

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

193592 B

(22) A bejelentés napja: 85.01.25. (21) 296/85

(33) GB:

(32) 84.01.25.

84.10.15.

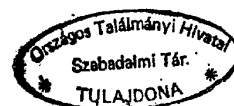
(31) 840 1888

842 5959

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 403/10
A 61 K 31/415

(41) (42) A közzététel napja: 1986.02.28.

(45) Megjelent: 1989.08.28.



(72) Feltalálók:
COATES Ian Harold, Hertford, BELL James
Angs, Hertfordshire, HUMBER David Cedric,
London, EWAN George Blanc, Buckingham-
shire, GB

(73) Szabadalmaz:
Glaxo Group Ltd., London, GB

(54) ELJÁRÁS TETRAHIDRO-KARBAZOLON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya hatóanyagként új
(I) általános képletű tetrahidro-karbazolon-
származékokat tartalmazó gyógyszerkészít-
mények, valamint a hatóanyagok előállítá-
sára vonatkozik.

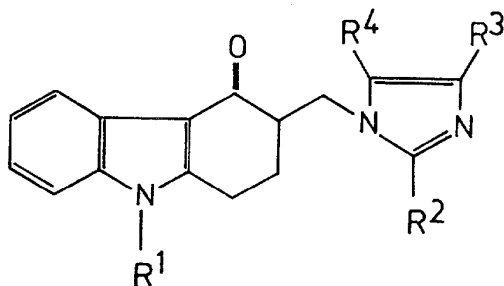
Az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1—10 szén-
atomos alkil-, 3—7 szénatomos
cikloalkil-, 3—6 szénatomos alke-
nil-, fenil- vagy fenil-(1—3 szén-
atomos alkil)-csoport, és

R², R³ és R⁴ csoportok bármelyikének jelen-
tése hidrogénatom vagy 1—6 szén-

atomos alkil-, 3—7 szénatomos
cikloalkil-, 2—6 szénatomos alke-
nil- vagy fenil-(1—3 szénatomos
alkil)-csoport és a másik két cso-
port mindegyikének — amelyek
azonosak vagy különbözőek lehet-
nek — jelentése hidrogénatom
vagy 1—6 szénatomos alkilcso-
port.

A találmány szerinti vegyületek az 5-hidr-
oxi-triptamin neuronális hatásait antagoni-
zálják, így migrén és pszichotikus beteg-
ségek kezelésére alkalmasak.



(1)

A találmány tárgya eljárás heterociklusos vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és az új hatóanyagok előállítására.

A találmány közelebbről 5-hidroxi-triptamin (5-HT) receptorokra ható vegyületekre vonatkozik.

Az 5-HT — mely a szervezetben belül a környéki idegekben és a vérlemezekben nagy mennyiségben fordul elő — az emberben az afferens idegvégződéseken lévő 5-HT receptorokra kifejtett hatás révén fájdalmat okoz. Kimutatták, hogy azok a vegyületek, amelyek az 5-HT neuronális hatásait antagonizálják fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek, így például a migrénes fájdalmat enyhítik.

Ugyanilyen 5-HT-receptor hatás révén az 5-HT a patkány elkülönített vágusz-preparátum depolarizációját okozza; e hatás gátlása ugyanakkor összefüggésben van az in vivo fájdalomcsillapító hatással.

Az 5-HT a központi idegrendszer idegpályáinak számos helyén fordul elő, s e — 5-HT-t tartalmazó — pályák rendellenességei a viselkedési — például kedélyállapot, pszichomotoros aktivitás, étvágy és emlékezés — állapotot változtatják meg. Minthogy az elsődleges afferens végződéseken előforduló ugynevezett neuronális 5-HT-receptorok azonos típusúak a központi idegrendszerben levő receptorokkal, feltételezik, hogy azok a vegyületek, amelyek az 5-HT neuronális hatásait antagonizálják, alkalmasak lehetnek egyéb állapotok, például schizophrenia, elhízás, szorongás és mániákus állapotok kezelésére is.

Az említett állapotok ismert kezelésmódjai több okból is hátrányosak. Így például ismeretes, hogy a migrén kezelésére alkalmazott érszűkítő ergotamine nem szelektív és a testben mindenütt a véredények szűkülését okozza. Így tehát az ergotamine nem kívánt és potenciálisan veszélyes mellékhatásokkal rendelkezik. A migrént kezelik továbbá fájdalomcsillapítóval — így például aszpirinnel vagy paracetamollal — rendszerint antiemetikummal — így például metaclopramide — kombinálva, azonban ez a kezelési mód is csak korlátozott értékű.

A pszichotikus rendellenességek — így például schizophrenia — kezelésére ismert kezelési módok alkalmazásakor komoly mellékhatásokkal — például extrapiramidális hatásokkal — kell számolni.

Ily módon szükség van olyan biztonságos és hatásos gyógyszerre, mely az 5-HT-t tartalmazó pályák rendellenességeiből eredő kórképek — például migrén vagy pszichotikus — így például schizophrenia — állapotok — kezelésére alkalmas. Úgy gondoljuk, hogy az a vegyület, mely a neuronális 5-HT receptorok jelentős és szelektív antagonistája, a fenti követelményeknek is eleget tesz.

Azt találtuk, hogy a 3-imidazolil-metil-tetrahydro-karbazolon-származékok egy bizo-

nyos vegyületcsoportja jelentős és szelektív antagonistái a neuronális 5-HT-receptoroknak.

A találmány közelebbről olyan (I) általános képletű tetrahydro-karbazolon-származékok előállítására vonatkozik, ahol a képletben

5 R^1 jelentése hidrogénatom, 1—10 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil-, fenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos)-alkil-csoport,

10 R^2 , R^3 és R^4 egyikének jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 2—6 szénatomos alkenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos)-alkil-csoport; és a másik két csoport — mely azonos vagy különböző lehet — hidrogénatomot vagy 1—6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

20 A találmány továbbá e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak és szolvátjainak — így például hidrátjainak — előállítására is vonatkozik.

25 Abban az esetben, ha R^1 jelentése 3—6 szénatomos alkenilcsoport, a kettős kötés nem kapcsolódhat közvetlenül a nitrogénatomhoz.

30 Az (I) általános képletben alkilcsoportként R^1 , R^2 , R^3 és R^4 egyenes vagy elágazó alkilcsoportot, így például metil-, etil-, propil-, prop-2-il-, butil-, but-2-il-, 2-metil-prop-2-il-, pentil-, pent-3-il- vagy hexilcsoportot jelent.

Alkenilcsoport jelentése például propenilcsoport.

35 Fenil-(1—3 szénatomos)-alkil-csoport jelentése például benzil-, fenetil- vagy 3-fenil-propil-csoport.

Cikloalkilcsoport jelentése például ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

40 A találmány szerinti tetrahydrokarbazolon-származékokban a 3-helyzetben lévő szénatom aszimmetriás, és így R- vagy S-konfigurációjú lehet. A találmány mind az (I) általános képletű vegyületek egyedi izomer formáira, mind ezek különböző keverékeire, így például a racém formákra, is vonatkozik.

45 Az (I) általános képletű indolszármazékok gyógyászatilag elfogadható sói szerves vagy szervetlen savaddíciós sók, így például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, foszfátok, citrátok, fumarátok és maleátok. Szolvátokra például a hidrátokat nevezzük meg.

50 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 3—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—6 szénatomos alkenilcsoport.

55 Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben az R^2 , R^3 és R^4 csoportok valamelyike 1—3 szénatomos alkil-, 3—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—6 szénatomos alkenilcsoportot jelent és a másik két csoport — melyek azonos vagy különböző jelentésűek lehetnek — hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportot jelentenek.

Azok az (I) általános képletű vegyületek is előnyösek, melyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 5—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—4 szénatomos alkenilcsoport vagy R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 és/vagy R^4 jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport vagy R^2 jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport és mind R^3 , mind R^4 jelentése hidrogénatom.

Különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^{1a} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, prop-2-il-, prop-2-enil- vagy ciklopentilcsoport;

R^{2a} jelentése metil-, etil-, propil- vagy prop-2-il-csoport és

R^{4a} jelentése hidrogénatom vagy

R^{2a} jelentése hidrogénatom és R^{4a} jelentése metil- vagy etilcsoport —,

valamint e vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóik és szolvátjai (így például hidrátjuk).

Előnyösek az alábbi vegyületek:

1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il/metil]-9-(prop-2-enil)-4H-karbazol-4-on; 9-ciklopentil-1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on és 1,2,3,9-tetrahidro-3-[2-metil-1H-imidazol-1-il/metil]-9-(prop-2-il)-4H-karbazol-4-on és fiziológiailag alkalmas sóik és szolvátjai.

Különösen előnyös az (Ib) képletű 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il/metil)-4H-karbazol-4-on, valamint gyógyászatiilag elfogadható sói és szolvátjai (például hidrátjai); e vegyületet előnyösen hidroklorid alakjában használjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a megadott —, fiziológiailag elfogadható sóikat, szolvátjaikat, valamint optikailag aktív enantiomerjeiket a következők szerint állítjuk elő:

a) valamilyen (II) általános képletű vegyületet — a (II) általános képletben Y jelentése metilénecsoporthoz — ez esetben kettős kötéssel kapcsolódik a karbazolgyűrűhöz — vagy $-CH_2Z$ általános képletű csoport — ahol Z jelentése könnyen lehasítható atom vagy csoport — valamilyen (III) általános képletű imidazolszármazékkal vagy annak sójával reagáltatunk, vagy

b) valamilyen (IV) általános képletű vegyületet — a (IV) általános képletben A jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport — vagy annak valamilyen sóját oxidáljuk,

és kívánt esetben az R^1 helyén hidrogénatomtól és fenilcsoporttól eltérő szubsztituent tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott, R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkilezzük, alkenilezzük vagy aralkilezzük, vagy/és

kívánt esetben az R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott R^1 , R^2 , R^3

és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezzük és

kívánt esetben az optikailag aktív enantiomer előállítására valamilyen kapott (I) általános képletű racém vegyületet rezolválunk és/vagy a kapott (I) általános képletű szabad bázist kívánt esetben fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti vegyületek szelektív és hatásos antagonistái a patkány elkülönített vágusz preparátumon 5-HT-nal kiváltott válasz reakcióknak, és így az elsődleges afferens idegekben elhelyezkedő neuronális 5-HT receptortípus hatásos és szelektív antagonistái.

Igy a találmány szerinti vegyületeket fájdalomcsillapítóként, például migrénnel, fejfájással és más egyéb, 5-HT-mal, mint endogén mediátorral összefüggő fájdalmak enyhítésére használhatjuk.

Kísérletek igazolják, hogy a találmány szerinti vegyületeket schizophrenia és egyéb pszichotikus betegségek kezelésére használhatjuk.

A fentiekben rámutattunk, hogy az 5-HT a központi idegrendszerben nagyobb mennyiségben fordul elő, és az 5-HT-t tartalmazó ezen pályák rendellenességei különböző viselkedési állapotokat okozhatnak, így például megváltoztathatják a kedélyállapotot, étvágyat és emlékezést. Mivel a neuronális 5-HT receptorok az elsődleges afferens végződésekben és a központi vegyületek alkalmasak lehetnek a félelemérzés, elhízás és mániás állapotok leküzdésére.

Különösen, a fentiekben definiált (Ia) általános képletű vegyületek nagy mértékben szelektívek és hatásosak. A gyomor-bél rendszerből jól szívódnak fel és alkalmasak orális és rektális adagolásra. Az (Ia) általános képletű vegyületek a pentobarbitone-nal altatott egerek esetén az alvási időt nem hosszabbítják meg, ily módon bizonyítva, hogy a gyógyszer metabolizáló enzimekkel nem lépnek kölcsönhatásba. Valójában a közönséges állapotra nincs hatásuk, nem toxikusak és 1 mg/kg-ig terjedő intravénás adagolás esetén nincs nem-kívánatos mellékhatásuk.

Az (Ia) általános képletű vegyületek kiemelkedő tulajdonságaihoz hasonlóakat mutat az e körbe tartozó (Ib) képletű vegyület és humán alkalmazáskor kellemetlen hatásokkal nem rendelkezik.

A találmány további lényeges vonását jelenti, hogy módot nyújt a humán vagy állatgyógyászatban a „neuronális” 5-HT zavarai eredő állapotok kezelésére. Így például a humángyógyászatban migrénes fájdalom vagy valamilyen pszichotikus rendellenesség, például schizophrenia kezelését teszi lehetővé.

A találmány továbbá hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű 3-imidazolil-metil-tetrahidro-karbazolon származékot, gyógyászatiilag elfogadható sóját és/vagy szolvátját — például hidrátját — tartalmazó

humán- vagy állatgyógyászati, a szokásos módon előállított készítmények előállítására is vonatkozik.

E készítményeket egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható vivő- és töltőanyaggal a szokásos módon állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket orális, buktális, parenterális vagy rektális, vagy inhalációs vagy inszufflációs (vagy a szájon vagy az orron át) adagolásra alkalmas készítményekké alakítjuk.

Orális alkalmazás esetén például szokásos módon — gyógyászatilag alkalmas töltőanyagokkal, például kötőanyagokkal (például előzetesen zselatinizált kukorica keményítővel, polivinil-pirrolidonnal vagy hidroxipropil-cellulózzal), hordozóanyagokkal (például laktózzal, mikrokristályos cellulózzal vagy kalcium-hidrogén-foszfáttal), lubrikáns szerekkel (például magnézium-sztearáttal, talkummal vagy kovafölddel), szétesést elősegítő anyagokkal (például burgonya keményítővel vagy nátrium-keményítő-glikoláttal) vagy nedvesítő szerekkel (például nátrium-lauril-szulfáttal) — tablettát vagy kapszulát készítünk és használunk.

A tablettát a szakirodalomban ismert módon bevonhatjuk. Orális alkalmazásra szánt folyékony készítményként oldatokat, szirupokat vagy szuszpenziókat használhatunk, továbbá száraz anyagot a használat előtt vízzel vagy más alkalmas hordozóanyaggal alakíthatunk ilyen készítménnyé. Ezeket a folyékony készítményeket a szokásos módon, gyógyászatilag alkalmas adalékanyagokkal, például szuszpendáló szerekkel (például szorbitol sziruppal, cellulózszármazékokkal vagy hidrogénezett táplálkozási alkalmas zsírokkal), emulgeáló szerekkel (például lecitinnel vagy akáccal), nem-vizes vivőanyagokkal (például mandula olajjal, olajos észterekkel, etil-alkohollal vagy frakcionált növényi olajokkal) és tartósítószerrel (például metil- vagy propil-(p-hidroxibenzoátokkal), szorbinsavakkal). A készítmények továbbá pufferek, illatosító-, színező- és édesítőszerrel is tartalmazhatnak.

Irányított hatóanyag-felszabadulást biztosító orális alkalmazásra szánt készítményeket is előállíthatunk.

Buktális alkalmazásra szánt készítményeket tablettá vagy szögletes tablettá alakjában a szokásos módon készíthetünk.

Parenterális alkalmazásra szánt készítményként a találmány szerinti vegyületekből injekciós készítményeket készíthetünk. Injekciós készítmény esetén a készítmény egységdózisként, például ampullában, vagy többszörös dózist tartalmazó készítményekben tartósítószerrel van jelen.

E készítmények olajos vagy vizes hordozóanyagokban szuszpenziók, oldatok vagy emulziók lehetnek, és továbbá egyéb segédanyagot, például szuszpendáló, stabilizáló és/vagy diszpergálószerrel tartalmazhatnak.

Egy másik megoldás szerint a por alakú hatóanyagot használat előtt alkalmas vivőanyaggal, például pirogénmentes vízzel kezeljük.

Rektális alkalmazásra szánt készítményeket kúpok vagy retenciós beöntések alakjában, amelyek a szokásos kúp alapanyagokat, például kakaóvaját vagy más gliceridet tartalmaznak, használunk.

A fentiekben ismertetett készítményeken túl, a találmány szerinti vegyületekből depot készítményeket is készíthetünk. E tartós hatású készítményeket implantációval (például szubkután vagy intramuszkuláris) vagy intramuszkuláris injekció alakjában adagolhatjuk. Így például a találmány szerinti vegyületekből alkalmas polimer vagy hidrofób anyagokkal (például alkalmas olajban emulzióként) vagy ioncserélő gyantákkal vagy alig oldódó származékokból, például alig oldódó sóból készíthetünk készítményeket.

Inhalációs alkalmazás esetén a találmány szerinti vegyületeket célszerűen nyomás alatt lévő edényből vagy porlasztóból, alkalmas vivőgázzal, például diklór-difluor-metánnal, diklór-tetrafluor-etánnal, szén-dioxiddal vagy más alkalmas gázzal aeroszolos spray-ként juttatjuk a felhasználás helyére. Nyomás alatt lévő aeroszol esetén a dózisegységet szelep segítségével mérhetjük. Inhalációs vagy inszufflációs eszközhöz szükséges — például zselatin — kapszulát és töltetet a találmány szerinti vegyület és alkalmas por alapanyag, például laktóz vagy keményítő por keverékéből állíthatunk elő.

A találmány szerinti vegyületeket humán alkalmazáskor (70 testsúly kg-ot alapulvéve) célszerűen 0,05 és 20 mg, előnyösen 0,1 és 10 mg hatóanyag mennyiséget tartalmazó dózisegységként alkalmazhatjuk, például 1–4-szer naponta. A dózis függ az alkalmazás módjától és a kezelt személy súlyától. Szükséges lehet a kezelt személy korától, testsúlyától, továbbá az állapot súlyosságától függően a szokásos dóziselőírásokat alkalmaznunk.

Orális alkalmazás esetén a dózisegység előnyösen 0,5 és 10 mg közötti, parenterális alkalmazás esetén előnyösen 0,1 és 10 mg közötti hatóanyag mennyiséget tartalmaz.

Aeroszolos készítmények esetén a mért dózis vagy a nyomás aeroszoliból származó, „puff-egység” 0,2 és 2 mg közötti mennyiségű találmány szerinti vegyületet tartalmaz, még inhalációs vagy inszufflációs eszköz kapszulája vagy töltete 0,2 és 20 mg közötti mennyiségben tartalmaz találmány szerinti vegyületet. A teljes napi dózis inhaláció esetén 0,4 és 80 mg közötti. Az adagolást naponta néhány-szor, például 2–8-szor, alkalmanként 1, 2 vagy 3 dózisegységet adva végezzük.

A találmány szerinti vegyületeket kívánt esetben egy vagy több egyéb, nem szinergista hatású terápiás szerrel, például hányás elleni szerekkel, kombinálhatjuk.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek, fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik előállítására az alábbiak szerint.

Az (I) általános képletű vegyületeket fiziológiailag alkalmas sókat és szolvátjaikat a találmány (a) eljárása szerint olyan módon állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R^1 jelentése a fent megadott és Y jelentése metilencsoport vagy $-\text{CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport — ahol Z jelentése könnyen lehasítható atom vagy csoport — egy (III) általános képletű imidazolszármazékkal — ahol a képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott — vagy sójával reagáltatunk. Az (a) eljárásban (II) általános képletű vegyületekként például olyan vegyületeket használhatunk, amelyek képletében Y jelentése metilencsoport vagy $-\text{CH}_2\text{Z}$ képletű csoport, ahol Z jelentése például halogénatom — így például klór- vagy brómatom —, acil-oxi-csoport — így például acetoxi, trifluor-metán-szulfonil-oxi-csoport, p-toluol-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-oxi-csoport —, $-\text{N}^+\text{R}^5\text{R}^6\text{R}^7\text{X}^-$ képletű csoport, ahol a képletben R^5 , R^6 és R^7 azonosak vagy különbözőek lehetnek és mindegyik kis szénatomszámú alkil- — így például metil- —, aril- — így például fenil- — vagy aralkil- — így például benzilcsoportot — jelent vagy R^5 és R^6 együttesen azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak öt- vagy hattagú gyűrűt képezhetnek — így például pirrolidingyűrűt —, és X jelentése valamilyen anion, például halogénidion — így például klorid, bromid vagy jodid —, vagy $-\text{NR}^5\text{R}^6$ képletű csoport, ahol R^5 és R^6 jelentése a fent megadott, például dimetil-amino-csoport.

Abban az esetben, ha Y jelentése metilencsoport, a reakciót célszerűen megfelelő oldószerben hajthatjuk végre. Oldószerként például az alábbiakat használjuk: víz, észterek — például etil-acetát —, ketonok — például aceton, metil-izobutil-keton —, amidok — például dimetil-formamid —, alkoholok — például etanol — és éterek — például dioxán vagy tetrahydrofuran — vagy ezek keverékei. A reakciót például 20 és 100°C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

Abban az esetben, ha Y jelentése $-\text{CH}_2\text{Z}$ képletű csoport, ahol a képletben Z halogénatomot vagy valamilyen acil-oxi-csoportot jelent, a reakciót célszerűen valamilyen alkalmas oldószerben végezhetjük. Oldószerként az alábbiakat használhatjuk: amidok — így például dimetil-formamid —, alkoholok — így például metanol vagy ipari metilezett etil-alkohol — vagy halogénezett alkánok — így például diklór-metán —. A reakciót —10 és 150°C, például +20 és 100°C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

Abban az esetben, ha Y jelentése olyan $-\text{CH}_2\text{Z}$ képletű csoport, ahol Z $-\text{N}^+\text{R}^5\text{R}^6\text{R}^7\text{X}^-$ képletű csoportot jelent, a reakciót célszerűen valamilyen alkalmas oldószerben végez-

hetjük. Oldószerként az alábbiakat használhatjuk: víz, amidok — így például dimetil-formamid — ketonok — így például aceton — vagy éterek — így például dioxán —. A reakciót +20 és 150°C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

Abban az esetben, ha Y jelentése olyan $-\text{CH}_2\text{Z}$ képletű csoport, ahol Z $-\text{NR}^5\text{R}^6$ képletű csoportot jelent, a reakciót célszerűen valamilyen oldószerben végezhetjük. Oldószerként az alábbiakat használhatjuk: víz, alkoholok — így például metanol — vagy ezek keverékei. A reakciót +20 és 150°C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

A találmány (b) eljárása szerint az (I) általános képletű vegyületeket olyan módon állíthatjuk elő, hogy valamilyen (IV) általános képletű vegyületet — a képletben A jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoporth, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott — vagy sóját oxidáljuk.

Az oxidációt a szokásos módokon végezhetjük, azonban a reagens(ek)e(t) és reakciófeltételeket úgy kell megválasztanunk, hogy az indolcsoport oxidációja ne következzen be. Így az oxidációs reakcióban előnyösen enyhe oxidálószerrel használunk.

Abban az esetben, ha a (IV) általános képletben A jelentése hidrogénatom, alkalmas oxidálószerként például az alábbiakat használjuk: kinonok — így például 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon vagy 2,3,5,6-tetraklór-1,4-benzokinon — víz jelenlétében, ketonok — így például aceton, metil-etil-keton vagy ciklohexanon — valamilyen bázis — például alumínium-terc-but-oxid — jelenlétében, króm(VI) oxidálószer — így például krómsav acetonnal készült oldata (például Jones reagens) vagy króm-trioxid piridinnel készült oldata —, N-halogén-szukcinimidek — így például N-klór-szukcinimid vagy N-bróm-szukcinimid —, dialkil-szulfoxidok — így például dimetil-szulfid — valamilyen aktiváló-szer — így például N,N'-diciklohexil-karbodiimid vagy valamilyen acil-halogenid, például oxalil-klorid vagy tozil-klorid, — jelenlétében, piridin-kén-trioxid komplex vagy dehidrogénező katalizátorok — így például réz-kromit, cink-oxid, réz vagy ezüst —.

Oldószerként például az alábbiakat használhatjuk: ketonok — így például aceton vagy butanon —, éterek — így például tetrahydrofuran vagy dioxán —, amidok — így például dimetil-formamid —, alkoholok — így például metanol —, szénhidrogének — így például benzol vagy toluol —, halogénezett szénhidrogének — így például diklór-metán — és víz vagy ezek keverékei.

A reakciót célszerűen —70 és +50°C közötti hőmérsékleten végezzük. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet a választott oxidálószer függvénye.

A kívánt esetben történő átalakítási eljárások szerint az (I) általános képletű vegyü-

leteket, sóikat vagy hidrátjaikat olyan módon állíthatjuk elő, hogy szokásosan alkalmazott módszerekkel valamilyen (I) általános képletű vegyületből egy másik (I) általános képletű vegyületet állítunk elő. Így alkalmas módszerek az alábbiak: alkilezés, amely az (I) általános képletű vegyület azon helyein következhet be, ahol R^1 és R^2 hidrogénatomot jelent, hidrogénezés, amely során például valamilyen alkenil-szubsztituensből alkil-szubsztituens állítunk elő. Alkilezés kifejezés alatt olyan reakciót is értünk, amely során valamilyen más csoportot — így például cikloalkil vagy alkenilcsoportot — viszünk be. Így például azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át, amelyek képletében R^1 jelentése 1—10 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport.

A fentiekben említett alkilezési reakciót megfelelő alkilezőszerrel — így például R^aX^a képletű vegyülettel, ahol a képletben R^a jelentése 1—10 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport, X^a jelentése valamilyen lehasadó csoport, például halogenid vagy acil-oxi-csoport (melyeket Y-nél definiáltunk) vagy $(R^a)_2SO_4$ képletű vegyülettel — végezhetjük.

Az alkilezési reakciót célszerűen valamilyen inert szerves oldószerben végezzük. Oldószerként például az alábbiakat használjuk: amidok — így például dimetil-formamid — éterek — így például tetrahidrofuran — aromás szénhidrogének — így például toluol — előnyösen bázis jelenlétében. Bázisként például az alábbiakat használjuk: alkáli-fém-hidridek — így például nátrium-hidrid —, alkáli-fém-amidok — így például nátrium-amid —, alkáli-fém-karbonátok — így például nátrium-karbonát — vagy alkáli-fém-alkoxidok — így például nátrium- vagy kálium-metoxid, -etoxid vagy -terc-butoxid —. A reakciót célszerűen -20 és $+100^\circ C$, előnyösen 0 és $50^\circ C$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A hidrogénezési reakciót a szokásos módon végezhetjük. Így például valamilyen nemesfém katalizátor — például palládium, Raney-nikkel, platina, platina-oxid vagy ródiom — jelenlétében hidrogénezünk. A katalizátort alkalmazhatjuk valamilyen hordozón — így például csontszénen — vagy homogénkatalizátort is — így például trisz(trifenil-foszfin)-ródiom-kloridot — használhatunk. A hidrogénezési reakciót valamilyen oldószerben végezzük. Oldószerként az alábbiakat használhatjuk: alkoholok — így például etanol —, amidok — így például dimetil-formamid —, éterek — így például dioxán — vagy észterek — így például etil-acetát —. A reak-

ciót -20 és $100^\circ C$, előnyösen 0 és $50^\circ C$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szokásos módon fiziológiailag alkalmas sóikká alakíthatjuk át. Így például valamilyen (I) általános képletű szabad bázist egy megfelelő savval, előnyösen ekvivalensnyi mennyiséget használva, alkalmas oldószerben — például etanolban — kezelünk.

Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag alkalmas ekvivalenseit a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek enantiomerjeit az enantiomerek keverékének — például racém keveréknek — rezolválásával állíthatjuk elő. A rezolválást a szokásos módszerekkel, például optikailag aktív rezolválósavval végezzük. (lásd továbbá „Stereochemistry of Carbon Compounds” E. L. Eliel (McGraw Hill 1962) és „Tables of Resolving Agents” S. H. Wilen).

Optikailag aktív rezolválósavként például olyanokat használhatunk, amelyek racém vegyületekkel sót képeznek. Így például szerves karbonsavak és szulfonsavak (R) és (S) formái, például borkősav, di-p-toluoil-borkősav, kámfor-szulfonsav és tejsav. Az izomer sókból álló keveréket ezt követően szétválasztjuk, mely történhet például frakcionált kristályosítással, és az így kapott diasztereomereket kívánt esetben az optikailag aktív szabad bázissá alakítjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására fentiekben ismertetett módszereket a preparatív sorrendiségben utolsó lépésként is használhatjuk. Ugyanezeket az általános módszereket használhatjuk a kívánt csoportnak a célvegyület előállításában valamilyen intermediérbe történő bevezetésére. Meg kell jegyeznünk, hogy ezeket az általános módszereket az ilyen többlépéses szintézisek során különbözőképpen kombinálhatjuk. Nyilvánvalóan a többlépéses szintézisek során alkalmazott sorrendiséget úgy kell megválasztanunk, hogy a reakciófeltételek a molekula azon részvételeit, amelyekre a végtermékben szükség van ne érintsék.

Azokat a (II) általános képletű kiindulási vegyületeket, amelyek képletében Y jelentése metilén-csoport, olyan (II) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol $Y-CH_2N^+R^5R^6R^7X$ képletű csoportot jelent, olyan módon, hogy alkalmas oldószerben reakciópartnerként valamilyen bázist használunk. Bázisként például az alábbi vegyületeket alkalmazzuk: alkáli-fém-hidroxidok — így például kálium-karbonátok — így például nátrium-hidrogén-karbonát —.

A kvaterner sókat a megfelelő tercier-aminból valamilyen alkilezőszerrel — így például metil-jodiddal vagy dimetil-szulfáttal — kívánt esetben alkalmas oldószerben — így például dimetil-formamidban — állíthatjuk elő. A tercier-amino vegyületet valamilyen (V) általános képletű tetrahidro-karbazon,

formaldehid és a megfelelő szekunder amin reakciójával állítjuk elő. A reakciót kívánt esetben alkalmas oldószerben — így például alkoholokban, például etanolban — hajtjuk végre.

Az (V) általános képletű vegyületeket H. Iida et al. által ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő (J. Org. Chem. (1980) Vol 45, No. 15, 2938—2942).

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Y jelentése $-CH_2Z$ képletű csoport, ahol Z halogénatomot vagy acil-oxi-csoportot jelent, a megfelelő (VI) általános képletű hidroximetil-származékból állíthatjuk elő. A (VI) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű tetrahidro-karbazolonok formaldehiddel, előnyösen alkalmas oldószerben — így például alkoholokban, például etanolban —, előnyösen bázis jelenlétében végzett reakciójával állíthatjuk elő.

Azokat a vegyületeket, amelyek képletében Z jelentése halogénatom olyan módon állíthatjuk elő, hogy valamilyen (VI) általános képletű vegyületet halogénezőszerszel — így például foszfor-trihalogeniddel, foszfor-trikloriddal — reagáltatunk.

Azokat a vegyületeket, amelyek képletében Z jelentése acil-oxi-csoport, olyan módon állíthatjuk elő, hogy valamilyen (VI) általános képletű vegyületet megfelelő acilezőszerszel — így például anhidriddel vagy szulfonil-halogeniddel, például szulfonil-kloriddal — reagáltatunk.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése $-CH_2Z$ képletű csoport, ahol Z halogénatomot jelent olyan módon is előállíthatjuk, hogy valamilyen (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Y jelentése metilén-csoport a megfelelő hidrogén-halogeniddel — így például hidrogén-kloriddal — célszerűen alkalmas oldószerben — így például éterekben, például dietil-éterben — reagáltatunk.

A (IV) általános képletű vegyületeket olyan módon állíthatjuk elő, hogy valamilyen (VII) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R^1 és A jelentése a fentiekben megadott, Z^1 jelentése könnyen helyettesíthető atom vagy csoport, például halogénatom, acil-oxi-csoport vagy $-N^+R^5R^6R^7X$ képletű csoport ahol R^5, R^6, R^7 és X jelentése a fent megadott — az (a) eljárásnál ismertetett módszer szerint valamilyen (III) általános képletű imidazollal reagáltatunk.

A (VII) általános képletű vegyületet olyan módon állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket — például lítium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bór-hidriddel — redukáljuk.

Azokat a (VII) általános képletű vegyületeket, ahol A jelentése hidrogénatom olyan módon is előállíthatjuk, hogy valamilyen (VII) általános képletű vegyületet, ahol a képletben A jelentése hidroxicsoporthoz, tozil-ha-

logeniddel — így például tozil-kloriddal — reagáltatunk, a kapott tozilátot pedig lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk.

A (IV) általános képletű vegyületek újak. A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről, az oltalmi kör korlátozása nélkül.

A hőmérsékletadatokat $^{\circ}C$ -ban fejezzük ki. Amennyiben külön nem jelezzük az oldatokat nátrium-szulfáton szárítjuk, míg a szilárd anyagokat vákuumban $50^{\circ}C$ -on éjjelen át foszfor-pentoxidon. Az alkalmazott kromatográfiás módszert az irodalom szerint használtuk (W.C. Still et al (J. Org. Chem., 1978, 43, 2923—2925) (kieszelgel 9385).

1. előállítás

2,3,4,9-Tetrahidro-N,N,N-trimetil-4-oxo-1H-karbazol-3-metánamínium-jodid előállítása

0,53 g 3-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on 15 ml metil-jodiddal készített oldatát 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szárazra pároljuk és így 0,84 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja $202-205^{\circ}$ (fehér szilárd anyag).

2. előállítás

2,3,4,9-Tetrahidro-N,N,N-9-tetrametil-4-oxo-1H-karbazol-3-metánamínium-jodid előállítása

3,80 g 3-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-4H-karbazol-4-on 100 ml metil-jodiddal készített szuszpenzióját keverés közben 57 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezt követően a szuszpenziót vákuumban betöményítjük és így 5,72 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja $192-195^{\circ}$.

3. előállítás

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-metilén-4H-karbazol-4-on előállítása

5,0 g 2. előállítás szerinti vegyület 20 ml vízzel készített oldatához 6,55 ml 2 n nátrium-karbonát-oldatot adunk és 45 percen át 35° hőmérsékleten tartjuk. A kapott szuszpenziót 0° -ra hűtjük, a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 2,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja $127-129^{\circ}$.

4. előállítás

2,3,4,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-karbazol-maleát előállítása

500 mg 7. példa szerinti vegyület 3 ml metanollal és 3 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben nitrogénatmoszférában 90 mg nátrium-bór-hidridet adunk. Ezt követően a keverést 48 órán folytatjuk (17,75 óra és 42 óra múlva 250 mg további nátrium-bór-hidridet adunk hozzá), majd a kapott szuszpenzióhoz 15 ml 2 n sósavat adunk, és háromszor 10 ml kloroformmal extraháljuk. A vízes fázist elválasztjuk és szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd háromszor 10 ml kloroformmal extraháljuk, az egyesített extraktumokat kétszer 10 ml vízzel és

10 ml konyhasóoldattal mossuk, majd szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradék-ként kapott habot, melynek súlya 557 mg, oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű vizes ammónioldat 300 : 10 : 1 arányú oldószerkeletet használunk, és így 200 mg szilárd anyagot kapunk, amelyet forró etanolban (3 ml) feloldunk és 80 mg maleinsav 1 ml forró abs. etanollal készített oldatát adjuk hozzá. A forró oldatot szűrjük, keverjük és 40 ml száraz éterrel hígítjuk. Így 240 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 138,5—140°.

5. előállítás

2,3,4,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-karbazol-4-ol előállítása

7,75 g lítium-alumínium-hidrid 750 ml száraz tetrahidrofuranál készített szuszpenziójához keverés közben, nitrogénatmoszférában 30,0 g 7. példa szerinti vegyületet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyás és keverés közben forraljuk, majd jéggel lehűtjük. A kapott szuszpenzióhoz óvatosan 100 ml 15% vizet tartalmazó vizes tetrahidrofuran, majd 100 ml vizet adagolunk, ezt követően vákuumban betöményítjük és a maradék szilárd anyagot kétszer 500 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban betöményítjük és a 16,4 g szilárd maradékot szilikagéltartalmú rövid oszlopon kromatografáljuk (Kieselgel 60, Merck 7747, 500 g), eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű vizes ammónioldattal 150 : 10 : 1 összetételű oldószerkeletet használunk. Így habsterű anyagként 13,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: szilikagél-lemez, diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű

ammónia 150:10:1 összetételű kifejlesztőszér, $R_f=0,34$ és $0,366$ (két pár diasztereomer), UV- és jód-platinasavas detektálás.

¹H-NMR (CDCl₃ + 1 csepp CD₃OD): δ: 1,6—2,3 és 2,6—3,0 (5H, m), 2,32 és 2,40 (3H, s+s, Me a két különböző izomerben), 3,32 (3H, s, NMe), 3,65—4,3 (2H, m, CHCH₂N), 4,75—4,85 (1H, m, CH-OH), 6,8—7,8 (CH, m, aro-más).

1a példa

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítása

2,0 g 2. előállítás szerinti vegyület és 5,0 g 2-metil-imidazol 30 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatát keverés közben és nitrogénatmoszférában készített oldatát keverés közben és nitrogénatmoszférában 16,75 órán át 95° hőmérsékleten tartjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük háromszor 2 ml előzetesen jéggel lehűtött dimetil-formamiddal és kétszer 10 ml száraz éterrel mossuk és szárítjuk. Az így kapott 0,60 g szilárd anyagot 30 ml abs. etanol és 1 ml etanolos hidrogén-klorid-oldat elegyében szuszpendáljuk és óvatosan felmelegítjük mindaddig míg oldatot nem kapunk, a kapott oldatot még melegen le-szűrjük. A szűrletet száraz éterrel hígítjuk, a kapott 0,6 g szilárd anyagot abs. etanolból átkristályosítjuk. Így 0,27 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 186—187°.

Analízis: kapott: C 61,9 H 6,4 N 11,8
elméleti: 62,3 6,1 12,1%
(C₁₈H₁₉N₃O.HCl.H₂O-ra számítva)

Hasonló módon állítottuk elő az 1. táblázat-ban ismertetett vegyületeket.

1. táblázat

Példa szám	(I) képlet				Wt S.M. (g)	Az imidazol szárm. súlya (g)	Oldó-szer (ml)	A kel. só típ.	Termék súlya (g)	O.p. °C	Összeg-képlet	Analízis %					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴								Kapott:			Elméleti:		
												C	H	N	C	H	N
1b	CH ₃	H	H	H	2,00	4,10	30	HCl	0,78	199,5°	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O.	62,05	5,5	12,7	61,8	5,9	12,7
1c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	0,8	0,6	5	Maleat	0,50	200,5°	HCl. 0,8H ₂ O	64,6	6,0	9,8	64,7	6,0	9,8
1d	CH ₃	Pr	H	H	3,2	2,9	40	HCl	1,0	151°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.	64,9	6,9	11,2	65,5	6,9	11,45
1e*	CH ₃	H	-CH ₂ Ph	H	0,8	1,2	5	HCl	0,25	152°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.	69,1	6,1	9,9	69,5	6,1	10,1
1f*	CH ₃	H	H	-CH ₂ Ph				-	0,05	178°	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O.	72,8	6,2	10,5	72,7	6,6	10,6
1g*	CH ₃	H	H	H	1,0	1,6	30	HCl	0,30	130°	HCl. 0,5H ₂ O						
										135°	HCl. 0,5H ₂ O						
										170°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O.						
										174°	1,5 H ₂ O						
										150°	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O.	68,5	7,55	10,4	68,4	7,15	10,4
										155°	HCl. 0,3H ₂ O						

*2,3,4,9-Tetrahidro-9,N,N,N-tetrametil-4-oxo-1H-karbazol-3-metán-amínium metosulfátot használunk kiindulási anyagnak.

A táblázatban

Ph jelentése fenilcsoport,

Π jelentése ciklohexilcsoport

Wt S.M. = a kiindulási vegyület súlya

Megjegyzés az 1. táblázathoz

Az 1e és 1f vegyületeket ugyanabban a kísérletben állítjuk elő és rövid oszlopkromato-

65

grafiával (D.F. Taber, J. Org. Chem., 1982, 47, 1351) különítjük el az izomereket, eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as

sűrűségű ammónia 300 : 10 : 1 összetételű oldószerkeletet használva. Az ^1H -NMR adatokat az alábbi 2. táblázatban foglaljuk össze. (I) képletű vegyületek

kat az alábbi 2. táblázatban foglaljuk össze. (I) képletű vegyületek

2. táblázat

Példa szám	Oldószer	¹ H-NMR-spektrum (250 MHz mérési frekvencián)				
Kémiai eltolódás (δ, ppm) és multiplicitás (spektrumrészletek)						
		Karbazonon-protonok		Inidazolil-metilén-protonok	Imidazol-protonok	
		Aromás H-5,6,7,8	Alifás CH ₂ -1 és CH ₂ -2 H-3		H-2'	H-4' és/vagy H-5'
1e	d ₆ -DMSO	7,2-8,05	2,91-3,25	4,47/dd/ es	9,20s	7,55s
1f	CDCl ₃ + DMSO	7,15-8,05	2,6-3,05 1,75-2,1	4,02/dd/ es 4,63/dd/	8,17s	6,93s
1g	d ₆ -DMSO	7,2-8,05	2,9-3,3 1,6-2,2	4,42/dd/ es 4,73/dd/	-	7,61d es 7,70d

d = dublett

dd = kettős dublett

s = szingulett

2. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-maleát előállítás

300 mg 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on vegyületet 5 ml forró etanolban szuszpendálunk és 116 mg maleinsavat adunk hozzá. A kapott oldatot lehűtjük, a kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük és szárítjuk. Így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 132,3°.

3a példa

1,2,3,9-Tetrahydro-3-(1H-imidazol-1-il-metil)-4H-karbazol-4-on előállítás

0,84 g 1. előállítás szerinti vegyület és 0,90 g imidazol 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 6 órán át 105° hőmérsékleten

35 tartjuk, majd lehűtjük és 200 ml vizet adunk hozzá. Ezt követően etil-acetáttal hatszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Az így kapott szilárd maradékot szilikagél-tartalmú oszlopon (Merck 7734) etil-acetát — metanol 4 : 1 összetételű oldószerkelettel kromatografáljuk, majd etil-acetát — metanol oldószerkeletből kétszer átkristályosítjuk. Így 0,095 g kristályos cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 220—222°.

45 **Vékonyréteg-kromatográfia:** szilikagél-lemez, diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű ammónia = 100 : 8 : 1 összetételű kifejlesztőszér, $R_f = 0,33$ UV- és jód-platinasavas detektálás. Hasonló módon állítottuk elő a 3. táblázatban ismertetett vegyületeket. A sóképzést a 2. példa szerinti módon végezzük.

50

3. táblázat
/I/ általános képletű vegyületek

¹ H-NMR spektrum (250 MHz-en, DMSO-d ₆ -ban)									
Kémiai eltolódás (δ, ppm) és multiplicitás (spektrumrészek)									
Pél- da szám	(I) képlet	Kiind. anyag súly (g)	Megf. imid- azol súly (g)	Oldó- szer terf. idő/ (ml) /hőm. (°C)	Kel. súly. (g)	o.p. (°C)	Karbazon-protonok Aromás Alifás H-5,6,7,8 CH ₂ -1 és CH ₂ -2 H-3	Imidazo- lil-meti- lén-pro- tonok	Imidazol-pro- tonok H-2 H-4' és/ H-5' /vagy
3b	H CH ₃ - H H	6,60	17,00	75	17,25/ /100	155- 156°	7,1-8,05 3,0-3,25 1,9-2,2 4,29(dd) és 4,69(dd)	-	7,57d, 7,67d
3c	H -CH ₂ CH ₃ H H	7,00	10,50	75	18/85	154,5- 156°	7,15-8,05 3,0-3,25 1,9-2,2 4,32(dd) és 4,72(dd)	-	7,61d, 7,69d
3d	H -CH ₂ Ph H H	3,00	3,10	25	24/100	100,5- 102°	7,15-8,05 2,85-3,1 1,8-2,05 4,28(dd) és 4,72(dd)	-	7,59d, 7,71d
3e	H H CH ₃ - H	1,00	2,2	5	18/95	144- 145,5°	7,15-8,05 3,0-3,20 1,75-2,22 4,48(dd) és 4,62(dd)	8,97b 7,46s	
3f	H H H CH ₃					143- 144°	7,15-8,05 3,0-3,20 1,90-2,20 4,29(dd) és 4,74(dd)	8,93s 7,41s	
3g	H r H H	1,80	1,0	20	20/100 HCl	142- 146°	7,1-8,0 2,9-3,2 1,75-2,1 6,32(dd) és 6,70(dd)	-	7,75d és 7,83d

d = dublett
dd = kettős dublett
s = szingulett

A 3e és 3f vegyületeket egyazon kísérletben kapjuk, és az izomereket preperatív nagynyomású folyadék-kromatográfiával különítjük el, Zorbax Sil hordozon hexan-etil-acetat-etanol - 0,88-as sűrűségű ammónia 400 : 100 : 0,6 oldószerkeletét használunk.

4. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítás

1,0 g 1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on 10 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatát nitrogénatmoszférában, keverés és jéghűtés közben 0,11 g nátrium-hidrid (80%-os ásványolaj szuszpenzió) 5 ml száraz dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához csepegtetjük. 0,5 óra múlva 0,34 ml dimetil-szulfátot adunk hozzá és a kapott oldatot 4 órán át szobahőmérsékleten everjük. A kapott szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, kétszer 5 ml

előzetesen jéggel lehűtött száraz dimetil-formamiddal és háromszor 15 ml száraz éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 0,25 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 223–224° (bomlik).

Vékonyréteg-kromatográfia: szilikagél-lemez, kloroform-metanol = 93 : 7 összetételű kifejlesztőszér, $R_f = 0,27$, UV- és jód-platinasavas detektálás. E vizsgálat szerint a vegyület azonos az 1a példa szerinti vegyülettel. Hasonló módon állítottuk elő a 4. táblázatban ismertetett vegyületeket, alkilezőszerként a táblázatban feltüntetett megfelelő alkilezőszereket használtuk.

4. táblázat
(I) általános képletű vegyületek előállítására (IV') általános képletű vegyületekből

Példa szám	Alkilezőszer R^1	R^2	R^3	R^4	Reakcióidő (óra)	Kel. só	Termék súly. (g)	o.p. (°C)	Összegképlet	Analízis (%)				
										talált	elméleti	C	H	N
4b	Me_2SO_4	CH_3-	$-CH_2CH_3$	H	H	0,5	HCl	0,13	211–212°	$C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$	64,7 6,5 11,8 64,7 6,6 11,9			
4c	Me_2SO_4	CH_3-	$-CH_2Ph$	H	H	4	Maleát	0,32	143–145°	$C_{24}H_{23}N_3O \cdot C_8H_8O_4$	69,35 5,5 8,5 69,3 5,6 8,65			
4d	Et_2SO_4	CH_3CH_2-	CH_3-	H	H	6,5	Maleát	0,67	159–160°	$C_{19}H_{21}N_3O \cdot C_8H_8O_4$	65,15 6,1 9,85 65,25 5,95 9,9			
4e	$PhCH_2Br$	$PhCH_2-$	CH_3-	H	H	5,75	Maleát	1,00	150–151,5°	$C_{24}H_{23}N_3O \cdot C_8H_8O_4$	69,1 5,65 8,55 69,3 5,6 8,65			
4f	$CH_3(CH_2)_5I$	$CH_3(CH_2)_5-$	CH_3-	H	H	7,25	Maleát	1,16	118–119°	$C_{23}H_{29}N_3O \cdot C_8H_8O_4$	67,4 6,9 8,7 67,6 6,9 8,8			
4q	$Ph(CH_2)_3Br$	$Ph(CH_2)_3-$	CH_3-	H	H	5,75	Maleát	0,84	95–96,5°	$C_{26}H_{27}N_3O \cdot C_8H_8O_4 \cdot 0,2H_2O$	69,5 5,9 8,0 69,7 6,1 8,1			
decil-tozilát														
4h	$CH_3(CH_2)_9OSO_2-$ 	$CH_3(CH_2)_9-$	CH_3-	H	H	4	(50°C-on) Oxalát	0,14	50–51°	$C_{27}H_{37}N_3O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,3H_2O$	66,7 7,8 7,8 66,6 7,8 8,0			
3-pentil-tozilát														
4i	Et_2CHOSO_2- 	$(CH_3CH_2)_2CH-$	CH_3-	H	H	14h	(40°C-on) HCl	0,12	131–133°	$C_{22}H_{27}N_3O \cdot HCl \cdot 1,1H_2O$	65,8 7,9 10,3 65,4 7,5 10,4			

Megjegyzés a 4. táblázathoz

A vonatkozó 1H -NMR spektroszkópiai adatokat az 5. táblázatban foglaljuk össze.

(I) képletű vegyületek

5. táblázat

Példa szám	Oldószer	1H -NMR-spektrum (250 MHz mérés: frekvencián)				
		Kémiai eltolódás (δ , ppm) és multiplicitás (spektrumrészek)				
		Karbazolon-protonok		Imidazolil-metilén-protonok	Imidazol-protonok	
		Aromás H-5,6,7,8	Alifás CH_2-1 és CH_2-2 H-3		H-2'	H-4' és H-5' vagy
4g	d_6 -DMSO	7,15–8,1	2,9–3,2 1,9–2,2	6,29/dd/ és 6,68/dd/	-	7,55d és 7,65d
4h	d_6 -DMSO	7,2–8,1	2,9–3,2 1,8–2,2	6,26/dd és 6,55/dd/	-	7,42d és 7,57d

d = dublett
dd = kettős dublett
s = szingulett

5. példa

9-Ciklopentil-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-maleát előállítása

1,20 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on 9 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatát nitrogénatmoszférában keverés és jéghűtés közben 0,14 g nátrium-hidrid (80%-os ásványiolaj szuszpenzió). 2 ml száraz dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához adjuk és a keverést 0,25 órán át folytatjuk. Ezt követően keverés közben 0,51 ml bróm-ciklopentánt adunk hozzá és 18,5 órán át 100° hőmérsékleten melegítjük. A kapott oldatot hagyjuk lehűlni, majd 100 ml vizet adunk hozzá, és háromszor 70 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 50 ml 2 n nátrium-karbonát-oldattal, kétszer 50 ml vízzel és 50 ml konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű ammóniaoldat 150 : 10 : 1 összetételű oldószerkeletet használunk, így 0,27 g olajat kapunk. A kapott olajat 7 ml etanolban forrón feloldjuk és 0,1 g maleinsav 0,5 ml forró abs. etanollal készített oldatát adjuk hozzá, a forró oldatot szűrjük, keverjük, majd 20 ml száraz éterrel hígítjuk. A kapott sárga gumszerű anyagot 7 x 25 ml éterrel mossuk, az egyesített anyagokat és mosóléket szobahőmérsékleten hagyjuk állni. A kivált kristályokat szűréssel elkülönítjük, háromszor 5 ml száraz éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,058 g cím szerinti sót kapunk, amelynek olvadáspontja 104,5—106°.

Analízis: kapott: C 65,95 H 6,4 N 8,6
elméleti: 65,8 6,4 8,9%
(C₂₂H₂₅N₃O₄.C₄H₄O₄.0,6H₂O-ra számítva)

6. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-(2-propenil)-4H-karbazol-4-on-maleát előállítása

1,0 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on 6 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatát nitrogénatmoszférában keverés és jéghűtés közben 0,12 g nátrium-hidrid (80%-os ásványi olaj szuszpenzió) 2 ml száraz dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához adjuk és a keverést 0,25 órán át folytatjuk. Ekkor allil-bromidot adunk a reakcióelegyhez, a kapott oldatot 0°-on 0,25 órán át, majd szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, és 75 ml vizet adunk hozzá. Háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat kétszer 50 ml vízzel, majd 50 ml konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű vizes ammóniaoldat 200 : 10 : 1 összetételű oldószerkeletet használunk, és így 0,43 g szilárd anyagot kapunk. A kapott szilárd anyagot 2 ml forró abs. etanolban feloldjuk és 0,18 g maleinsav 1 ml forró abs. etanollal készített oldatát ad-

juk hozzá, a forró oldatot szűrjük, 4 ml száraz éterrel hígítjuk és a kivált kristályokat szűrjük, háromszor 5 ml száraz éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,48 g fehér cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 150,5—151°.

Analízis: kapott: C 66,3 H 5,75 N 9,6
elméleti: 66,2 5,8 9,65%

(C₂₀H₂₁N₃O₄.C₄H₄O₄-re számítva)

7. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítása

1,7 g 3-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-4H-karbazol-4-on hidroklorid 17 ml vízzel készített oldatához 1,4 g 2-metil-imidazolt adunk és 20 órán át visszafolyás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük és a maradékot háromszor 15 ml vízzel mossuk, a kapott 1,7 g nyers-terméket — melynek olvadáspontja 221—221,5° — metanolból átkristályosítjuk. Így 1,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 231—232°, és vékonyréteg-kromatográfiás analízis alapján azonos a 4. példa szerinti vegyülettel.

8. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítása

0,5 g 3. előállítás szerinti vegyület és 0,4 g 2-metil-imidazol 5 ml vízzel készített szuszpenzióját visszafolyás közben 20 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük, a maradékot háromszor 10 ml vízzel mossuk, szárítjuk és 18 metanolból átkristályosítjuk. Így 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 232—234° (bomlik). A vegyület vékonyréteg-kromatográfiás analízis alapján azonos a 4. példa szerinti vegyülettel.

9. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-(1-metil-etil)-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítása

1,93 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on 35 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,208 g nátrium-hidridet (80%-os ásványiolaj szuszpenzió) adagolunk keverés közben, és a kapott szuszpenziót 0°-on további 0,25 órán át keverjük. Ekkor 0,78 ml 2-bróm-propánt adunk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjjelen át, majd 40°-on 4 órán át keverjük. Ezt követően 200 ml 2 n nátrium-karbonát oldatot adunk hozzá és kétszer 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat háromszor 75 ml vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — ammónia 100 : 8 : 1 összetételű oldószerkeletet használunk. A kapott olajat 3 ml etanolban feloldjuk és éteres hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, majd száraz éterrel hígítjuk. Így 0,13 g fehér cím szerinti vegyü-

letet kapunk, amelynek olvadáspontja 230—232°.

Analízis: kapott: C 65,3 H 6,6 N 11,1

elméleti: 65,4 6,9 N 11,45%

(C₂₀H₂₃N₃O.HCl.0,5H₂O-ra számítva)

10. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid-dihidrát előállítása

18,3 g 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on 90 ml izopropanollal és 18,3 ml vízzel készült oldatához forrón 6,25 ml koncentrált sósavat adunk. A forró reakcióelegyet szűrjük és a szűrlethez 90 ml izopropanolt alunk, majd a keverést 17 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk, ezt követően 2°-ra hűtjük és a kivált szilárd anyagot szűrjük. A 21,6 g súlyú szilárd anyagból 6 g-ot 6 ml víz és 10 ml izopropanol elegyből átkristályosítunk, és így 6 g cím szerinti fehér kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 178,5—179,5°.

Analízis: kapott: C 59,45 H 6,45 N 11,5

elméleti: 59,1 6,6 11,5%

(C₁₂H₁₉N₃O.HCl.2H₂O-ra számítva)

Víz meghatározás: kapott: 10,23

elméleti: 9,85%

(C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O-ra számítva)

11. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-fenil-4H-karbazol-4-on-maleát előállítása

i) **3-[(Dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-fenil-4H-karbazol-4-on-hidroklorid**

3,90 g 1,2,3,9-tetrahidro-9-fenil-4H-karbazol-4-on, 1,50 g dimetil-amin hidroklorid és 0,60 g paraformaldehid jégcetetes oldatát nitrogénatmoszférában keverés és visszafolyás közben 42 órán át forraljuk, majd hagyjuk lehűlni. Ezt követően vákuumban betöményítjük és a kapott barna gumiszerű maradékot 50 ml víz, 50 ml etil-acetát és 20 ml sóoldat elegyével 0,25 órán át keverjük, az így kapott szilárd anyagot szűrjük négyszer 30 ml száraz éterrel mossuk és szárítjuk. Így 4,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek 1,0 g-ját 10 ml abs. etanolból kétszer átkristályosítjuk, finom porként 0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 193—194° (bomlik).

ii) **1,2,3,9-Tetrahidro-4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-fenil-4H-karbazol-4-on-maleát**

2,0 g 3-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-9-fenil-4H-karbazol-4-on hidroklorid 20 ml vízzel készített szuszpenziójához nitrogénatmoszférában keverés közben 1,4 g 2-metil-1H-imidazol adunk, majd a reakcióelegyet 90°-on 43 órán át melegítjük. Az oldószer a szilárd anyagról dekantáljuk, és a szilárd maradékhoz kloroformot adunk. A kapott szuszpenzió hyflon átszűrjük, a szűrletet szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 2,04 g habszerű anyagot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán-etanol — 0,88-as sűrűségű vizes ammóniaoldat-

tal — 200 : 10 : 1 összetételű oldószerkeletet használva. Így 1,1 g fehér habszerű anyagot kapunk, melyet 3 ml etanolban feloldunk és 0,4 g maleinsav 1 ml etanollal készített oldatát, majd 40 ml száraz étert adunk hozzá. A kapott gumiszerű anyagot kétszer 40 ml száraz éterrel eldörzsöljük és így 1,37 g krémszínű cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 165—166° (bomlik).

Analízis: kapott: C 68,65 H 5,5 N 8,7

elméleti: 68,8 5,3 8,9%

(C₂₃H₂₁N₃O.C₄H₄O₄-ra számítva)

12. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-foszfát (1 : 1) előállítása

0,61 g 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on vegyületet 0,13 ml 90%-os foszforsavat és 10 ml vizet tartalmazó forró elegyben feloldunk, hyflon átszűrjük, és az oldatot kristályosodni hagyjuk. Így 0,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 225°

Analízis: kapott: C 55,1 H 5,6 N 10,55

elméleti: 55,2 5,7 10,7%

(C₁₈H₁₉N₃O.H₃PO₄-re számítva)

13. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-citrát (2 : 1) előállítása

0,89 g 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on vegyületet 0,58 g citromsav 20 ml etanollal készített forró oldatához adjuk és a kristályosodásig állni hagyjuk. A kapott kristályokat elkülönítjük, majd 2 ml acetón — víz 2 : 1 összetételű oldószerkeletéből 20 ml acetonnal történő hígítással átkristályosítjuk. Így 4,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 162°.

14. példa

1,2,3,9-Tetrahidro-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítása

2,9 g 3-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on 30 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 0,75 ml metil-jodidot adunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően 2 g 2-propil-1H-imidazol 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk hozzá és az így kapott oldatot 100°-on 2 napon át keverjük, majd lehűtjük, 150 ml 2 n nátrium-karbonát oldatot adunk hozzá és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — ammónia 400 : 30 : 3 összetételű oldószerkeletet használunk. A kapott 1,2 g szilárd szabad bázis 0,2 g-nyi mennyiségét 5 ml abs. etanolban feloldjuk, éteres hidrogén-klorid-oldattal savanyítjuk és kb. 200 ml száraz éterrel (addig míg olaj nem válik le) hígítjuk. Az olaj kristályosodásának elősegi-

tése céljából az edény falát kapargatjuk. Így 0,15 g szilárd anyagot kapunk, melyet metanol és izopropil-acetát elegyből kristályosítunk át. Így 0,08 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 206–208°.

Analízis: kapott: C 65 H 6,8 N 12,0
elméleti: 65,7 6,5 12,1%

(C₁₉H₂₁N₃O·HCl·0,2H₂O-ra számítva)

¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ: 0,94 (3H, t, CH₃), 1,77 (2H, sx, CH₂CH₂CH₃), 1,9–2,15 és 2,95–3,2 (7H, m), 4,32 és 4,71 (2H, ABX, CHCH₂N), 7,1–8,0 (6H, aromás).

15. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítás

0,03 g 3 g példa szerinti vegyület 15 ml metanollal készített oldatát szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 10%-os csontszén-palládium-oxid katalizátorral (50%-os vizes szuszpenzióként, melynek súlya 0,03 g) 4 órán át hidrogénezzük (a hidrogénfelvételt: 5 ml). A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott olajat éterrel kezeljük, és így 0,03 g fehér színű cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 199–203°. A vegyület vékonyréteg-kromatográfiás és NMR vizsgálatok szerint azonos a 14. példa szerinti vegyülettel.

16. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-propil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítás

1,0 g 14. példa szerinti vegyület 20 ml száraz dimetil-formamiddal készült oldathoz keverés közben nitrogén-atmoszférában nátrium-hidridet (80%-os ásványolaj szuszpenzióként) adagolunk, és a kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően 0,35 ml 1-bróm-propánt adunk hozzá, és a kapott oldatot 40° hőmérsékleten 20 órán át keverjük. Az oldathoz 150 ml 2 n nátrium-karbonát oldatot adunk és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — ammónia 100 : 8 : 1 összetételű oldószerkeletet használunk. Így a szabad bázist olajként kapjuk, amelyet 5 ml abs. etanolban főloldjuk és éteres hidrogén-klorid oldattal meg-savanyítjuk, majd 200 ml száraz éterrel hígítjuk. A kapott olajról az étert dekantáljuk és 200 ml még szárazabb éterrel helyettesítjük. Ezt követően éjjelen át 0°-on állni hagyjuk, a kivált kristályokat elkülönítjük. Így 0,53 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 144–147°.

¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ: 0,90 és 0,93 (6H, t + t, 2xMe), 1,65–2,2 és 2,9–3,25 (10H, m), 4,19 (2H, t, CH₂CH₂N), 4,32 és 4,71 (2H, ABX, CH₂CH₂N), 7,15–8,1 (6H, m, aromás).

Analízis: kapott: C 66,6 H 7,7 N 10,0

elméleti: 66,3 7,4 10,5%

(C₂₂H₂₇N₃O·HCl·0,7H₂O-ra számítva).

17. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-propil-4H-karbazol-4-on-maleát előállítás

5 0,86 g 6. példa szerinti vegyület 20 ml abs. etanolt és 5 ml száraz dimetil-formamidot tartalmazó oldószerkelettel készített oldatát szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 0,1 g 5%-os szénhordozós platinakatalizátorral (melyet 10 ml abs. etanolban előhidrogénezzünk) 1 órán át hidrogénezzük (a hidrogénfelvétel: 70 ml). A katalizátort leszűrjük, etanollal mossuk és a szűrletet körülbelül 15 ml-nyi térfogatra vákuumban bepároljuk. A maradék oldathoz keverés közben 50 ml vizet adunk, a kivált szilárd anyagot szűrjük, háromszor 15 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk. A kapott 0,73 g porszerű anyagot 7 ml forró abs. etanolban feloldjuk, az oldatot szűrjük és 0,25 g maleinsav 1 ml forró abs. etanollal készített oldatát adjuk hozzá, majd keverés közben 50 ml száraz éterrel hígítjuk. Így 0,84 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 150–151°.

25 Analízis: kapott: C 65,8 H 6,1 N 9,3
elméleti: 65,9 6,2 9,6%
(C₂₀H₂₃N₃O·C₄H₄O₄-re számítva).

18. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítás

(i) **3-(Klór-metil)-1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-4H-karbazol-4-on**

35 1,90 g 3. előállítás szerinti vegyület 15 ml kloroformmal készített oldathoz keverés és jég-hűtés közben 3,0 ml éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, majd a kapott szuszpenziót lezárt csőben szobahőmérsékleten 16,5 órán át keverjük. Ezt követően vákuumban bepároljuk, és így 2,27 g szilárd maradékot kapunk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroformot használunk, és így 1,75 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 109–110,5°.

45 Az anyag egy részének etil-acetátból történő átkristályosításakor részleges bomlást tapasztalunk.

(ii) **1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on**

50 0,50 g 3-(klór-metil)-1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-4H-karbazol-4-on és 2-metil-1H-imidazol (1,60 g) száraz dimetil-formamiddal készített oldatát 90° hőmérsékleten 3,75 órán át keverjük, majd 25 ml vízbe öntjük. A kapott szuszpenziót 1 órán át keverjük, a szilárd anyagot szűrjük, háromszor 20 ml vízzel mossuk és 50°-on vákuumban szárítjuk. A 0,53 g súlyú szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű vizes ammóniaoldat 150 : 10 : 1 oldószerkeletet használunk, és így 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 228–229°.

65 Az így kapott termék vékonyréteg-kromatográfiás és NMR vizsgálatok szerint azonos a 7. példa szerinti vegyülettel.

19. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítása

100 mg 4. előállítás szerinti vegyület 3,5 ml tetrahidrofuránt és 0,4 ml vizet tartalmazó oldószerkeleggyel készített szuszpenzió-jához keverés és jeges hűtés közben nitrogén-atmoszférában 170 mg 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon 1,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A kapott kék-színű oldatot másfél órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradék szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán-etanol- 0,88-as vizes ammóniaoldat 150 : 10 : 1 oldószerkeleggyet használunk, és így 45 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 227—228,5°. A termék azonos vékonyréteg-kromatográfiás és NMR vizsgálatok szerint a 7. példa szerinti vegyülettel.

20. példa

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on előállítása

100 mg 5. előállítás szerinti vegyület 3,5 ml tetrahidrofuránt és 0,4 ml vizet tartalmazó oldószerkeleggyel készített szuszpenzió-jához keverés és jég-hűtés közben, nitrogén-atmoszférában 80 mg 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon 1,5 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A kapott kék-színű oldatot másfél órán át keverjük, majd a piros színűvé váló szuszpenziót vákuumban bepároljuk. A maradék szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán-etanol- 0,88-as sűrűségű vizes ammóniaoldat = 150 : 10 : 1 oldószerkeleggyet használunk, és így 0,47 g fehér cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 227,5—229°. A termék vékonyréteg-kromatográfiás és NMR vizsgálatok szerint azonos a 7. példa szerinti vegyülettel.

21. példa

3S-1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metil-imidazol-1-il)-metil]-9-metil-4H-karbazol-4-on-maleát előállítása

0,5 g 7. példa szerinti vegyület 30 ml forró metanollal készített oldatához 0,7 g (+)-di-p — toluoil-D-borkősav-monohidrát 10 ml metanollal készített forró oldatát adjuk hozzá, és a kapott oldatot éjjelen át kristályosodni hagyjuk. Így 0,68 g kívánt sötét kapunk. A sötét 20 ml forró dimetil-formamidban feloldjuk és 10 ml forró vízzel hígítjuk, majd éjjelen át kristályosodni hagyjuk. A kivált anyagot szűrjük és vákuumban szárítjuk. Így körülbelül 90%-os tisztaságú S-enantiomeres (NMR-szerin) 0,23 g (+)-di-p-toluoil-D-borkősav sötét kapunk, amelynek olvadáspontja 231—233°. E sötét 0,15 g-jához 25 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk és kétszer 25 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 0,07 g tiszta szabad bázist kapunk, melyet 5 ml metanolban feloldunk és 0,03 g maleinsavat adunk hozzá. A

sötét 80 ml száraz éterrel kicsapjuk, majd szűrjük. Így 0,062 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 142—145°. **Vékonyréteg-kromatográfia:** szilikagél-lemez, diklór-metán — etanol — 0,88-as sűrűségű ammónia 100 : 8 : 1 összetételű kifejlesztőszer, Rf = 0,3, UV- és jód-platinasavas detektálás. Az S : R = 93 : 7 enantiomer arány ¹-NMR vizsgálatok alapján határoztuk meg. A maleát sötétből készített minta metanolban nem rendelkezik szignifikán optikai forgatóképességgel: $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c 0,19 MeOH).

22. példa

3R-1,2,3,9-Tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-maleát előállítása

0,5 g 7. példa szerinti vegyület 30 ml forró metanollal készített oldatához 0,7 g (-)-di-p-toluoil-L-borkősav-monohidrát 10 ml metanollal készített forró oldatát adjuk, és a kapott oldatot éjjelen át kristályosodni hagyjuk. Így 0,8 g kívánt sötét kapunk. A sötét 20 ml forró dimetil-formamidban feloldjuk és 10 ml forró vízzel hígítjuk, majd 3 napon át kristályosodni hagyjuk. A kivált anyagot szűrjük és vákuumban szárítjuk. Így körülbelül 95%-os tisztaságú S-enantiomeres (NMR-szerint) 0,26 g (-)-di-p-toluoil-L-borkősav sötét kapunk, amelynek olvadáspontja (NMR-szerint) 0,26 g (-)-di-p-toluoil-L-borkősav sötét kapunk, amelynek olvadáspontja 170—172°. E sötét 0,2 g-jához 25 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 0,12 g tiszta szabad bázist kapunk, amelyet 5 ml metanolban feloldunk és 0,045 g maleinsavat adunk hozzá. A sötét 80 ml száraz éterrel kicsapjuk, majd szűrjük. Így 0,08 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 142—145°.

Vékonyréteg-kromatográfia: szilikagél-lemez, diklór-metán-etanol- 0,88-as ammónia = 100 : 8 : 1 összetételű kifejlesztőszer, Rf = 0,3, UV- és jód-platinasavas detektálás. Az R:S enantiomer arány > 95 : 5. A maleát-sötétből készített minta metanolban nem rendelkezik szignifikán optikai forgatóképességgel. A maleátsötétből felszabadított bázis optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (c 0,34, MeOH).

A találmányt az alábbi gyógyászati készítmény előállítási példákkal is megvilágítjuk, amelyekben hatóanyagként 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid dihidrátot (1,25 g hidroklorid dihidrát 1,00 g szabad bázist tartalmaz), használunk. A többi találmány szerinti vegyületből hasonló módon készíthetünk gyógyászati készítményeket.

Orális adagolásra alkalmas tabletták előállítása

Tablettát szokásos módon, így például közvetlen préseléssel vagy nedves granulálással állíthatunk elő.

A tabletták lehet filmmel bevont, amelyet alkalmas filmet képező anyagokkal — például

ul hidroxipropil-metil-cellulózzal — a szokásos módon állítunk elő. Egy másik megoldás szerint cukorbevonatú tablettát is készíthetünk.

Közvetlen préselés

Tabletta	mg/tabletta	
Hatóanyag	4,688	28,125
Kalciumhidrogén-foszfát BP*	83,06	87,75
Tabletta	mg/tabletta	
Croscarmellose-nátrium, NF	1,8	1,8
Magnézium-sztearát, BP	0,45	0,45
Préselési súly	90,0	118,0

* közvetlen préselésre alkalmas minőség

A hatóanyagot 60-as lyuknagyságú szitán vezetjük keresztül, kalcium-hidrogén-foszfáttal, croscarmellose-nátriummal és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kapott keveréket Manesty F3, 5,5 mm-es sík, sarkított élű bélyegzővel ellátott tablettázó berendezéssel tablettákká préseljük.

Nyelv alá helyezhető (szublingvális) tabletta

Hatóanyag	2,5
Préselhető cukor, NF	62,5
Magnézium-sztearát, BP	0,5
Préselési súly	65,0

A hatóanyagot megfelelő szitán szitáljuk, a töltőanyagokkal összekeverjük, és megfelelő bélyegzővel préseljük. Más hatáserősségű tablettákat vagy a hatóanyag-töltőanyag viszony vagy a préselési súly változtatásával és megfelelő bélyegzők alkalmazásával készíthetünk.

Nedves granulátum

Szokásos tabletta	mg/tabletta
Hatóanyag	2,5
Laktóz, BP	151,5
Keményítő, BP	30,0
Előzetesen zselatinizált kukorica keményítő, BP	15,0
Magnézium-sztearát, BP	1,5
Préselési súly	200,0

A hatóanyagot megfelelő szitán szitáljuk, laktózzal, keményítővel és az előzetesen zselatinizált kukorica keményítővel összekeverjük. Megfelelő térfogatú tisztított vizet adunk a keverékhez és granuláljuk. Szárítás után a granulátumot rostáljuk és magnézium-sztearáttal összekeverjük. Ezután a granulátumokat 7 mm átmérőjű bélyegzővel tablettákká préseljük.

Más hatáserősségű tablettákat vagy a hatóanyag-laktóz viszony, vagy a préselési súly változtatásával és megfelelő bélyegzők alkalmazásával készíthetünk.

Nyelv alá helyezhető (szublingvális) tabletta

Hatóanyag	2,5
Mannitol, BP	56,5
Hidroxipropil-metil-cellulóz	5,0
Magnézium-sztearát, BP	1,5
Préselési súly	65,5

A hatóanyagot megfelelő szitán szitáljuk, mannitollal és hidroxipropil-metil-cellulózzal összekeverjük. Megfelelő térfogatú tisztított vizet adunk hozzá és granuláljuk. Szárítás után a granulátumot rostáljuk és megfelelő bélyegzőkkel tablettázzuk.

Más hatáserősségű tablettákat vagy a hatóanyag-mannitol arány vagy a préselési súly és megfelelő bélyegzők alkalmazásával készíthetünk.

Kapszulák	mg/tabletta
Hatóanyag	2,5
* Keményítő 1500	97,0
Magnézium-sztearát, BP	1,0
Töltési súly	100,0

* közvetlen préselhető keményítőfele

A hatóanyagot szitáljuk és a töltőanyagokkal összekeverjük. A keveréket megfelelő szerkezettel 2-es méretű kemény zselatinkapszulákba töltjük. Egyéb dózisokat a töltési súly, és ha szükséges, a kapszulaméret változtatásával készíthetünk.

Szirup

A szirupkészítmény répacukor-tartalmú vagy répacukor-mentes készítmény lehet.	
A. Répacukor-tartalmú szirup mg/5 ml dózis	
Hatóanyag	2,5
Répacukor, BP	2750,0
Glicerín, BP	500,0

30 A. Répacukor-tartalmú szirup mg/5 ml dózis	
Puffer /	
Ízesítőszer /	
Színezőszer /	kívánság szerint
35 Tartósítószer /	
Tisztított víz, BP	5,0 ml térfogatig

A hatóanyagot, puffert, ízesítő-, színező- és tartósítószert kevés vízben feloldjuk és a glicerint hozzáadjuk. A maradék vizet a répacukor oldása céljából felmelegítjük, majd lehűtjük. A két oldatot egyesítjük, a megadott térfogatra beállítjuk és keverjük. A szirupot szűrővel derítjük.

45 B. Répacukor-mentes szirup mg/5 ml dózis	
Hatóanyag	2,5
Hidroxipropil-metil-cellulóz, USP (4000-es viszkozitású)	22,5
Puffer /	
Ízesítőszer /	
Színezőszer /	kívánság szerint
Tartósítószer /	
Édesítőszer /	
55 Tisztított víz, BP	5,0 térfogatig

A hidroxipropil-metil-cellulózt forró vízben feloldjuk, lehűtjük és a hatóanyagot, valamint a többi szirup alkotórészt tartalmazó vizes oldatot összekeverjük. A kapott oldatot a megadott térfogatra beállítjuk és keverjük. A szirupot szűrővel derítjük.

Injekciós készítmény

65	Az injekciót intravénásan vagy szubkután adagolhatjuk.
-----------	--

Injekció	$\mu\text{g/ml}$
Hatóanyag	50 800
Híg sósav, BP	pH = 3,5-re
Nátrium-klorid injekció, BP	1 ml térfogat- ra

A hatóanyagot a megfelelő térfogatú nátrium-klorid injekcióban (BP) feloldjuk, a kapott oldat pH-ját híg sósavval (BP) pH = 3,5-re állítjuk be. Ezt követően nátrium-klorid injekcióval (BP) beállítjuk a megadott térfogatot és alaposan keverjük. Az oldatot 1-es típusú olyan 5 ml-es tiszta üveg ampulákba töltjük az üveg megolvasztásával, amelyeket előzőleg légritkítással zártunk le. Ezt követően 120°C hőmérsékleten legalább 15 percen át sterilizálunk.

**Mért dózisú nyomás alatt lévő aeroszol
Szuszpenziós aeroszol mg/dózis palack
egység**

Hatóanyag, mikronizált	0,250	66 mg
Oleinsav, BP	0,020	5,28 mg
Triklór-fluor-metán, BP	23,64	5,67 g
Diklór-difluor-metán, BP	61,25	14,70 g

A hatóanyagot folyadék energiájú örlőberendezésben finom részecskeméretre mikronizáljuk. Az oleinsavat 10–15°C hőmérsékleten összekeverjük a triklór-fluor-metánnal és aprító keverővel a mikronizált hatóanyagot az oldathoz keverjük. A szuszpenziót alumíniumból készült aeroszolos palackba mérjük és alkalmas, 85 mg szuszpenziót átengedő mérőszelleppel látjuk el, majd a szelepen át diklór-difluor-metánt töltünk — nyomással — a palackba.

**Oldatos aeroszol mg/dózis palack
egység**

Hatóanyag	0,25	30,0 mg
Etanol, BP	7,500	1,80 g
Triklór-fluor-metán, BP	18,875	4,35 g
Diklór-difluor-metán, BP	48,525	11,65 g

(Oleinsavat (BP) alkalmas felületaktív anyag, például Span 85-ször (szorbitán triolát) is tartalmazhat).

A hatóanyagot együtt az oleinsavval vagy felületaktív anyaggal, amennyiben használunk, etanolban feloldjuk és a kapott oldatot megfelelő aeroszol tárolására alkalmas palackba mérjük, majd hozzáadjuk a triklór-fluor-metánt. Alkalmas mérőszelleppel látjuk el a palackot, melyen keresztül nyomással töltjük fel a palackot diklór-difluor-metánnal.

Inhalációs töltet	mg/töltet
Mikronizált hatóanyag	0,5
Laktóz, BP	25,00 mg- ra kiegészítve

A hatóanyagot folyadék energiájú örlőberendezésben finom eloszlásúvá mikronizáljuk, majd nagy energiájú keverő berendezésben a tablettázáshoz szokásosan alkalmazott minőségű laktózzal összekeverjük. A por alakú keveréket 3-as méretű kemény zselatinkapszulákba töltjük megfelelő kap-

szulázó berendezés segítségével. A töltet tartalmát inhalálóval adagoljuk.

A találmány szerint előállított vegyületeknek neuronális 5HT receptoroknál az 5HT által indukált választ antagonizáló hatását in vitro határoztuk meg Ireland S.J., Straughan D.W. és Tyers H.B.; British Journal of Pharmacology, 75, 16P, 1982 irodalmi helyen leírt eljárás szerint. Az eredményeket a következő táblázatban adjuk meg a pA_2 -értékekkel. A pA_2 -érték az antagonistá azon moláris koncentrációjának a negatív logaritmus, amely ahhoz szükséges, hogy az 5HT ED_{50} -értéke kétszeresének a hatása az antagonistá nélküli ED_{50} -érték hatására csökkenjen.

Az előállítási példa száma	Patkány elkülöní- tett bolygóidege számított pA_2 -ér- ték
-------------------------------	---

1a	8,6
5	8,5
6	8,7
9	9,1

A találmány szerint előállított vegyületeknek neuronális 5HT receptoroknál az 5HT által indukált választ antagonizáló hatását in vivo az 5HT által indukált Bezold-Jarisch reflexre kifejtett hatással vizsgáltuk. A vizsgálatot Collins D.P. és Fortuna R.H.; British Journal of Pharmacology, 80, 570P, 1982 irodalmi hely írja le. Az eredményeket a következő táblázatban az ED_{50} -értékekkel adjuk meg. Ez az adagolási mennyiség, amely az 5HT által indukált reflex 50%-os gátlásához szükséges (Fozard J.R. és Host M., British Journal of Pharmacology, 77, 520P, 1982).

Az előállítási példa száma	ED_{50} ($\mu\text{g/kg}$)
-------------------------------	-----------------------------------

1a	7
5	3,2
6	2,5
9	11,6

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

55 i. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik előállítására — az (I) általános képletben

60 R^1 jelentése hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil-, fenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport, R^2 , R^3 és R^4 csoportok egyikének jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-,

2—6 szénatomos alkenil- vagy fenil- (1—3 szénatomos alkil)-csoport és a másik két csoport — amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek — jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport —,

azzal jellemezve, hogy

valamilyen (II) általános képletű vegyületet — a (II) általános képletben Y jelentése metilénecsoporthoz — ez esetben kettős kötéssel kapcsolódik a karbazolongyűrűhöz — vagy $\text{-CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport — ahol Z jelentése könnyen lehasítható atom vagy csoport — valamilyen (III) általános képletű imidazolszármazékkal vagy annak sójával reagáltatunk,

és kívánt esetben az R^1 helyén hidrogénatomtól és fenilcsoporttól eltérő szubsztituent tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkilezzük, alkenilezzük vagy aralkilezzük és

kívánt esetben kapott (I) általános képletű szabad bázist fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, fiziológiailag alkalmas sóik és szolvátjaik előállítására — az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1—10 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil-, fenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport, és

R^2 , R^3 és R^4 csoportok egyikének jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 2—6 szénatomos alkenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport és a másik két csoport — amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek — jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport —,

azzal jellemezve, hogy

valamilyen (II) általános képletű vegyületet — a (II) általános képletben Y jelentése metilénecsoporthoz — ez esetben kettős kötéssel kapcsolódik a karbazolongyűrűhöz — vagy $\text{-CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport — ahol Z jelentése könnyen lehasítható atom vagy csoport — valamilyen (III) általános képletű imidazolszármazékkal vagy annak sójával reagáltatunk,

és kívánt esetben az R^1 helyén hidrogénatomtól és fenilcsoporttól eltérő szubsztituent tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott, R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkilezzük, alkenilezzük vagy aralkilezzük, és/vagy

kívánt esetben az R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkenil-

csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezzük, és

kívánt esetben kapott (I) általános képletű szabad bázist fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

Elsőbbsége: 1984.10.15.

3. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik, valamint optikailag aktív enantiomerjeik előállítására — az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1—10 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 3—6 szénatomos alkenil-, fenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport, és

R^2 , R^3 és R^4 csoportok egyikének jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 3—7 szénatomos cikloalkil-, 2—6 szénatomos alkenil- vagy fenil-(1—3 szénatomos alkil)-csoport és a másik két csoport — amelyek azonosak különbözőek lehetnek — jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkilcsoport-,

azzal jellemezve, hogy

a) valamilyen (II) általános képletű vegyületet — a (II) általános képletben Y jelentése metilénecsoporthoz — ez esetben kettős kötéssel kapcsolódik a karbazolongyűrűhöz — vagy $\text{-CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport — ahol Z jelentése könnyen lehasítható atom vagy csoport — valamilyen (III) általános képletű imidazolszármazékkal vagy annak sójával reagáltatunk, vagy

b) valamilyen (IV) általános képletű vegyületet — a (IV) általános képletben A jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport — vagy annak valamilyen sóját oxidálunk,

és kívánt esetben az R^1 helyén hidrogénatomtól és fenilcsoporttól eltérő szubsztituent tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott, R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkilezzük, alkenilezzük vagy aralkilezzük, és/vagy

kívánt esetben az R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén 2—6 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezzük és

kívánt esetben az optikailag aktív enantiomer előállítására valamilyen kapott (I) általános képletű racém vegyületet rezolválunk és/vagy a kapott (I) általános képletű szabad bázist kívánt esetben fiziológiailag elfogadható sóvá alakítjuk.

Elsőbbsége: 1985.01.25.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 helyén hidrogénatomot, 1—6 szénatomos alkil-, 3—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—6 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített

(II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

5. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az R^2 , R^3 és R^4 csoportok bármelyikének jelentése 1—3 szénatomos alkil-, 3—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—6 szénatomos alkenilcsoport és a másik két csoport — melyek azonosak vagy különbözőek lehetnek — jelentése hidrogénatom vagy 1—3 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkil-, 5—6 szénatomos cikloalkil- vagy 3—4 szénatomos alkenilcsoport, és vagy R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 és/ vagy R^4 jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport és mind R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek, fiziológiailag alkalmas sóik és szolvátjaik előállítására — az (Ia) általános képletben

R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, propil-, 2-propil-, 2-propenil- vagy ciklopentilcsoport,

R^{3a} jelentése hidrogénatom, és

vagy R^{2a} jelentése metil-, etil-, propil- vagy 2-propilcsoport és

R^{4a} jelentése hidrogénatom, vagy R^{2a} jelentése hidrogénatom és

R^{4a} jelentése metil- vagy etilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on, fiziológiailag alkalmas sója és szolvátja előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-

-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid-dihidrát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-(2-propenil)-4H-karbazol-4-on, 9-ciklopentil-1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on, 1,2,3,9-tetrahidro-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-9-(2-propil)-4H-karbazol-4-on, fiziológiailag alkalmas sóik és szolvátjaik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

Elsőbbsége: 1984.01.25.

12. Eljárás a központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott —, fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

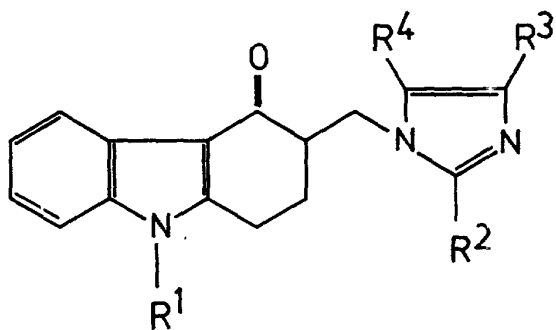
Elsőbbsége: 1984.01.25.

13. Eljárás a központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a 2. igénypontban megadott —, fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

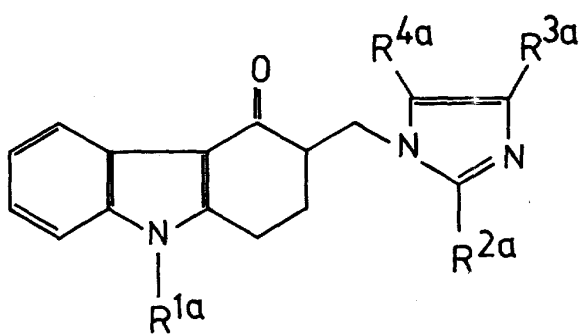
Elsőbbsége: 1984.10.15.

14. Eljárás a központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a 3. igénypontban megadott —, fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját vagy optikailag aktív enantiomerjét a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

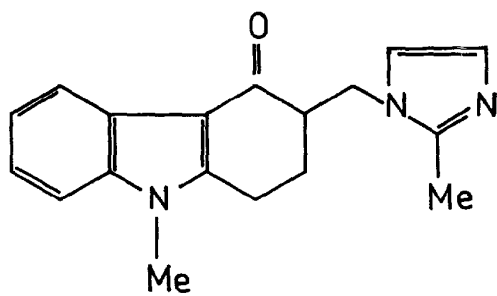
Elsőbbsége: 1985.01.25.

Int.Cl₄ C 07 D 403/10, A 61 K 31/415

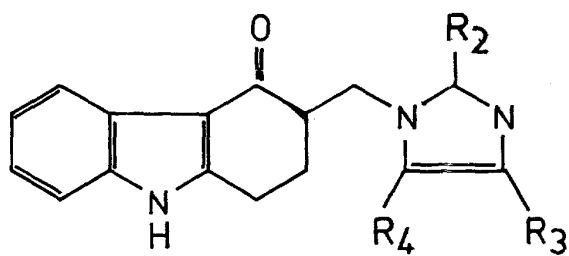
(I)



(Ia)

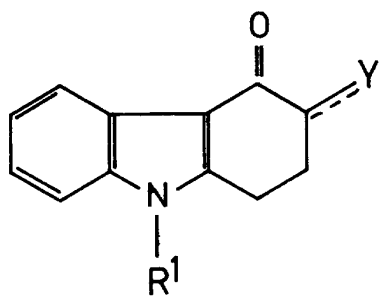


(Ib)

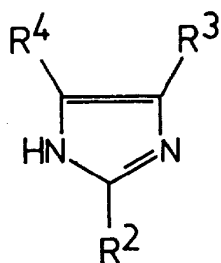


(I')

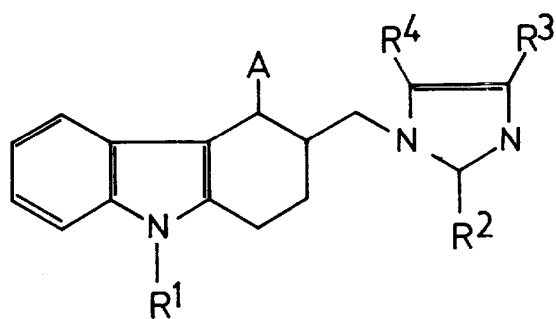
Int.Cl. C 07 D 403/10, A 61 K 31/415



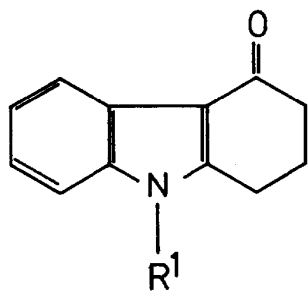
(II)



(III)

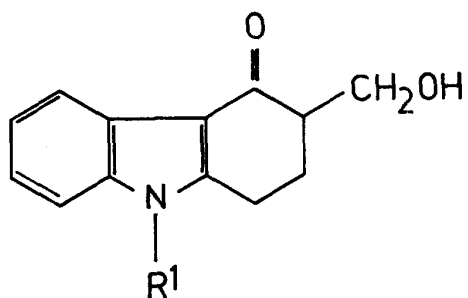


(IV)

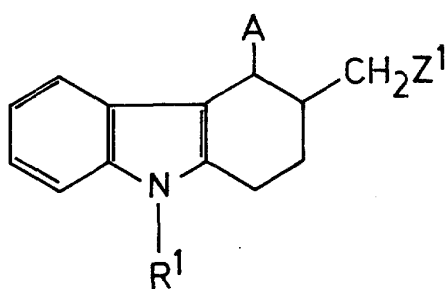


(V)

Int.Cl. C 07 D 403/10, A 61 K 31/415



(VI)



(VII)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3351. Nyomdaipari vállalat, Ungvár