



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6248/87

(51) Int.Cl.5

C 07 D 403/06

(22) Indleveringsdag: 27 nov 1987

(41) Alm. tilgængelig: 29 maj 1988

(45) Patentets meddelelse.bkg. den: 09 jan 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 nov 1986 GB 8628473 12 nov 1987 GB 8726537

(73) Patenthaver: *Glaxo Group Limited; Clarges House; 6/12 Clarges Street; W1Y 8DH London, GB

(72) Opfinder: Ian Harold *Coates; GB, John *Bradshaw; GB, James Angus *Bell; GB, David Cedric *Humber; GB, George Blanch *Ewan; GB, William Leonard *Mitchell; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) 4-Imidazolylmethylnetrahydrocarbazoloner, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne

(56) Fremdragne publikationer

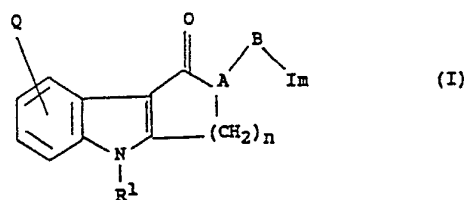
EP offl.g.skrift nr. 0191562

GB offl.g.skrift nr. 2153821

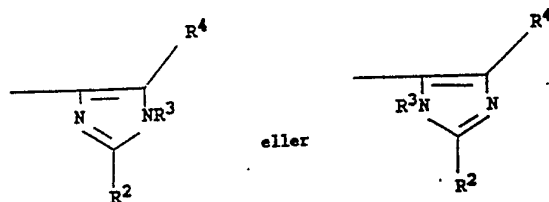
(57) Sammen drag:

6248-87

Forbindelser med den almene formel (I)



hvor Im betegner en imidazolylgruppe med formlen



R¹ betegner hydrogen eller en gruppe valgt blandt C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-alkenyl, C₃₋₁₀-alkynyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, phenyl, phenyl-C₁₋₃-alkyl, -CO₂R⁵, -COR⁵, -CONR⁵R⁶ og -SO₂R⁵;

fortsættes

R^5 og R^6 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, phenyl eller phenyl- C_{1-4} -alkyl, hvor phenylgruppen eventuelt er substitueret én eller flere gange med C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, hydroxy eller halogen, med det forbehold, at R^5 ikke betegner hydrogen, når R^1 betegner en gruppe $-CO_2R^5$ eller $-SO_2R^5$;

en af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-6} -alkenyl, phenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og hver af

de to andre grupper, som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;

Q betegner hydrogen, halogen, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, phenyl- C_{1-3} -alkoxy eller C_{1-6} -alkyl eller en gruppe $-NR^7R^8$ eller $-CONR^7R^8$;

R^7 og R^8 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{3-4} -alkenyl eller sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danner en mættet 5-7-leddet ring;

n betegner 1, 2 eller 3; og

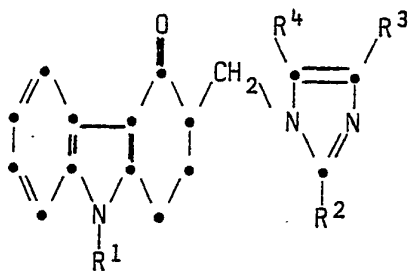
A-B betegner en gruppe $CH-CH_2$ eller $C-CH$;

og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf er kraftige og selektive antagonist for virkningen af 5-HT på 5-HT₃-receptorer og er fx nyttige ved behandling af psykotiske forstyrrelser, angst, kvalme og opkastning.

Den foreliggende opfindelse angår 4-imidazolylmethyldetrahydrocarbazoloner, fremgangsmåder til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne. Opfindelsen angår især forbindelser, som virker på 5-hydroxytryptamin (5-HT)-receptorer af den type, der er lokaliseret på primære afferente nervers terminaler.

Forbindelser med antagonistisk virkning på "neuronale" 5-HT-receptorer af den type, der er lokaliseret på primære afferente nerver, er beskrevet før.

- 10 Der er således fx i publiceret GB patentbeskrivelse nr. 2153821A og i publiceret EP patentbeskrivelse nr. 191562 beskrevet tetrahydrocarbazoloner med den almene formel

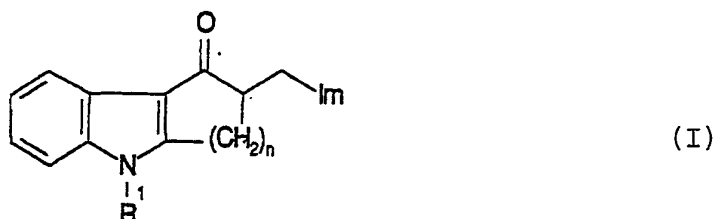


- hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller C_{1-10} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -alkenyl, C_{3-10} -alkynyl, phenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 betegner et hydrogenatom eller C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{2-6} -alkenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og hver af de andre to grupper, som kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe.

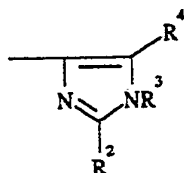
- De herfra kendte forbindelser afskiller sig fra forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse ved, at i de kendte forbindelser er imidazol-delen bundet til resten af molekylet via et nitrogenatom, hvorimod imidazol-delen i forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er bundet via et carbonatom.

Det har overraskende vist sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen udviser en væsentlig højere aktivitet end de kendte forbindelser.

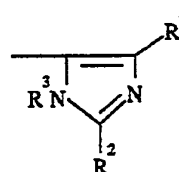
Således angår ét aspekt af den foreliggende opfindelse 4-imidazolylmethylnitratet med den almene formel (I):



hvor Im betegner en imidazolylgruppe med formelen



eller



- 10 R^1 betegner et hydrogenatom eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl;

hver af grupperne R^2 , R^3 og R^4 , som kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe;

n betegner 1, 2 eller 3;

- 15 og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

Hensigtsmæssige fysiologisk acceptable salte af forbindelserne med den almene formel (I) omfatter syreadditionssalte dannet med organiske eller uorganiske syrer, for eksempel

hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, alkyl- eller aryl-sulfonater (fx methansulfonater eller p-toluensulfonater), phosphater, acetater, citrater, succinater, tartrater, fumarater og maleater. Solvaterne kan fx være hydrater.

- 5 Det er klart, at det carbonatom i den tricycliske kerne, hvortil $-\text{CH}_2-\text{Im}$ er bundet, er asymmetrisk og kan foreligge i R- eller S-konfiguration. Derudover kan optiske og geometriske isomericentre, afhængigt af arten af substituenterne R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , optræde andetsteds i molekylet. Alle optiske
- 10 isomerer af forbindelser med den almene formel (I) og blandinger deraf, herunder de racemiske blandinger deraf, og alle de geometriske isomerer af forbindelser med formlen (I) er omfattet af opfindelsen.

- I den almene formel (I) kan alkylgrupperne R^1 , R^2 , R^3 og R^4
- 15 være ligekædede eller forgrenede alkylgrupper, fx methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, butyl, but-2-yl eller 2-methylprop-2-yl. En alkynylgruppe kan fx være en prop-2-ynyl- eller oct-2-ynylgruppe.

- En phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe kan fx være en benzyl-, phenethyl-
- 20 eller 3-phenylpropylgruppe.

En foretrukken klasse af forbindelser med formlen (I) er den, hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en C_{1-3} -alkyl- (fx methyl-), C_{3-4} -alkynyl- (fx prop-2-ynyl-) eller phenyl- C_{1-2} -alkyl- (fx benzyl-).

- 25 En yderligere foretrukken klasse af forbindelser med formlen (I) er den, hvor R^2 betegner et hydrogenatom eller C_{1-3} -alkyl (fx methyl), fortrinsvis et hydrogenatom.

- En yderligere foretrukken klasse af forbindelser med formlen (I) er den, hvor R^3 betegner et hydrogenatom eller C_{1-3} -alkyl
- 30 (fx methyl), fortrinsvis et hydrogenatom.

En yderligere foretrukken klasse af forbindelser med formelen (I) er den, hvor R^4 betegner et hydrogenatom eller C_{1-3} -alkyl (fx methyl). R^4 betegner navnlig en methylgruppe.

En yderligere foretrukken klasse af forbindelser med formelen
5 (I) er den, hvor n betegner 2 eller 3, især 2.

En foretrukken gruppe af forbindelser med formelen (I) er den, hvor R^1 betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, C_{3-4} -alkynyl eller phenyl- C_{1-2} -alkyl; R^2 og R^3 hver betegner et hydrogenatom; R^4 betegner et hydrogenatom eller en C_{1-3} -alkylgruppe; og n be-
10 tegner 2 eller 3.

En særlig foretrukken gruppe af forbindelser med formelen (I) er den, hvor R^1 betegner hydrogen eller methyl, prop-2-ynyl eller benzyl; R^2 og R^3 hver betegner hydrogen; R^4 betegner methyl; og n betegner 2 eller 3.

15 Inden for de ovenfor nævnte og særlig foretrukne grupper af forbindelser er en særlig vigtig gruppe af forbindelser den, hvor n betegner 2.

Eksempler på forbindelser ifølge opfindelsen er:

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

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

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

25 og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

Særligt foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er

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

(+)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on; og
30

(-)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on;
samt fysiologisk acceptable salte og solvater deraf (fx hydrater).

- 5 Foretrukne former af denne forbindelse er hydrochloridet og maleatet. En særlig foretrukken form er hydrochloridmonohydratet.

Forbindelser ifølge opfindelsen er kraftige og selektive antagonistiske over for 5-HT-inducerede responser i præparater af isoleret vagusnerve fra rotter og virker således som kraftige og selektive antagonistiske for "neuronale" 5-HT-receptorer af den type, der er lokaliseret på primære afferente nerver. Receptorer af denne type betegnes herefter 5-HT₃-receptorer. Sådanne receptorer er også til stede i centralnervesystemet. 5-HT forekommer i udstrakt grad i neuronbanerne i centralnervesystemet, og forstyrrelse af disse 5-HT-holdige baner vides at forandre adfærdssyndromer såsom humør, psykomotorisk aktivitet, appetit og hukommelse.

Forbindelser med formlen (I), som antagonistiserer virkningen af 5-HT på 5-HT₃-receptorer, er nyttige til behandling af sådanne tilstande som psykotiske forstyrrelser (fx schizofreni og mani); angst; og kvalme og opkastning, især i forbindelse med kemoterapi og radioterapi for cancer. Forbindelser med formlen (I) er også nyttige til behandling af gastrisk stase; symptomer på gastrointestinal dysfunktion som dem, der opstår ved dyspepsi, peptisk ulcer, reflux oesophagitis, flatulens og irritabelt tarm-syndrom; migræne; og smerter. Forbindelser med formlen (I) kan også anvendes til behandling af afhængighed af medicin og misbrugsstoffer, depression og dementia og andre cognitive forstyrrelser.

I modsætning til de eksisterende behandlinger med lægemidler ved visse af de ovenfor nævnte tilstande, ville man ikke forvente, at forbindelserne ifølge opfindelsen, på grund af deres høje selektivitet for 5-HT₃-receptorer, har uønskede

bivirkninger. Således kan fx neuroleptiske lægemidler have extrapyramidale virkninger såsom tardiv dyskinesia, og benzodiazepiner kan give afhængighed.

5 Således angår opfindelsen også et farmaceutisk præparat, som omfatter mindst én forbindelse valgt blandt 4-imidazolylmethyltetrahydrocarbazoner med den almene formel (I), fysiologisk acceptable salte og solvater deraf (fx hydrater), til anvendelse i human- eller veterinærmedicinen og formuleret til administration ad en hvilken som helst bekvem vej.

10 Sådanne præparater kan formuleres på konventionel måde under anvendelse af én eller flere fysiologisk acceptable bærere og/eller excipienser.

15 Således kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres til oral, buccal, parenteral, rectal eller transdermal administration eller i en form, der er hensigtsmæssig til administration ved inhalation eller insufflation (enten gennem munden eller gennem næsen).

Til oral administration kan de farmaceutiske præparater have form af fx tabletter eller kapsler fremstillet på konventionel måde med farmaceutisk acceptable excipienser såsom
20 bindemidler (fx forgelatineret majsstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroxypropylmethylcellulose); fyldstoffer (fx lactose, mikrokrySTALLinsk cellulose eller calciumhydrogenphosphat); smøremidler (fx magnesiumstearat, talkum eller
25 siliciumdioxid); desintegranter (fx kartoffelstivelse eller natrium-stivelseglycollat); eller befugtningsmidler (fx natriumlaurylsulfat). Tabletterne kan overtrækkes ved kendte metoder. Flydende præparater til oral administration kan have form af fx opløsninger, sirupper eller suspensioner, eller de
30 kan præsenteres som et tørt produkt til konstitution med vand eller et andet hensigtsmæssigt bærestof før brug. Sådanne flydende præparater kan fremstilles på konventionel måde med farmaceutisk acceptable additiver såsom suspenderingsmidler (fx sorbitolsirup, cellulosederivater eller hydrogenerede

spiselige fedtstoffer); emulgatorer (fx lecithin eller aca-
ciagummi); ikke-vandige bærestoffer (fx mandelolie, olie-
agtige estere, ethylalkohol eller fraktionerede vegetabiliske
olier); og konserveringsmidler (fx methyl- eller propyl-p-
5 hydroxybenzoater eller sorbinsyre). Præparaterne kan også
indeholde buffersalte, smagsstoffer, farvestoffer og sødemid-
ler efter ønske.

Præparater til oral administration kan hensigtsmæssigt for-
muleres således, at der fås kontrolleret frigørelse af den
10 aktive forbindelse.

Til buccal administration kan præparaterne have form af
tabletter eller pastiller formuleret på konventionel måde.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til paren-
teral administration ved injektion, fx ved bolusinjektion
15 eller kontinuerlig infusion. Formuleringerne til injektion
kan præsenteres i enhedsdosisform, fx i ampuller eller i
multi-dosisbeholdere, med et tilsat konserveringsmiddel.
Præparaterne kan være i form af suspensioner, opløsninger
eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærestoffer og
20 kan indeholde formuleringsmidler såsom suspenderingsmidler,
stabilisatorer og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan
den aktive bestanddel være i pulverform til konstitution med
et hensigtsmæssigt bærestof, fx sterilt pyrogen-frit vand,
før brug.

25 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også formuleres til
rectale præparater såsom suppositorier eller retentionslave-
menter, fx indeholdende konventionelle suppositoriebaser
såsom kakaosmør eller andre glycerider.

Foruden til de ovenfor beskrevne formuleringer kan forbindel-
30 serne ifølge opfindelsen formuleres som depotpræparater.
Sådanne længe virkende formuleringer kan administreres ved
implantation (for eksempel subcutant, transcutant eller
intramuskulært) eller ved intramuskulær injektion. Således

kan fx forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres med hensigtsmæssige polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsion i en acceptabel olie) eller ionbytterharpikser eller som tungt opløselige derivater, fx som

5 et tungt opløseligt salt.

Til administration ved inhalation leveres forbindelserne ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt i form af et aerosol-spraypræparat fra beholdere under tryk eller en forstøver under anvendelse af et egnet drivmiddel, fx dichlordifluor-

10 methan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbon-dioxid eller en anden hensigtsmæssig gas. I tilfælde af en aerosol under tryk kan dosisenheden bestemmes ved at forsyne den med en ventil, der afgiver en afmålt mængde. Kapsler og patroner af fx gelatine til anvendelse i en inhalator eller

15 insufflator kan formuleres til at indeholde en pulverblanding af en forbindelse ifølge opfindelsen og en hensigtsmæssig pulverbasis såsom lactose eller stivelse.

Til intranasal administration kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres som opløsninger til administration via

20 en hensigtsmæssig doserings- eller enhedsdosisanordning eller alternativt som en pulverblanding med en hensigtsmæssig bærer til administration under anvendelse af en hensigtsmæssig dispenseranordning.

Forbindelserne med formlen (I) kan også administreres i

25 kombination med andre terapeutiske midler. Ved fx behandlingen af gastrisk stasis, symptomer på gastrointestinal dysfunktion og kvalme og opkastning kan forbindelserne med formlen (I) således administreres i kombination med anti-sekretoriske midler såsom histamin- H_2 -receptor-antagonister

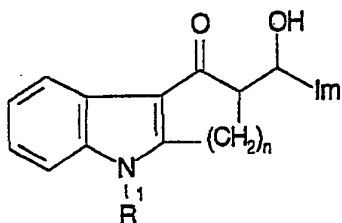
30 (fx ranitidin, sufotidin eller loxtidin) eller H^+K^+ ATPase-inhibitorer (fx omeprazol).

En foreslået dosis af forbindelserne ifølge opfindelsen til administration til mennesker (med en legemsvægt på ca. 70 kg) er fra 0,001 til 100 mg, for eksempel fra 0,01 til 50 mg,

fortrinsvis fra 0,1 til 20 mg, af den aktive bestanddel pr. enhedsdosis, som kunne administreres fx fra 1 til 4 gange daglig. Dosen vil afhænge af administrationsvejen og af den tilstand, der behandles. Det vil forstås, at det kan være
 5 nødvendigt at foretage rutinemæssige ændringer af dosen, afhængigt af patientens alder og vægt og af alvoren af den tilstand, der skal behandles.

I et yderligere aspekt af opfindelsen kan forbindelser med den almene formel (I) og fysiologisk acceptable salte eller
 10 solvater deraf fremstilles ved de generelle metoder, der er skitseret nedenfor. I den følgende beskrivelse har grupperne R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n og Im de for forbindelser med den almene formel (I) angivne betydning, medmindre andet er angivet.

Forbindelserne med den almene formel (I), hvor R^1 er for-
 15 skellig fra C_{3-10} -alkynyl, kan fremstilles ved en fremgangs-
 måde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (II)



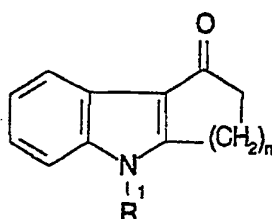
(II)

eller et beskyttet derivat deraf dehydratiseres, og de herved
 20 opnåede produkter hydrogeneres, hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper, om nødvendigt, fjernes.

Dehydratiseringsprocessen kan udføres under anvendelse af konventionelle metoder, fx under anvendelse af en organisk syre eller en mineralsyre (fx p-toluensulfonsyre, methansul-
 25 fonsyre, trifluoreddikesyre eller saltsyre) i et hensigts-

mæssigt opløsningsmiddel såsom en ether (fx tetrahydrofuran), en alkohol (fx methanol) eller iseddikesyre ved en temperatur i området fra 0°C til 100°C.

- Forbindelserne med den almene formel (I) ifølge opfindelsen fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (III)



(III)

eller et beskyttet derivat deraf omsættes med en forbindelse med formlen (IV)

10

OHC -Im

(IV)

- eller et beskyttet derivat deraf i nærværelse af en base såsom et alkalimetalamid (fx lithiumdiisopropylamid) i et inert opløsningsmiddel såsom en ether (fx tetrahydrofuran). Derefter udføres dehydratiseringen in situ under anvendelse af de relevante betingelser beskrevet ovenfor, om nødvendigt efterfulgt af afbeskyttelse. Forbindelser med formlen (II) kan isoleres som mellemprodukter.

Hydrogenering kan også anvendes til at omdanne en alkynylsubstituent til en alkylsubstituent.

- 20 Hydrogenering kan udføres under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder, for eksempel under anvendelse af hydrogen i nærværelse af en ædelmetalkatalysator (fx palladium, Raney-nikkel, platin eller rhodium). Katalysatoren kan være båret

på for eksempel kul eller aluminiumoxid, eller alternativt kan der anvendes en homogen katalysator såsom tris(tri-phenylphosphin)rhodiumchlorid. Hydrogeneringen kan generelt udføres i et opløsningsmiddel såsom en alkohol (fx methanol eller ethanol), en ether (fx dioxan), et halogeneret carbonhydrid (fx dichlormethan) eller en ester (fx ethylacetat) eller blandinger deraf, og ved en temperatur i området fra -20 til +100°C, fortrinsvis fra 0 til 50°C.

Forbindelserne med formlen (I), hvor R^1 betegner C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, eller en forbindelse, hvor mindst én af R^2 og R^3 betegner C_{1-6} -alkyl, kan fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (I), hvor én eller flere af R^1 , R^2 og R^3 betegner hydrogen, alkyleres.

Udtrykket "alkylering" omfatter således også indføringen af andre grupper såsom phenalkyl.

De ovenstående alkyleringsreaktioner kan udføres under anvendelse af det relevante alkyleringsmiddel valgt blandt forbindelser med formlen R^9Z , hvor R^9 betegner C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og Z betegner et fraspalteligt atom eller en fraspaltelig gruppe såsom halogen (fx chlor, brom eller iod), acyloxy (fx trifluoracetyloxy eller acetoxy) eller sulfonyloxy (fx trifluormethansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy eller methansulfonyloxy); eller et sulfat med formlen $(R^9)_2SO_4$.

Alkyleringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et substitueret amid (fx dimethylformamid), en ether (fx tetrahydrofuran) eller et aromatisk carbonhydrid (fx toluen), fortrinsvis i nærværelse af en base. Hensigtsmæssige baser omfatter for eksempel alkalimetallhydrider (fx natriumhydrid), alkalimetalamider (fx natriumamid eller lithiumdiisopropylamid), alkalimetallcarbonater (fx natriumcarbonat) eller et alkalimetallalkoxid (fx natrium- eller kaliummethoxid, -ethoxid eller -t-butoxid).

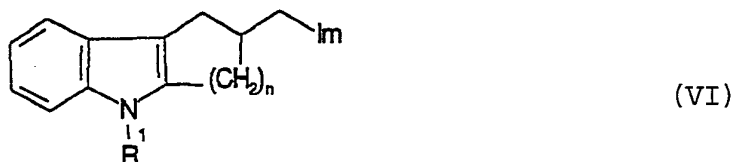
Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur i området fra -80 til +100°C, fortrinsvis fra -80 til +50°C.

Forbindelserne med den almene formel (I) kan fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse
 5 med formlen (III) eller et beskyttet derivat deraf omsættes med en forbindelse med formlen (V)



hvor L betegner et fraspalteligt atom eller en fraspaltelig gruppe såsom et halogenatom eller en acyloxy- eller sulfony-
 10 loxygruppe som tidligere defineret for Z, eller et beskyttet derivat deraf i nærværelse af en base, hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes. Hensigtsmæssige baser omfatter alkalimetallhydrider (fx natrium- eller kaliumhydrid), alkalimetallalkoxider (fx kalium-t-
 15 butoxid) eller alkalimetalamider (fx lithiumdiisopropylamid). Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres i et inert opløsningsmiddel såsom en ether (fx tetrahydrofuran), et substitueret amid (fx dimethylformamid) eller et aromatisk carbonhydrid (fx toluen) og ved en temperatur i området fra -80 til +50°C.

20 Forbindelserne med den almene formel (I) fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (VI)



eller et salt eller beskyttet derivat deraf oxideres, hvor-
 25 efter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes.

Oxidationsprocessen kan udføres under anvendelse af konventionelle metoder, og reagenserne og reaktionsbetingelserne bør vælges således, at de ikke forårsager oxidation af indol-

5 oxidationsprocessen fortrinsvis under anvendelse af et mildt oxidationsmiddel.

Når der oxideres en forbindelse med formlen (VI), omfatter hensigtsmæssige oxidationsmidler quinoner i nærværelse af vand (fx 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon eller

10 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzoquinon), selendioxid, cerium(IV)-oxidationsreagenser (fx cerium(IV)-ammoniumnitrat) og chrom-(VI)-oxidationsmidler (fx en opløsning af chromsyre i acetone, for eksempel Jones-reagens, eller chromtrioxid i pyridin).

15 Hensigtsmæssige opløsningsmidler kan vælges blandt ketoner (fx acetone eller butanon), ethere (fx tetrahydrofuran eller dioxan); amider (fx dimethylformamid), alkoholer (fx methanol), carbonhydrider (fx benzen eller toluen), halogenerede carbonhydrider (fx dichlormethan) og vand eller blandinger

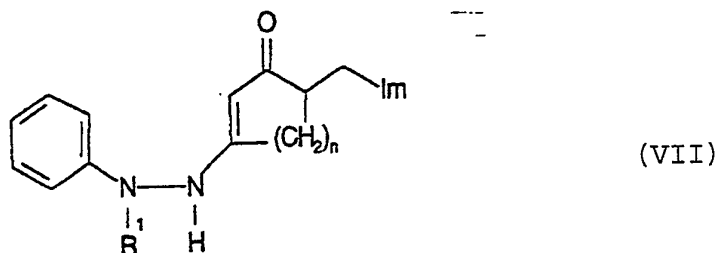
20 deraf.

Fremgangsmåden udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur på fra -70 til +50°C. Det vil forstås, at valget af oxidationsmiddel vil påvirke den foretrukne reaktionstemperatur.

Forbindelser med formlerne (II) og (VI) er hidtil ukendte

25 forbindelser.

Forbindelserne med den almene formel (I) kan fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (VII)



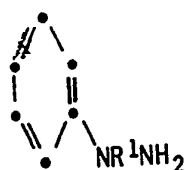
eller et salt eller beskyttet derivat deraf cycliseres, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes.

Det vil forstås, at forbindelserne med formlen (VII) kan
5 eksistere i den tilsvarende tautomere enolhydrazonform.

Cycliseringen kan udføres i vandige eller ikke-vandige medier i nærværelse af en syrekatalysator. Når der anvendes et vandigt medium, kan dette være vand eller et vandigt organisk opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol, ethanol eller isopropanol) eller en vandig ether (fx dioxan eller tetrahydrofuran) samt blandinger af sådanne opløsningsmidler, og syrekatalysatoren kan fx være en uorganisk syre såsom koncentreret saltsyre eller svovlsyre. (I visse tilfælde kan syrekatalysatoren også virke som reaktionsopløsningsmidlet).
10 I et vandfrit reaktionsmedium, som kan omfatte én eller flere alkoholer eller ethere (fx som beskrevet ovenfor), carboxylsyrer (fx eddikesyre) eller estere (fx ethylacetat), vil syrekatalysatoren generelt være en Lewis-syre såsom bortrifluorid, zinkchlorid eller magnesiumchlorid. Cycliseringsreaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved temperaturer på
15 20 fra 20 til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 125°C.

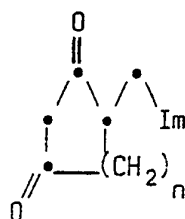
Alternativt kan processen udføres i nærværelse af polyphosphatester i et reaktionsmedium, som kan omfatte ét eller flere organiske opløsningsmidler, fortrinsvis halogenerede carbonhydrider såsom chloroform, dichlormethan, dichlorethan, dichlordifluormethan eller blandinger deraf. Polyphosphatester er en blanding af estere, som fremstilles ud fra phosphorpentoxid, diethylether og chloroform ifølge den i "Reagents for Organic Synthesis" (Fieser og Fieser, John
25 30 Wiley and Sons 1967) beskrevne metode.

Forbindelserne med formlen (I) kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (VIII)



(VIII)

eller et salt deraf omsættes med en forbindelse med formlen (IX)



(IX)

5 eller et beskyttet derivat deraf under anvendelse af de relevante betingelser som beskrevet ovenfor, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes. Forbindelser med formlen (VII) kan isoleres som mellemprodukter.

Et beskyttet derivat med formlen (IX) kan for eksempel have
 10 den ene af eller begge carbonylgrupperne beskyttet (fx som en enolether). Det vil forstås, at det, når der anvendes en forbindelse med formlen (IX), hvor carbonylgruppen i 3-stillingen er beskyttet, kan være nødvendigt at fjerne beskyttelsesgruppen for at få reaktionen med forbindelsen med formlen
 15 (VIII) til at ske. Afbeskyttelse kan udføres ved konventionelle metoder som beskrevet i det følgende. Omønsket kan afbeskyttelse udføres in situ.

Det er klart, at det ved de ovenfor nævnte omdannelser kan være nødvendigt eller ønskeligt at beskytte eventuelle sensi-

- tive grupper i molekylet i den pågældende forbindelse for at undgå uønskede sidereaktioner. Fx kan det være nødvendigt at beskytte ketogruppen for eksempel som en ketal eller en thioketal eller som en enolether. Det kan også være nødvendigt at beskytte carbazolonen og/eller imidazolnitrogenatomerne, for eksempel med arylmethyl (fx benzyl eller trityl), alkyl (fx t-butyl), alkoxymethyl (fx methoxymethyl), acyl (fx benzyloxycarbonyl) eller sulfonyl (fx N,N-dimethylaminosulfonyl eller p-toluensulfonyl).
- 10 Forbindelserne med den almene formel (I), hvori R^1 er C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, eller en forbindelse i hvilken mindst én af grupperne R^2 og R^3 er C_{1-6} -alkyl, kan således fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen (I), hvori én
- 15 eller flere af R^1 , R^2 og R^3 er hydrogen eller et derivat deraf, alkyleres, at eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes og, når forbindelsen med formlen (I) er vundet som en blanding af enantiomerer, at blandingen eventuelt opspaltes, hvorved der fås den ønskede enantiomer;
- 20 og/eller, hvis forbindelsen med formlen (I) er i form af en fri base, den frie base eventuelt omdannes til et salt. Afbeskyttelse kan udføres under anvendelse af konventionelle teknikker såsom de i "Protective Groups in Organic Synthesis" af Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981) beskrevne
- 25 teknikker.
- For eksempel kan en ketalgruppe såsom en alkylenketalgruppe fjernes ved behandling med en mineralsyre såsom saltsyre. En thioketalgruppe kan fraspaltes ved behandling med et kviksølvssalt (fx mercurichlorid) i et hensigtsmæssigt opløsnings-
- 30 middel såsom ethanol. En enolether kan hydrolyseres i nærværelse af en vandig syre (fx fortyndet svovlsyre eller saltsyre). En arylmethyl-N-beskyttelsesgruppe kan fraspaltes ved hydrogenolyse i nærværelse af en katalysator (fx palladium på kul), og en tritylgruppe kan også fraspaltes ved
- 35 syrehydrolyse (fx under anvendelse af fortyndet saltsyre

eller eddikesyre). En alkoxyalkylgruppe kan fjernes under anvendelse af en Lewis-syre såsom borttribromid. En acylgruppe kan fjernes ved hydrolyse under sure eller basiske betingelser (fx under anvendelse af hydrogenbromid eller natriumhydroxid). En sulfonylgruppe kan fjernes ved alkalisk hydrolyse. En arylmethyl-OH-beskyttelsesgruppe kan fraspaltes under sure betingelser (fx med fortyndet eddikesyre, brombrintesyre eller borttribromid) eller ved hydrogenolyse i nærværelse af en katalysator (fx palladium på kul).

- 10 Forbindelser med formlen (II) kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (III) eller et beskyttet derivat deraf kondenseres med en forbindelse med formlen (IV) eller et beskyttet derivat deraf i nærværelse af en base såsom et alkalimetalamid (fx lithiumdiisopropylamid) i et inert opløsningsmiddel såsom en ether (fx tetrahydrofuran).

Forbindelser med formlen (III) kan fx fremstilles ved den af Oikawa og Yonemitsu i J. Org. Chem., 1977, 42, 1213, beskrevne metode eller ved dermed analoge metoder.

- Forbindelser med formlen (IV) kan fx fremstilles ved, at den tilsvarende hydroxymethylimidazol med formlen (XI)



eller et beskyttet derivat deraf oxideres med et oxidationsmiddel såsom mangandioxid.

- Forbindelser med formlen (V), hvor L betegner et halogenatom, kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (XI) eller et beskyttet derivat deraf omsættes med et halogeneringsmiddel såsom thionylchlorid eller et phosphortrihalogenid (fx phosphortrichlorid). Forbindelser med formlen (V), hvor L betegner en acyloxygruppe eller en sulfonyloxygruppe, kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (XI) omsættes med et passende acylerings- eller sulfonyleringsmiddel såsom et anhydrid eller et sulfonylhalogenid (fx methansulfonyl-

chlorid), eventuelt i nærværelse af en base (fx triethylamin eller pyridin).

Forbindelser med formlen (VI) kan fx fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (I) omsættes med et passende reduktionsmiddel. Således kan en forbindelse med formlen (VI),
5 hvor A betegner et hydrogenatom, fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (I) omsættes med et hydridreduktionsmiddel såsom diisobutylaluminiumhydrid eller natriumborhydrid. Når der anvendes diisobutylaluminiumhydrid, kan det
10 være nødvendigt efter reaktionen at foretage et yderligere hydrogeneringstrin.

Hydrogenering kan udføres under anvendelse af konventionelle metoder, for eksempel som beskrevet i forbindelse med fremgangsmåde (B). En forbindelse med formlen (VI), hvor A be-
15 tegner en hydroxygruppe, kan fx fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (I) omsættes med et alkalimetallhydrid (fx lithiumhydrid).

Forbindelser med formlen (VII) kan fx fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (VIII) eller et salt deraf omsættes
20 med en forbindelse med formlen (IX) eller et beskyttet derivat deraf i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel såsom en alkohol og ved en temperatur på fx fra 20 til 100°C.

Forbindelser med formlen (IX) kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen (V) eller et beskyttet derivat deraf
25 omsættes med den relevante 1,3-diketon eller et beskyttet derivat deraf under de i forbindelse med fremgangsmåde (C) ovenfor beskrevne betingelser.

Forbindelser med formlerne (VIII) og (XI) er enten kendte eller kan fremstilles ud fra kendte forbindelser ved kon-
30 ventionelle metoder.

Når det ønskes at isolere en forbindelse ifølge opfindelsen som et salt, for eksempel et fysiologisk acceptabelt salt,

kan dette opnås ved at omsætte forbindelsen med formlen (I) i form af den frie base med en passende syre, fortrinsvis med en ækvivalent mængde, i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel såsom en alkohol (fx ethanol eller methanol), en vandig alkohol (fx vandigt ethanol), en ester (fx ethylacetat) eller en ether (fx tetrahydrofuran).

Fysiologisk acceptable salte kan også fremstilles ud fra andre salte, herunder andre fysiologisk acceptable salte, af forbindelsen med formlen (I) under anvendelse af konventionelle metoder.

Individuelle enantiomerer af forbindelserne ifølge opfindelsen kan fås ved genopløsning af en blanding af enantiomerer (fx en racemisk blanding) under anvendelse af konventionelle midler såsom en optisk aktiv resolveringssyre; jfr. for eksempel "Stereochemistry of Carbon Compounds" af E.L. Eliel (McGraw Hill 1962) og "Tables of Resolving Agents" af S.H. Wilen.

Eksempler på optisk aktive resolveringssyrer, der kan anvendes til dannelse af salte med de racemiske forbindelser, omfatter (R)- og (S)-formerne af organiske carboxylsyrer og sulfonsyrer såsom vinsyre, di-p-toluoylvinsyre, camphersulfonsyre og mælkesyre. Den resulterende blanding af isomersalte kan fx ved fraktioneret krystallisation adskilles i diastereoisomererne, og den ønskede optisk aktive isomer kan, om ønsket, omdannes til den frie base.

De ovenfor angivne metoder til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som sidste hovedtrin i den præparative sekvens. Samme generelle metoder kan anvendes til indføring af de ønskede grupper på et mellemstadium ved den trinvis dannelse af den ønskede forbindelse, og det vil forstås, at disse generelle metoder kan kombineres på forskellige måder i sådanne multitrinsprocesser. Rækkefølgen af reaktionerne i multitrinsprocesser bør naturligvis vælges

således, at de anvendte reaktionsbetingelser ikke påvirker grupper i molekylet, som ønskes i slutproduktet.

Opfindelsen illustreres nærmere ved følgende eksempler.

Tyndtlagschromatografi (TLC) blev udført på silicagel, og
5 flash-søjlechromatografi (FCC) og short-path søjlechromatografi (SPCC) blev udført på silicagel (henholdsvis Merck 9385 og Merck 7747). Opløsningsmiddelsystem A, der anvendes til chromatografi betegner dichlormethan:ethanol:0,88 ammoniakopløsning. ^1H -NMR-Spektre blev opnået ved 250 MHz (integration,
10 multiplicitet); multiplicitetsforklaring: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, br = bred. Organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat eller natriumsulfat. Følgende forkortelser anvendes: THF -tetrahydrofuran; DMF - dimethylformamid; IMS - industriel denatureret alkohol.

15 MELLEMPRODUKT 1

5-Methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-methanol

En opløsning af triphenylchlormethan (13,1 g) i tørt DMF (80 ml) blev dråbevis over 30 minutter sat til en omrørt opløsning af 4-methyl-5-imidazolmethanol-hydrochlorid (7,0 g) og
20 triethylamin (9,52 g) i tørt DMF (75 ml) ved stuetemperatur under nitrogen, og omrøring fortsattes i 2,5 timer. Suspensionen blev holdt sammen med is (600 ml), omrørt i 30 minutter og filtreret. Det resulterende faste stof (12,0 g) blev tritureret to gange med acetone (2 x 250 ml) til opnåelse af
25 titelforbindelsen (8,4 g), TLC (System A 94,5:5:0,5) Rf 0,19.

MELLEMPRODUKT 2

5-Methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carboxaldehyd

En blanding af 5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-methanol (4,0 g), mangandioxid (aktiveret) (40 g) og dioxan
30 (225 ml) blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Suspensionen blev filtreret, og det faste stof blev vasket med

varmt chloroform (1 liter). De samlede filtrater blev ind-
dampet i vakuum, og man fik et fast stof (4,0 g), som blev
oprenset ved FCC under eluering med chloroform til opnåelse
af et fast stof, som blev tritureret med hexan (ca. 50 ml)
5 til opnåelse af titelforbindelsen (2,99 g), smeltepunkt 184-
188°C (sønderdeling).

MELLEMPRODUKT 3

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

10 n-Butyllithium (1,57M; 1,08 ml) blev ved -78°C under nitrogen
under omrøring sat til en opløsning af diisopropylamin (0,24
ml) i tørt THF (7 ml) og omrørt ved 0°C i 30 minutter. Op-
løsningen blev afkølet til -78°C og via en kanyle sat til
1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on (282 mg) ved -
15 78°C under nitrogen under omrøring. Efter 1 time ved -78°C
efterfulgt af 1 time ved 0°C blev blandingen afkølet til -
78°C og behandlet med Mellemprodukt 2 (500 mg) i THF (6 ml).
Efter 4 timer ved -78°C fik blandingen lov at opvarme til
23°C og omrørt i 14 timer. Det resulterende faste stof (reak-
20 tionsblandingen var inddampet) blev afkølet til -78°C, be-
handlet med THF (10 ml) efterfulgt af eddikesyre (1 ml),
opvarmet til 0°C og hældt i vandigt mættet natriumhydrogen-
carbonat (50 ml). Blandingen blev ekstraheret med dichlor-
methan (2 x 60 ml), og de samlede, tørrede organiske eks-
25 trakter blev inddampet. Remanensen blev oprenset ved SPCC
under eluering med System A (967:30:3) til opnåelse af titel-
forbindelsen (280 mg), smeltepunkt 141-147°C.

MELLEMPRODUKT 4

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

En opløsning af triphenylchlormethan (4,2 g) i tørt DMF (40
ml) blev dråbevis sat til en opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-

3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on
(3,5 g) og triethylamin (1,75 ml) i tørt DMF (35 ml) under
nitrogen. Efter omrøring i 4 timer blev blandingen hældt i
vand (300 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 100 ml).

- 5 De samlede ekstrakter blev vasket med vand (200 ml), tørret
og indampet til opnåelse af en olie (ca. 9 g), som blev
oprenset ved FCC under eluering med System A (200:10:1) til
opnåelse af titelforbindelsen (4,57 g) som et skum, TLC
(System A 200:10:1) Rf 0,32.

10 MELLEMPRODUKT 5

4-(Chlormethyl)-5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol

- En opløsning af thionylchlorid (1,3 ml) i tørt dichlormethan
(10 ml) blev over 5 minutter sat til en omrørt suspension af
5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-methanol (5,0 g) i
15 en blanding af dichlormethan (100 ml) og tørt DMF (2 ml) ved
0°C. Blandingen blev omrørt ved 0°C i 30 minutter og vasket
successivt med 8% natriumhydrogencarbonat (2 x 50 ml) og vand
(50 ml), tørret og indampet i vakuum ved under 40°C til
opnåelse af en olie (5 g). Denne blev opløst i ether (100
20 ml), og den resulterende opløsning blev filtreret gennem en
pude af silica, som yderligere blev elueret med ether (2 x
100 ml). De samlede filtrater blev indampet ved under 40°C
til opnåelse af et skum, som blev tritureret med koldt hexan
og filtreret til opnåelse af titelforbindelsen (4,2 g) som et
25 fast stof, smeltepunkt 133-135°C.

MELLEMPRODUKT 6

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imida-
zol-4-yl)methyl]-9-(phenylmethyl)-4H-carbazol-4-on

- En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-
30 (triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on
(500 mg) i tørt DMF (3 ml) blev dråbevis sat til en omrørt
suspension af natriumhydrid (73% dispersion i olie; 38 mg) i

tørt DMF (1 ml) under nitrogen. Efter 20 minutter blev benzylbromid (0,14 ml) tilsat, og blandingen blev omrørt i 3 timer. Vand (50 ml) blev tilsat, og suspensionen blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 25 ml). De samlede, tørrede
 5 organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af en olie (ca. 850 mg), som blev oprenset ved FCC (søjle fremstillet i ethylacetat:hexan:triethylamin 79:20:1) under eluering med ethylacetat:hexan (4:1) til opnåelse af titelforbindelsen (265 mg) som et fast stof, smeltepunkt 78-80°C.

10 MELLEMPRODUKT 7

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

Propargylbromid (0,086 ml) blev sat til en suspension af
 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imida-
 15 zol-4-yl]methyl]-4H-carbazol-4-on (500 ml) og kaliumcarbonat (265 mg) i acetone (10 ml), og blandingen blev omrørt under nitrogen i 60 timer. Mere propargylbromid (0,086 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 24 timer og derefter under tilbagesvaling i 6 timer. Vand (50
 20 ml) blev tilsat, og suspensionen blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 25 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af en gummi (650 mg), som blev oprenset ved FCC (søjle fremstillet i ethylacetat:hexan:triethylamin 80:19:1) under eluering med ethylacetat:hexan
 25 (4:1) til opnåelse af titelforbindelsen (95 mg) som et skum, TLC på Et₃N-imprægneret SiO₂ (ethylacetat:hexan 4:1) R_f 0,30.

MELLEMPRODUKT 8

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

30 En suspension af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl) methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (0,5 g) i tørt dichlormethan (150 ml) ved -57°C under nitrogen blev behandlet

med en opløsning af diisobutylaluminiumhydrid (1,0M i cyclohexan; 6 ml), og blandingen blev omrørt i 4 timer under opvarmning til 5°C. Methanol (5 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt i yderligere 1 time og blev derefter filtreret. Det gelatineagtige bundfald blev yderligere vasket med dichlormethan (50 ml), og de samlede filtrater blev indampet i vakuum. Den som remanens vundne olie (ca. 0,55 g) blev oprenset ved FCC under eluering med System A (95:5:0,5) til opnåelse af et fast stof (198 mg). En blanding af dette faste stof (175 mg) i ethanol (15 ml) blev hydrogenet ved stuetemperatur og atmosfæretryk over en omrørt suspension af for-reduceret 10% palladium/kul (50% vandig pasta; 20 mg) i ethanol (10 ml) i 4 timer. Blandingen blev filtreret, indampet i vakuum, og den som remanens vundne gummi blev fordelt mellem 0,2N saltsyre (20 ml) og dichlormethan (20 ml; kasseret). Den sure fase blev gjort basisk (2N natriumhydroxid) og ekstraheret med chloroform (3 x 20 ml). Disse sidstnævnte chloroformfaser blev tørret og indampet i vakuum til opnåelse af en gummi (155 mg), som blev opløst i dichlormethan:methanol (1:1) (15 ml) og behandlet med en opløsning af maleinsyre (65 mg) i methanol (0,3 ml). Koncentration i vakuum til ca. 2 ml og fortynding med tør ether gav titelforbindelsen (176 mg) som et fast stof, smeltepunkt 175-179°C (sønderdeling).

25 MELLEMPRODUKT 9

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

En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[hydroxy-[5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (2,70 g) i iseddikesyre (100 ml) blev behandlet med p-toluensulfonsyre-monohydrat (10,80 g), og den omrørte opløsning blev opvarmet ved tilbagesvaling i 4 timer. Den kolde, mørke væske blev indampet, behandlet med vandigt mættet natriumhydrogencarbonat (250 ml) og ekstraheret med ethylacetat (4 x 250 ml). De samlede, tørrede organiske

ekstrakter blev inddampet og oprenset ved SPCC. Eluering med System A (978:20:2 + 945:50:5) gav den frie base af titelforbindelsen som et lysegulbrunt fast stof (488 mg). En varm opløsning af den frie base (87 mg) i ethanol (ca. 16 ml) blev
 5 behandlet med en varm opløsning af maleinsyre (38 mg) i ethanol (1 ml), og efter afkøling blev bundfaldet opsamlet til opnåelse af titelforbindelsen (81 mg), smeltepunkt 205-209°C.

Analyse for $C_{18}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

10 Beregnet: C 64,9 H 5,2 N 10,3
 Fundet: C 65,1 H 5,2 N 10,2

MELLEMPRODUKT 10

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

15 Lithiumdiisopropylamid-mono(tetrahydrofuran) (1,5M i cyclohexan; 45 ml) blev dråbevis sat til en kold (-70°C) opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on (5,0 g) i tørt THF (500 ml) under nitrogen. Opløsningen blev omrørt ved -70°C i 1 time, hvorefter Mellemprodukt 2 (10 g) blev tilsat, og
 20 blandingen fik lov til at antage stuetemperatur i løbet af 3 timer. Den blev derefter afkølet til -70°C, og eddikesyre (80 ml) efterfulgt af p-toluensulfonsyre (51,4 g) blev tilsat. Den resulterende opløsning blev opvarmet ved tilbagesvaling i 20 timer, og opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum. Remanen-
 25 sen blev behandlet med 8% natriumhydrogencarbonatopløsning (2 liter) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 1 liter). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af en gummi (ca. 20,8 g), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (100:10:1) til opnåelse af titel-
 30 forbindelsen (5,2 g), TLC (System A 100:10:1) R_f 0,35.

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

MELLEMPRODUKT 11

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

En opløsning af lithiumdiisopropylamid (1,5M i cyclohexan;
5 3,2 ml) blev sat til en kold (-70°C) omrørt suspension af 5-methyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohept[b]indol-10(5H)-on (0,96 g) i tørt THF (30 ml) under nitrogen. Den resulterende opløsning blev omrørt ved -70°C i 15 minutter og derefter ved 20°C i 30 minutter, afkølet til -70°C og behandlet med en opløsning af
10 Mellemprodukt 2 (1,6 g) i THF (30 ml). Reaktionsblandingen blev derefter omrørt ved -70°C i 30 minutter, ved 20°C i 1 time, afkølet til -70°C og behandlet med eddikesyre (25 ml). Den resulterende opløsning blev opvarmet på et dampbad i 1 time og koncentreret i vakuum til ca. 10 ml og fordelt mellem
15 mættet kaliumcarbonatopløsning (90 ml) og ethylacetat (3 x 90 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af en gummi (ca. 2 g), som blev opløst i THF (100 ml) og behandlet med p-toluensulfonsyre-monohydrat (8,5 g) ved 100°C i 3 timer. Den resulterende opløsning blev
20 koncentreret i vakuum til ca. 5 ml og fordelt mellem ethylacetat (3 x 90 ml) og mættet kaliumcarbonat (90 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til en gummi (ca. 2 g), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (200:8:1) til opnåelse af a gummi (ca. 0,75 g), som
25 blev fordelt mellem 2N saltsyre (30 ml) og ethylacetat (30 ml). Det resulterende bundfald, hvorfra væsken forsigtigt blev dekanteret, blev fordelt mellem mættet kaliumcarbonat (30 ml) og ethylacetat (3 x 30 ml). De samlede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af et fast stof (ca.
30 260 ml), som blev krystalliseret af absolut ethanol (15 ml) til opnåelse af den frie base af titelforbindelsen (0,15 g). Dette faste stof blev opløst i varmt ethanol (30 ml) og behandlet med en opløsning af maleinsyre (57 mg) i ethanol (2 ml), hvorved titelforbindelsen (90 mg) efter afkøling ud-
35 fældedes, smeltepunkt 175-176°C.

Analyse for $C_{19}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Beregnet: C 65,5 H 5,5 N 10,0

Fundet: C 65,2 H 5,2 N 9,8

MELLEMPRODUKT 12

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

Eluering af FCC-søjlen fra eksempel 5 gav også et halvfast stof (ca. 0,45 g), som blev krystalliseret af absolut ethanol (25 ml) til opnåelse af titelforbindelsen (0,3 g), smelte-
10 punkt 230-232°C.

Analyse for $C_{19}H_{19}N_3O$:

Beregnet: C 74,7 H 6,3 N,13,8

Fundet: C 74,3 H 6,3 N,13,6

MELLEMPRODUKT 13

- 15 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methylen]-4H-carbazol-4-on

En opløsning af diisopropylamin (1,54 ml) i tørt THF (20 ml) ved -78°C blev behandlet dråbevis med n-butyllithium (1,32M i hexan; 8,3 ml). Blandingen fik lov at opvarme til 0°C og blev
20 igen afkølet til -78°C. Den blev derefter over 3 minutter sat til en omrørt suspension af 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on (2,0 g) i tørt THF (80 ml) ved -78°C. The resulterende suspension blev derefter omrørt ved -78°C i 2 timer og blev derefter behandlet med 1-(triphenylmethyl)-1H-
25 imidazol-4-carboxaldehyd (3,72 g). Blandingen blev omrørt i yderligere 2 timer, medens den langsomt fik lov at opvarme til stuetemperatur, og blev derefter afkølet til -78°C, og reaktionen med standset med eddikesyre (2 ml). Den resulterende opløsning fik lov at opvarme til stuetemperatur og
30 blev hældt i 8% vandigt natriumhydrogencarbonat (600 ml).

Blandingen blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 150 ml), og de samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af et skum. En opløsning af dette skum og p-toluensulfonsyre-monohydrat (18 g) i en blanding af eddikesyre (25 ml) og tørt THF (150 ml) blev opvarmet ved tilbagesvaling for 5 timer. Den afkølede blanding blev forsigtigt sat til 8% vandigt natriumhydrogencarbonat (650 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 150 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af et fast stof, som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (100:10:1) til opnåelse af titelforbindelsen (1,42 g), smeltepunkt 225-232°C.

Analyse for $C_{17}H_{15}N_3O$:

Beregnet: C 73,6 H 5,5 N 15,1

15 Fundet: C 73,3 H 5,6 N 14,7

EKSEMPEL 1

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

En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylen]-4H-carbazol-4-on (3,50 g) i DMF (85 ml) og ethanol (50 ml) blev sat til en i forvejen reduceret suspension af 10% palladiumoxid/kul (3,4 g) i ethanol (50 ml) og hydrogeneret ved stuetemperatur og atmosfæretryk, indtil optagelsen ophørte (270 ml). Katalysatoren blev frafiltreret og filtratet indampet. Remanensen blev fra methanol (170 ml) adsorberet på SPCC-siliciumdioxid og hældt på en FCC-søjle. Gradienteluering med System A (fra 967:30:3 til 912:80:8) gav den frie base af titelforbindelsen som et fast stof (2,32 g). En portion af dette faste stof (500 mg) i varmt ethanol (15 ml) blev behandlet med en varm opløsning af maleinsyre (224 mg) i ethanol (2 ml), og efter afkøling blev bundfaldet opsamlet til opnåelse af titelforbindelsen (415 mg), smeltepunkt 130,5-137°C, TLC (System A 200:10:1) 0,30.

Analyse for $C_{18}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,33H_2O$:

Beregnet: C 63,6 H 5,7 N 10,1

Fundet : C 63,2 H 5,5 N 9,7

Vand-assay, fundet: 1,55% vægt/vægt H_2O -0,33 mol.

- 5 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,8-1,98 (1H,m), 2,1-2,25 (1H,m),
2,25 (3H,s), 2,68-2,84 (2H,m), 2,85-3,3 (3H,m), 3,75 (3H,s),
6,0 (2H,s-maleat), 7,18-7,32 (2H,m), 7,57 (1H,brd),
8,03 (1H,brd), 8,88 (1H,s).

EKSEMPEL 2

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

- En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylen]-4H-carbazol-4-on (5,2 g) i ethanol (100 ml) blev hydrogeneret ved stuetemperatur og atmosfæretryk over en
15 omrørt suspension af i forvejen reduceret 10% palladiumoxid/-kul-katalysator (50% vandig pasta; 1,0 g) i ethanol (30 ml) i 4,5 timer. Blandingen blev derefter filtreret og indampet til opnåelse af en olie (ca. 5 g), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (100:10:1) til opnåelse af den
20 frie base af titelforbindelsen (3,96 g) som en olie. En prøve (400 mg) blev opløst i ethanol (4 ml) og behandlet med en opløsning af maleinsyre (170 ml) i ethanol (1,25 ml). Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og remanensen blev tritureret med tør ether (5 x 25 ml) til opnåelse af et fast
25 stof (555 mg). Dette faste stof (ca. 500 mg) blev opløst i varmt methanol (5 ml), og ethylacetat (15 ml) blev tilsat. Opløsningen blev koncentreret til et rumfang på 10 ml og fik lov at afkøle. Efter 1 time blev udfældet fast stof opsamlet til opnåelse af titelforbindelsen (314 mg), smeltepunkt 160-
30 162°C.

Vandanalyse, fundet: 0,36% vægt/vægt-0,06 mol H_2O .

Analyse for $C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,06H_2O$:

Beregnet: C 63,6 H 5,45 N 10,6

Fundet: C 63,3 H 5,3 N 10,2

EKSEMPEL 3

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

En opløsning af (E)- og (Z)-6,7,8,9-tetrahydro-5-methyl-9-
 5 [(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylen]cyclohept[b]-indol-
 10(5H)-on (0,4 g) i ethanol (250 ml) blev hydrogeneret ved
 stuetemperatur og atmosfæretryk over 10% palladiumoxid/kul
 (100 ml) i ca. 5 timer. Katalysatoren blev frafiltreret og
 vasket med en yderligere mængde ethanol (100 ml). Filtraterne
 10 blev samlet og inddampet, hvorved man fik en gummi (0,4 g),
 som blev oprenset ved FCC under eluering med System A
 (200:8:1) til opnåelse af en olie (0,32 g). Denne blev opløst
 i absolut ethanol (15 ml) og behandlet med en opløsning af
 maleinsyre (120 mg) i ethanol (5 ml). Den resulterende op-
 15 løsning blev koncentreret til ca. 5 ml og fortyndet med tør
 ether (5 ml), hvorved titelforbindelsen (0,41 g) udfældede,
 smeltepunkt 160-162°C.

Analyse for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Beregnet: C 65,2 H 6,0 N 9,9

20 Fundet: C 64,9 H 6,0 N 9,8

EKSEMPEL 4

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

En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-
 25 4-yl)-methylen]-4H-carbazol-4-on (1,37 g) i ethanol (100 ml)
 blev hydrogeneret ved atmosfæretryk og stuetemperatur over en
 10% palladium/kul-katalysator (50% vandig pasta; 130 mg).
 Efter ca. 30 minutter dannedes et bundfald, og THF (ca. 30
 ml) blev tilsat for at genopløse bundfaldet. Blandingen blev
 30 omrørt i yderligere 4 timer og blev derefter filtreret.
 Filtratet blev behandlet med maleinsyre (569 mg), og den
 resulterende opløsning blev inddampet til opnåelse af et fast

stof, som blev omkrystalliseret af en blanding af methanol og ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen (1,35 g), smeltepunkt 175-177°C.

Analyse for $C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

- 5 Beregnet: C 63,8 H 5,4 N 10,6
 Fundet: C 64,2 H 5,5 N 10,6

EKSEMPEL 5

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

- 10 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on maleat (600 mg) blev behandlet med 8% vandigt natriumhydrogencarbonat (70 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 25 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af et skum (483 mg), som blev
- 15 opløst i tørt DMF (25 ml) ved 5°C og behandlet med natriumhydrid (73% dispersion i olie; 59 mg). Blandingen blev omrørt ved 5°C i 20 minutter og blev behandlet med methyliodid (0,95 ml). Opløsningen blev omrørt i yderligere 1 time og blev behandlet med 8% vandigt natriumhydrogencarbonat (10 ml).
- 20 Suspensionen blev fortyndet med vand (120 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 40 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af et fast stof (641 ml), som blev oprenset ved FCC. Gradienteluering med System A (fra 100:3:0,3 til 100:10:1) gav en voks (432 ml), som blev
- 25 oprenset ved højtryksvæskechromatografi (HPLC) (Spherisorb 5 sw-søjle 25 cm x 20 mm) under eluering med
- chlorform:hexan:methanol:vand 200:80:15:1 ved 20 ml min⁻¹ til
- opnåelse af en olie (110 mg) som den først eluerede UV-aktive
- komponent. En opløsning af denne olie og maleinsyre (44 mg) i
- 30 ethanol (15 ml) blev indampet til tørhed til opnåelse af
- titelforbindelsen (154 mg) som et fast stof, smeltepunkt 138-141°C, TLC (System A 100:10:1) R_f 0,4.

EKSEMPEL 6

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

Yderligere eluering af HPLC-søjlen fra eksempel 19 gav et
 5 fast stof (50 mg). En opløsning af dette faste stof og maleinsyre (20 mg) i ethanol (10 ml) blev indampet til tørhed til opnåelse af titelforbindelsen (70 mg), smeltepunkt 122-125°C, TLC. (System A 100:10:1) Rf 0,4.

EKSEMPEL 7

10 3,4-Dihydro-4-methyl-2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-cyclopent[b]indol-1(2H)-on-maleat og -hemimaleat

En opløsning af lithiumdiisopropylamid (1,5M i cyclohexan; 6 ml) blev dråbevis sat til en kold (-70°C) omrørt suspension af 3,4-dihydro-4-methyl-cyclopent-[b]indol-1(2H)-on (1,5 g) i
 15 tørt THF (90 ml) under nitrogen. Den resulterende opløsning blev omrørt ved -70°C i 15 minutter og ved 20°C i 30 minutter. Opløsningen blev derefter genafkølet til -70°C og behandlet med 4-(chlormethyl)-5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol (3,0 g). Blandingen blev omrørt ved -70°C i 2 timer
 20 og derefter ved 20°C i 2 timer, og reaktionen blev standset med eddikesyre (30 ml) og vand (30 ml). Den resulterende blanding fik lov at henstå natten over og blev derefter opvarmet på et dampbad i 1 time, afkølet og fordelt mellem ethylacetat (200 ml; kasseret) og 2N saltsyre (2 x 100 ml).
 25 Den sure vandige fase blev gjort basisk (til pH 9) med kaliumcarbonat og ekstraheret med en blanding af ethylacetat:ethanol (20:1; 3 x 150 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet, hvorved man fik et skum (ca. 2 g), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A
 30 (150:8:1) til opnåelse af et fast stof (0,72 g), som blev tritureret med absolut ethanol (5 ml). Dette faste stof (0,45 g) blev opløst i varmt absolut ethanol (20 ml) og behandlet med en opløsning af maleinsyre (187 mg) i ethanol

(5 ml). Den resulterende opløsning blev koncentreret til ca. 5 ml og fortyndet med tør ether (10 ml), hvorved et fast stof (0,6 g) udfældede, som blev omkrystalliseret af en blanding af ethylacetat:methanol (15:1; ca. 15 ml) til opnåelse af
 5 titelforbindelsen-hemimaleat; 0,2 g), smeltepunkt 207-208°C.

Vandanalyse, fundet: 0,211 % vægt/vægt-0,04 mol H₂O.

Analyse for C₁₇H₁₇N₃O·0,5C₄H₄O₄·0,04H₂O:

Beregnet: C 67,5 H 5,7 N 12,4

Fundet: C 67,1 H 5,7 N 12,2

- 10 En anden portion af titelforbindelsen (fuldt maleatsalt; 0,3 g) blev også vundet, smeltepunkt 143-145°C, TLC (System A 75:8:1) R_f 0,26.

EKSEMPEL 8

- 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(phenylmethyl)-4H-carbazol-4-on-maleat
 15

- En opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[[5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(phenylmethyl)-4H-carbazol-4-on (240 mg) i en blanding af eddikesyre (7 ml), vand (7 ml) og THF (7 ml) blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 timer.
 20 Blandingen blev hældt i mættet kaliumcarbonatopløsning (40 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 20 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af et fast stof (256 mg), som blev oprenset ved SPCC under eluering med System A (200:10:1) til opnåelse af et fast stof
 25 (99 mg). Dette blev opløst i ethanol (3 ml) og behandlet med en opløsning af maleinsyre (33 mg) i ethanol (1 ml). Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og remanensen blev tritureret med tør ether til opnåelse af titelforbindelsen (128 mg), smeltepunkt 142-144°C.

- 30 Vandanalyse, fundet 0,27% vægt/vægt-0,07 mol H₂O.

Analyse for $C_{24}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,07H_2O$:

Beregnet: C 69,1 H 5,6 N 8,6

Fundet: C 68,7 H 5,6 N 8,5

Eksempel 9 blev fremstillet på lignende måde som eksempel 8
5 ud fra det relevante beskyttede mellemprodukt.

EKSEMPEL 9

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

Afbeskyttelse af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[5-methyl-1-(triphenyl-
10 methyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-(2-propynyl)-4H-carbazol-4-on (90 ml) og rensning ved FCC gav den frie base af titelforbindelsen (30 ml). Ved maleatdannelse fik man titelforbindelsen (40 mg), smeltepunkt 189-191°C.

Vandanalyse, fundet 1,4% vægt/vægt - 0,34 mol H_2O .

15 Analyse for $C_{20}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,34H_2O \cdot 0,125C_2H_5OH$:

Beregnet: C 65,4 H 5,5 N 9,4

Fundet: C 65,0 H 5,4 N 9,1

EKSEMPEL 10

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

Lithiumdiisopropylamid (ud fra n-butyllithium, 1,55M i hexan; (57,3 ml) og diisopropylamin (11,64 ml) i THF (45 ml)) blev dråbevis over 15 minutter ved -5°C under nitrogen sat til en omrørt suspension af 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-
25 4-on (15 g) i THF (510 ml). Efter 45 minutter blev Mellemprodukt 2 (26,5 g) tilsat i én portion, og den resulterende opløsning blev omrørt ved fra 5 til +5°C i 1,74 timer. Opløsningen blev behandlet med eddike syre ved under 20°C og omrørt i 1 time. Methansulfonsyre (34 ml) blev tilsat, og

blandingen blev omrørt og opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Den resulterende suspension blev afkølet til 5°C og omrørt ved under 5°C i 1 time, og det faste stof blev frafiltreret. Produktet blev vasket med THF (2 x 50 ml) og
 5 tørret i vakuum ved 50°C til opnåelse af et fast stof (28,5 g), som blev omkrystalliseret af methanol til opnåelse af titelforbindelsen (17 g), smeltepunkt 264,5-267°C.

Analyse for $C_{18}H_{17}N_3O \cdot 1,4CH_4O_3S$:

Beregnet: C 54,7 H 5,35 N 9,9

10 Fundet: C 54,5 H 5,3 N 9,75

EKSEMPEL 11

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

En opløsning af (E)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylen]-4H-carbazol-4-on methansulfonat
 15 (10 g) i methanol (150 ml) og triethylamin (3,6 ml) blev hydrogeneret ved stuetemperatur og atmosfæretryk over en suspension af i forvejen reduceret 10% palladiumoxid/kulkatalysator (vandig pasta; 1 g) i methanol (10 ml). Blanding-
 20 en blev derefter filtreret, koncentreret til ca. 100 ml og opvarmet til tilbagesvaling. Vand (50 ml) blev tilsat, og opløsningen blev afkølet til 0°C. Det resulterende faste stof blev frafiltreret, vasket med vand (ca. 50 ml) og tørret i vakuum ved 50°C til opnåelse af titelforbindelsen (3,80 g).
 25 1H -NMR og TLC af dette materiale svarede til de data, der var vundet for produktet fremstillet ifølge eksempel 8.

EKSEMPEL 12

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

30 En suspension af 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-9-methyl-4H-carbazol-4-on (20 g) i IMS (200 ml)

blev opvarmet til kogning, og 2N saltsyre (50 ml) blev tilsat. Den resulterende opløsning fik lov at afkøle til 20°C, og den resulterende suspension blev omrørt i 1 time og derefter afkølet ved 4°C i 2 timer. Produktet blev frafiltreret og tørret i vakuum ved 55°C til opnåelse af titelforbindelsen (20,8 g), smeltepunkt 290°C (sønderdeling).

Analyse for $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$:

Beregnet: C 62,5 H 6,4 N 12,15 Cl 10,25

Fundet: C 62,1 H 6,25 N 12,05 Cl 9,85

10 EKSEMPEL 13

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

En opløsning af (±)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) i varmt methanol (30 ml) blev behandlet med en opløsning af (+)-2,3-bis-[[[4-methylphenyl]carbonyl]oxy]butandisyre (690 mg) i methanol (10 ml), og opløsningen lodes henstå ved 0°C i 3 dage. Den blev derefter filtreret, hvorved man fik et fast stof, som blev omkrystalliseret af methanol til opnåelse af det ønskede salt (195 mg), smeltepunkt 146-148°C. En portion af dette salt (186 mg) blev suspenderet i vand (10 ml), kaliumcarbonatopløsning (1 g i 15 ml vand) blev tilsat, og blandingen blev ekstraheret med dichlormethan (2 x 40 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet i vakuum, hvorved man fik titelforbindelsen (79,2 mg) som et fast stof, smeltepunkt 230-232°C, $[\alpha]_D^{20} = +49,7^\circ C$ (c = 0,41%, $CHCl_3$).

EKSEMPEL 14

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

En opløsning af (+)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on (500 mg) i varmt methanol (30 ml) blev behandlet med en opløsning af (-)-2,3-bis-[[[4-methylphenyl)carbonyl]oxy]butandisyre (690 ml) i methanol (10 ml), og opløsningen lodes henstå ved 0°C i 3 dage. Den blev derefter filtreret, hvorved man fik et fast stof, som blev omkrystalliseret af methanol til opnåelse af det ønskede salt (162 mg), smeltepunkt 147-149°C. Dette blev suspenderet i vand (15 ml), kaliumcarbonatopløsning (1 g i 10 ml vand) blev tilsat, og blandingen blev ekstraheret med dichlormethan (2 x 30 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet i vakuum, hvorved man fik titelforbindelsen (72,5 mg) som et fast stof, smeltepunkt 230-232°C $[\alpha]_D^{20} = -48,4^\circ\text{C}$ (c = 0,44%, CHCl_3).

EKSEMPEL 15

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

En opløsning af Mellemprodukt 7 (190 mg) i tørt DMF (1 ml) blev dråbevis sat til en omrørt suspension af natriumhydrid (52% dispersion i olie; 20 mg) i tørt DMF (0,4 ml) under nitrogen. Efter 15 minutter blev iodmethan (0,027 ml) tilsat, og blandingen blev omrørt i 1,5 timer. Vand (20 ml) blev tilsat, og suspensionen blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 10 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af en olie (ca. 300 mg), som blev opløst i en blanding af THF (4 ml), eddikesyre (4 ml) og vand (4 ml) og opvarmet ved tilbagesvaling i 1,5 timer. Blandingen blev hældt i mættet kaliumcarbonatopløsning (20 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 10 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev indampet til opnåelse af et halv-

fast stof (ca. 255 mg), som blev oprenset ved SPCC under eluering med System A (200:10:1) til opnåelse af titelforbindelsen (7 mg). ¹H-NMR og TLC af dette materiale svarede overens med de data, der var vundet for produktet fremstillet ifølge eksempel 8.

EKSEMPEL 16

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

n-Butyllithium (1,45M i hexan; 2,07 ml) blev dråbevis sat til en kold (-70°C) omrørt opløsning af diisopropylamin (0,42 ml) i tørt THF (20 ml) under nitrogen. Opløsningen fik lov til at opvarme til 0°C over 30 minutter, blev afkølet til -70°C og sat til en kold (-70°C) omrørt opløsning af 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on (500 mg) i tørt THF (10 ml) under nitrogen. Hexamethylphosphoramid (0,44 ml) blev tilsat, og blandingen fik lov at opvarme til 0°C i løbet af 1 time. Opløsningen blev afkølet til -70°C, og en suspension af 4-(chlormethyl)-5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol (936 mg) i tørt THF (15 ml) blev tilsat, og blandingen fik lov at opvarme til ca. 20°C over 2,5 timer. Den blev omrørt i yderligere 18 timer, hældt i 8% natriumhydrogencarbonatopløsning (100 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 50 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af et halvfast stof, som blev behandlet med en blanding af eddikesyre (10 ml), vand (10 ml) og THF (10 ml) og opvarmet ved tilbagesvaling i 1,5 timer. Opløsningen blev hældt i mættet kaliumcarbonatopløsning (100 ml) og ekstraheret med dichlormethan (3 x 50 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af et fast stof (ca. 1,8 g), som blev oprenset ved SPCC under eluering med System A (200:10:1) til opnåelse af titelforbindelsen (17 mg). ¹H-NMR og TLC af dette materiale svarede overens med de data, der var vundet fra produktet fremstillet ifølge eksempel 8.

EKSEMPEL 17

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

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl]-4H-carbazol-maleat (37 mg) blev fordelt mellem 2N hydrogencarbonat (10 ml) og chloroform (3 x 15 ml). De samlede, tørrede organiske faser blev inddampet til opnåelse af den frie base (26 mg), som blev opløst i 10% vandig THF (4 ml) ved -10°C under nitrogen. Til denne omrørte opløsning blev der dråbevis sat en opløsning af 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (49 ml) i tørt THF (1,6 ml), og reaktionsblandingen fik lov at opvarme til 0°C over 3 timer. Opløsningen blev inddampet i vakuum og oprenset ved FCC under eluering med System A (94,5:5:0,5) til opnåelse af titelforbindelsen (10 mg) som et fast stof. ¹H-NMR og TLC af dette materiale svarede overens med de data, der var vundet for produktet fremstillet ifølge eksempel 1.

EKSEMPEL 18

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

3-Methoxy-6-[(5-methyl-1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2-cyclohexen-1-on (203 mg) blev behandlet med en blanding af vand (5 ml) og 2N saltsyre (0,45 ml), og den resulterende opløsning blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogen i 18 timer. 1-Methyl-1-phenylhydrazin (0,05 ml) blev dråbevis tilsat, og omrøring fortsattes i 7 timer. Yderligere 1-methyl-1-phenylhydrazin (0,05 ml) blev tilsat, og omrøring fortsattes ved stuetemperatur i 5 dage. Suspensionen blev holdt i 8% vandigt natriumhydrogencarbonat (10 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 15 ml). De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af en olie (ca. 240 mg), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (189:10:1) til opnåelse af et fast stof (55 ml). En

portion af dette faste stof (40 mg) blev opvarmet ved 85°C med smeltet zinkchlorid (450 mg) i iseddikesyre (3 ml) i 5 timer. Blandingen blev afkølet, hældt i 2N vandigt natriumhydroxid (20 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 15 ml).

5 De samlede, tørrede organiske ekstrakter blev inddampet til opnåelse af en olie (ca. 20 mg), som blev oprenset ved FCC under eluering med System A (89:10:1) til opnåelse af titel-forbindelsen (5 mg). ^1H -NMR og TLC af dette materiale svarede til de data, der var vundet for produktet fremstillet ifølge
10 eksempel 8.

Den antagonistiske virkning af 5-HT på 5-HT "neurale" receptorer af forbindelserne blev bestemt in vitro ved metoden beskrevet af S. J. Ireland et al. i British Journal of Pharmacology 75, 16P (1982). Resultaterne af sådanne tests udtrykket som pA_2 -værdier, som er den negative logaritme af den
15 molære koncentration af antagonist, der skal til for at reducere virkningen af 2 gange ED_{50} af 5-HT til virkningen af ED_{50} i fravær af antagonist.

I det følgende er angivet testresultater, der tydeligt viser
20 fordelene, der opnås med forbindelserne ifølge opfindelsen sammenlignet med de kendte forbindelser.

Forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂
5 8	CH ₃	H	H	CH ₃	10,2
9	H	H	H	CH ₃	9,8
25	CH ₂ Ph	H	H	CH ₃	11,0
27	CH ₂ C=CH	H	H	CH ₃	11,7

10 Forbindelser kendt fra GB 215 381 A

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂
1a	CH ₃	CH ₃	H	H	8,6
15 3b	H	CH ₃	H	H	9,0
4e	CH ₂ Ph	CH ₃	H	H	8,2

Forbindelse kendt fra EP-A 181 562

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂
20 2	CH ₂ C=CH	CH ₃	H	H	9,3

- Følgende eksempler illustrerer farmaceutiske formuleringer
- 25 ifølge opfindelsen indeholdende 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1-H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on som den aktive bestanddel. Fysiologisk acceptable salte og/eller solvater af denne forbindelse og andre forbindelser med formelen I og fysiologisk acceptable salte og/eller solvater
- 30 deraf kan formuleres på lignende måde.

Tabletter til oral administration

Der kan fremstilles tabletter ved normale metoder såsom direkte presning eller vådgranulering.

Tabletterne kan filmovertrækkes med egnede filmdannende materialer såsom hydroxypropylmethylecellulose under anvendelse af standardteknikker. Alternativt kan tabletterne sukkerovertrækkes.

5 Direkte presning

	Tablet	mg/tablet
	Aktiv bestanddel	0,50
	Calciumhydrogenphosphat BP*	87,25
	Croscarmellose-natrium NF	1,80
10	Magnesiumstearat BP	0,45
	Pressevægt	90,00

* af en kvalitet, der er egnet til direkte presning.

Den aktive bestanddel blev passeret gennem en sigte med en maskevidde på 0,25 mm, blandet med calciumhydrogenphosphatet, croscarmellose-natrium og magnesiumstearat. Den resulterende blanding blev presset til tabletter under anvendelse af en Manesty F3 tabletmaskine udstyret med 5,5 mm, flade stempler med rejfet kant.

20	Sublingual tablet	mg/tablet
	Aktiv bestanddel	0,5
	Komprimerbart sukker NF	64,5
	Magnesiumstearat BP	0,5
25	Pressevægt	65,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en egnet sigte, blandes med excipienserne og komprimeres under anvendelse af egnede stempler. Tablets med andre styrker kan fremstilles ved at ændre på enten forholdet mellem aktiv bestanddel og excipiens eller pressevægten og anvende stempler, der passer dertil.

Vådgranulering

	Konventionel tablet	mg/tablet
	Aktiv bestanddel	0,5
	Lactose BP	153,5
5	Stivelse BP	30,0
	Forgelatineret majsstivelse BP	15,0
	Magnesiumstearat BP	1,5
	Pressevægt	200,0

- 10 Den aktive bestanddel sigtes gennem en egnet sigte og blandes med lactose, stivelse og forgelatineret majsstivelse. Egnede mængder rensat vand tilsættes, og pulverne granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og blandes med magnesiumstearatet. Granulerne presses derefter til tabletter under anvendelse af
- 15 stempler med en diameter på 7 mm.

Tabletter med andre styrker kan fremstilles ved at ændre på forholdet mellem aktiv bestanddel og lactose eller pressevægten og af dertil passende stempler.

	Sublingual tablet	mg/tablet
20	Aktiv bestanddel	0,5
	Mannitol BP	58,5
	Hydroxypropylmethylcellulose	5,0
	Magnesiumstearate BP	1,0
25	Pressevægt	65,0

- Den aktive bestanddel sigtes gennem en egnet sigte og blandes med mannitolet og hydroxypropylmethylcellulosen. Egnede mængder rensat vand tilsættes, og pulverne granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og presses til tabletter under
- 30 anvendelse af egnede stempler.

Tabletter med andre styrker kan fremstilles ved at ændre på forholdet mellem aktiv bestanddel og mannitol eller pressevægten og anvende dertil svarende stempler.

	Kapsler	mg/kapsel
5	Aktiv bestanddel	0,5
	* Stivelse 1500	98,5
	Magnesiumstearat BP	1,0
	Påfyldningsvægt	100,0

10 * en form for direkte komprimerbar stivelse.

Den aktive bestanddel sigtes og blandes med excipienserne. Blandingen fyldes i hårde gelatinekapsler, størrelse 2, under anvendelse af egnet maskineri. Andre doser kan fremstilles ved at ændre på påfyldningsvægten og om nødvendigt ændre kapselstørrelsen, så at den passer.

Sirup

Dette kan være enten en saccharoseformulering eller en saccharosefri formulering

A.	Saccharosesirup	mg/5 ml dosis
20	Aktiv bestanddel	0,5
	Saccharose BP	2750,0
	Glycerol BP	500,0
	Buffer)	
	Smagsstof)	
25	Farvestof)	efter behov
	Konserveringsmiddel)	---
	Renset vand BP ad	5,0 ml

Den aktive bestanddel, buffer, smagsstof, farvestof og konserveringsmiddel opløses i noget af vandet, og glycerolet

tilsættes. Resten af vandet opvarmes for at opløse saccharosen bliver derefter afkølet. De to opløsninger samles, justeres op til volumen og blandes. Siruppen klares ved filtrering.

5 B. Saccharosefri sirup mg/5 ml dosis

	Aktiv bestanddel		0,5
	Hydroxypropylmethylcellulose USP		
	(viskositetstype 4000)		22,5
	Buffer	)	
10	Smagsstof	)	
	Farvestof	)	efter behov
	Konserveringsmiddel	)	
	Sødemiddel	)	
	Renset vand BP	ad	5,0 ml

15 Hydroxypropylmethylcellulosen dispergeres i varmt vand og afkøles og blandes derefter med en vandig opløsning indeholdende den aktive bestanddel og de øvrige komponenter i formuleringen. Den resulterende opløsning justeres op til volumen og blandes. Siruppen klares ved filtrering.

20 Injektionsopløsning til intravenøs administration

			mg/ml	
	Aktiv bestanddel	0,05		0,5
	Natriumchlorid BP	efter behov		efter behov
	Vand til injektionsbrug BP	ad 1,0 ml		1,0 ml

25 Natriumchlorid kan tilsættes for at justere toniciteten i opløsningen, og pH kan under anvendelse af syre eller base indstilles, således at der opnås optimal stabilitet, og/eller opløsning af den aktive bestanddel lettes. Alternativt kan der anvendes egnede buffersalte.

30 Opløsningen fremstilles, klares og fyldes i ampuller af passende størrelse, der forsegles ved smeltning af glasset.

Injektionsopløsningen steriliseres ved opvarmning i en autoklav under anvendelse af én af de acceptable cykler. Alternativt kan opløsningen steriliseres ved filtrering og fyldes i sterile ampuller under aseptiske betingelser. Opløsningen kan
 5 pakkes under en inert atmosfære af nitrogen eller en anden egnet gas.

Aerosol under tryk med afmålt dosis

	Suspensionsaerosol	mg/afmålt dosis	pr. dåse
	Aktiv bestanddel, mikroniseret	0,050	12,0 mg
10	Oliesyre BP	0,020	4,80 mg
	Trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
	Dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidenergimølle til et fint partikelstørrelsesområde. Oliesyren blandes med
 15 trichlorfluormethanet ved en temperatur på 10-15°C, og det mikroniserede lægemiddel blandes i opløsningen med en højfor-skydningsblander. Suspensionen måles ud i aluminiumsaerosol-dåser, og passende doseringsventiler, der afgiver 85 mg suspension, krympes på dåserne, hvorefter dichlordifluor-
 20 methanet under tryk fyldes i dåserne gennem ventilerne.

Aerosolopløsning

		mg/afmålt dosis	pr. dåse
	Aktiv bestanddel	0,05	12,0 mg
	Ethanol BP	7,500	1,80 g
25	Trichlorfluormethan BP	18,875	4,53 g
	Dichlordifluormethan BP	48,525	11,65 g

Oliesyre BP eller et egnet overfladeaktivt middel, fx Span 85 (sorbitan-trioleat) kan også inkluderes.

Den aktive bestanddel opløses i ethanolet sammen med olie-
syren eller overfladeaktivt middel, hvis dette anvendes. Den
alkoholiske opløsning måles ud i aerosolbeholdere efterfulgt
af trichlorfluormethan. Egnede doseringsventiler krympes på
5 beholderne, og dichlordifluormethan påfyldes under tryk
gennem ventilerne.

Inhalationspatroner

		mg/patron
	Aktiv bestanddel (mikroniseret)	0,05
10	Lactose BP ad	25,00

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidenergimølle til
et fint partikelstørrelsesområde, før den blandes med lactose
af normal tabletteringskvalitet i en højenergiblander. Pul-
verblandingen fyldes i hårde gelatinekapsler nr. 3 på en
15 egnet maskine til påfyldning af kapsler. Indholdet i patro-
nerne administreres under anvendelse af en pulver-inhalator.

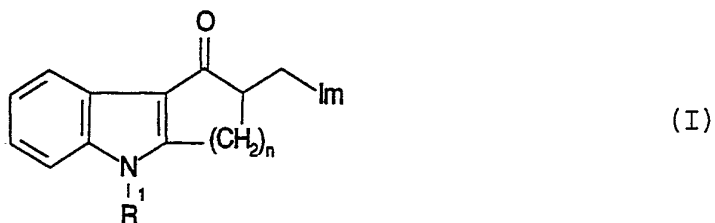
Suppositorium

	Aktiv bestanddel	0,5 mg
	* Witepsol H15 ad	1,0 g
20	* Witepsol H15 er en navnebeskyttet kvalitet af Adeps Solidus Ph. Eur.	

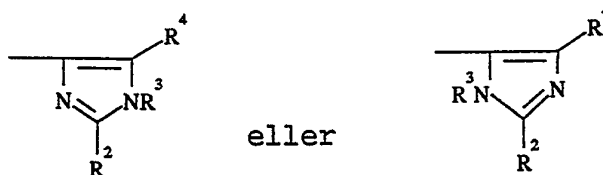
En suspension af den aktive bestanddel fremstilles i den
smeltede Witepsol og fyldes under anvendelse af passende
maskineri i suppositorieforme med en størrelse, der kan
25 indeholde 1 g.

PATENTKRAV

1. 4-Imidazolylmethyltetrahydrocarbazoloner med den almene formel (I)



5 hvor Im betegner en imidazolylgruppe med formlen



R^1 betegner hydrogen eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl;

10 hver af grupperne R^2 , R^3 og R^4 , som er ens eller forskellige, betegner hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;

n betegner 1, 2 eller 3;

og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

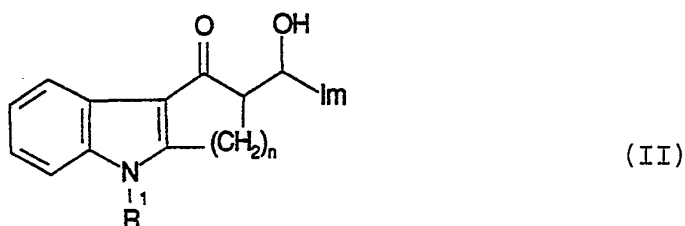
2. Forbindelser ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner hydrogen, C_{1-3} -
15 alkyl, C_{3-4} -alkynyl eller phenyl- C_{1-2} -alkyl.

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at R^2 , R^3 og R^4 uafhængigt af
hinanden betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl.

4. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at R^2 og R^3 hver betegner hydro-
gen, og R^4 betegner methyl.
5. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,
5 k e n d e t e g n e t ved, at n betegner 2 eller 3.
6. Forbindelser ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner hydrogen, C_{1-3} -
alkyl, C_{3-4} -alkynyl eller phenyl- C_{1-2} -alkyl; R^2 og R^3 hver
betegner hydrogen; R^4 betegner C_{1-3} -alkyl; og n betegner 2
10 eller 3.
7. Forbindelser ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner hydrogen eller
methyl, prop-2-ynyl eller benzyl; R^2 og R^3 hver betegner
hydrogen; R^4 betegner methyl; og n betegner 2 eller 3.
- 15 8. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-9-
methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on
samt fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.
9. Forbindelse ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-9-
methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on
hydrochlorid monohydrat.
10. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er (+)-1,2,3,9-tetrahydro-
25 9-methyl-3-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-
on eller (-)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(5-methyl-1H-
imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on samt fysiologisk
acceptable salte og solvater deraf.
11. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den
30 almene formel (I) som defineret i et hvilket som helst af

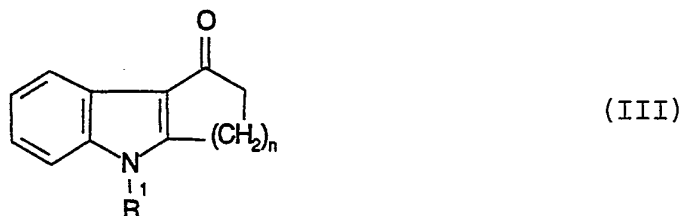
kravene 1-11 eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at man

(A) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R^1
5 er forskellig fra C_{3-10} -alkynyl, dehydratiserer en forbindelse med formlen (II)



eller et beskyttet derivat deraf, og hydrogenerer de således opnåede produkter, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper
10 om nødvendigt fjernes; eller at man

(B) omsætter en forbindelse med formlen (III)

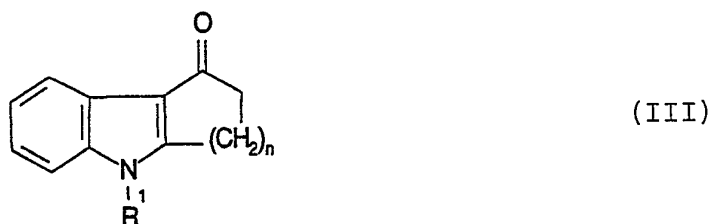


eller et beskyttet derivat deraf med en forbindelse med formlen (IV)

15 OHC-Im (IV)

eller et beskyttet derivat deraf, dehydratiserer den opnåede forbindelse med formlen (I) in situ, og hydrogenerer det således opnåede produkt, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes; eller at man

(C) omsætter en forbindelse med formlen (III)

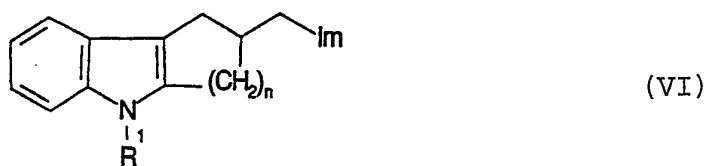


eller et beskyttet derivat deraf med en forbindelse med formlen (V)

5 LCH_2-Im (V)

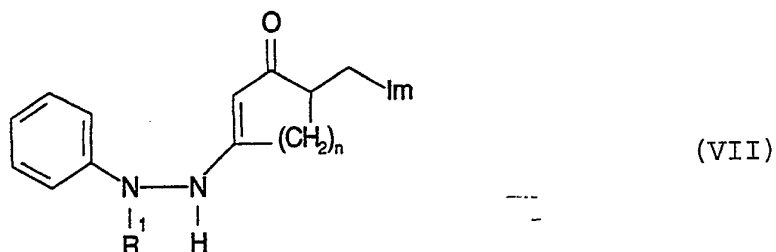
hvor L betegner et fraspalteligt atom eller en fraspaltelig gruppe, eller et beskyttet derivat deraf i nærværelse af en base, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes; eller at man

10 (D) oxiderer en forbindelse med formlen (VI)



eller et salt eller beskyttet derivat deraf, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes; eller at man

15 (E) cycliserer en forbindelse med formlen (VII)



eller et salt eller beskyttet derivat deraf cycliseres, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes; eller at man

(F) til fremstilling af en forbindelse med formlen (I), hvori R^1 er C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -alkynyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, eller en forbindelse, i hvilken mindst én af R^2 og R^3 er C_{1-6} -alkyl, alkylterer en forbindelse med formlen (I), hvori én
5 eller flere af R^1 , R^2 og R^3 er hydrogen eller et beskyttet derivat deraf, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper om nødvendigt fjernes;

og, når forbindelsen med formlen (I) er vundet som en blanding af enantiomerer, at blandingen eventuelt opspaltes,
10 hvorved der fås den ønskede enantiomer;

og/eller, hvis forbindelsen med formlen (I) er i form af en fri base, den frie base eventuelt omdannes til et salt.

12. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter mindst én forbindelse med den almene formel (I) som defineret i krav 1
15 eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf sammen med mindst én fysiologisk acceptabel bærer eller excipiens.