mohou být opatřeny ryskou k lámání.

K parenterální aplikaci (intramuskulární, intravenosní, 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 antioxidanty, pufrы, bakteriostatické přísady a rozpustné látky k isotonické přípravě preparátů, nebo ve vodných či nevodných suspenzích, které mohou rovněž obsahovat suspenzační činidla a zahušťovadla. 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 přijatelné 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 částečnému opominutí pravidelného užívání léku pacientem v případech, že je lék předepsán, například ve formě tablet.

V oblasti veterinární medicíny mají karbazol A, jeho farmaceuticky přijatelné 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. Zvláště 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 9-[3-(3,5-cis-dimethyl-1-piperazinyl)propyl]karbazol-monohydrochloridu

A. 9-(3,3-diethoxypropyl)karbazol

K suspenzi 17,28 g (0,36 mol) 50% natriumhydridu ve 225 ml dimethylformamidu se pomalu přidá roztok 50,1 g (0,3 mol) karbazolu ve 300 ml dimethylformamidu, výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidají nejprve 2 g (0,04 mol) jodidu sodného a pak během 15 minut po kapkách 60 ml (0,36 mol) diethylacetátu 3-chlorpropanolu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 70 °C, pak se nechá zchladnout a vylije se do 1,8 litru vody. Vodná směs se extrahuje čtyřikrát vždy 600 ml hexanu a pak se odloží. Extrakty se spojí a vysuší se síranem hořečnatým.

Po zahuštění roztoku odpařením rozpouštědla se vysráží 54,1 g (61 %) 9-(3,3-diethoxypropyl)karbazolu, který po odfiltrování a vysušení ve vakuu taje při 57 až 58 °C.

B. 3-(9-karbazolyl)propanol

Roztok 30 g (0,1 mol) 9-(3,3-diethoxypropyl)karbazolu a 5 g (0,02 mol) pyridiniumtosylátu v 500 ml acetonu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout a těkavé podíly se odpaří při teplotě pod 40 °C za tlaku 2 kPa. K zbytku se přidá 500 ml čerstvého acetonu, roztok se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se znovu odpaří, k zbytku se opět přidá 500 ml čerstvého acetonu a směs se ještě 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odpaří, k odparku se přidá 500 ml etheru, krystalický pyridinium-tolysát se odfiltruje a filtrát se odpaří na viskózní olejovitý zbytek, který po tritraci se 150 ml hexanu ztuhne. Špinavě bílý pevný materiál se

odfiltruje a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 17,4 g (77 %) 3-(9-karbazolyl)propanolu o teplotě tání 78,5 až 79,5 °C.

C. 9-[3-(3,5-cis-dimethyl-1-piperazinyl)propyl] karbazol-monohydrochlorid

Hodnota pH roztoku 2,25 g (20 mmol) 2,6-cis-dimethylpiperazinu v 75 ml methanolu se methanolickým chlorovodíkem nastaví na 5,1 a k vzniklému roztoku soli aminu se za míchání v rychlém sledu přidá 4,0 g (18 mmol) pevného 3-(9-karbazolyl)propanolu a 1,15 g (18 mmol) natriumkyanborohydridu. Po 2 hodinách se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje se 10 ml studeného methanolu a 25 ml etheru, a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 2,5 g (39 %) 9-[3-(3,5-cis-dimethyl-1-piperazinyl)propyl] karbazol-monohydrochloridu o teplotě tání 307 až 309 °C.

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

vypočteno: 70,47 % C, 7,89 % H, 11,74 % N;

nalezeno: 70,21 % C, 7,92 % H, 11,70 % N.

P ř í k l a d 2

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 10 N hydroxidu sodného se smísí, záhřevem se rozpustí, k horkému roztoku se pomalu přidá 500 ml vody a roztok se pak zvolna ochladí na teplotu místnosti. Směs se dále jednu hodinu chladí 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: 78,46 % C, 8,47 % H, 13,07 % N;

nalezeno: 78,43 % C, 8,46 % H, 13,05 % N.

P ř í k l a d 3

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

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 4

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

suspence 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 5

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 s 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 6

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] karbazolacetát-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 7

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 g kyseliny sírové v 5 ml vody, přičemž se okamžitě vyloučí sraženina. Suspence 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 se, 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.

Příklad 8

Analogickým postupem jako v předcházejících příkladech se reakcí 9-[3-(3,5-cis-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 intra-peritoneálním 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 (látky A) a 9-[3-(4-methylpiperazino)propyl]karbazol-dihydrochloridu (látky B) známého z dosavadního stavu techniky. Z údajů uvedených v tabulce I jednoznačně vyplývá výrazná výhodnost sloučeniny A podle vynálezu v porovnání se známou látkou B.

Tabulka 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 podání 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 B a pětikrát účinnější než látka A. Stupeň antikonvulsivní účinnosti sloučeniny B je na mezní hodnotě pro její zamýšlené použití zatímco antikonvulsivní účinnost látky A, která je méně než poloviční v porovnání s látkou B, nijak nebrání předpokládánímu použití látky A.

T a b u l k a II

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

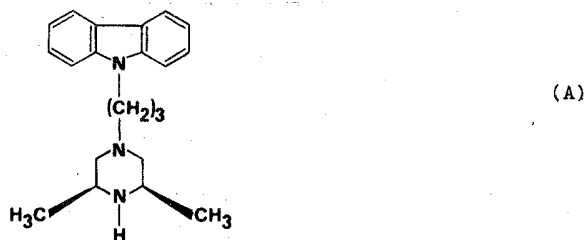
Legenda:

^{a)} Maximal Electroshock Test [Woodbury a Davenport, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 92, 97 až 107 (1952)].

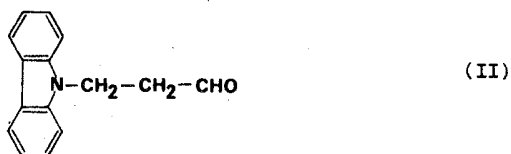
9-[3-(4-methylpiperazino)propyl]karbazol známý z dosavadního stavu techniky, uváděný v tabulkách I a II jako látka B, je popsán v příkladu 7 shora uvedeného australského a francouzského patentního spisu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



jeho solí a solvátů těchto solí, vyznačující se tím, že se aldehyd vzorce II



nechá reagovat s 3,5-cis-dimethylpiperazinem s následující selektivní redukcí 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 selektivní redukce provádí ve stejném prostředí jako reakce sloučeniny vzorce II s 3,5-cis-dimethylpiperazinem.