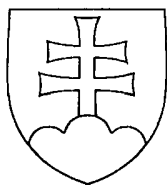


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 19.01.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9401090.7
(32) Dátum priority: 21.01.94
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 09.04.97
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/00183, 19.01.95

(21) Číslo dokumentu:

940-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 471/14,
A 61K 31/395,
C 07D 471/04,
C 07D 209/14
// (C 07D 471/14,
C 07D 241:00,
C 07D 221:00,
C 07D 209:00)

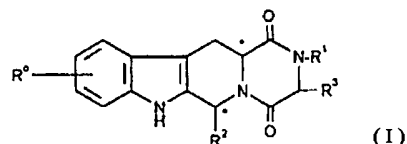
(71) Prihlasovateľ: LABORATOIRE GLAXO WELLCOME S.A., Paris, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Daugan Alain Claude-Marie, Les Ulis, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Tetracyklické deriváty, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutické prostriedky s ich obsahom**

(57) Anotácia:

Tetracyklické deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom R⁰ znamená H, halogén alebo C₁₋₆alkyl, R¹ znamená H, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cykloalkyl, C₃₋₈ cykloalkyl C₁₋₃ alkyl, aryl C₁₋₃ alkyl alebo heteroaryl C₁₋₃ alkyl, R² znamená prípadne substituovaný monocyklický aromatický kruh zo skupiny benzén, tiofén, furán a pyridín alebo prípadne substituovaný bicyklický systém všeobecného vzorca (a), kde A je 5 alebo 6-členný, nasýtený alebo čiastočne alebo celkom nenasýtený kruh, prípadne obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy zo skupiny O, N, S a R³ je H alebo C₁₋₃ alkyl, alebo R¹ a R³ spolu tvoria 3 alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec, sú účinné a selektívne inhibítory fosfodiesterázy špecifickej pre cyklický guanozín-3',5'-monofosfát (cGMP) a je možné ich použiť na liečenie chorôb, pri ktorých je táto inhibícia žiaduca, vrátane srdcových a cievnych ochorení. Opísaný je aj spôsob výroby týchto derivátov a farmaceutické prostriedky na ich báze.



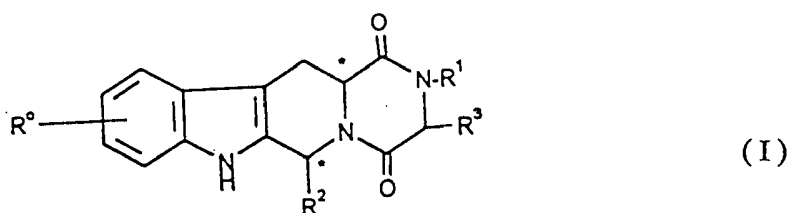
Tetracyklické deriváty, spôsob ich výroby a ich použitie a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka tetracyklických derivátov, spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto látky obsahujú. Tetracyklické deriváty podľa vynálezu sú účinnými a selektívnymi inhibítormi fosfodiesterázy, špecifickej pre cyklický guanozín-3',5'-monofosfát (cGMP) a je možné ich použiť na liečenie chorôb, kde je takáto inhibícia žiadúca, vrátane srdcových a cievnych ochorení.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria tetracyklické deriváty všeobecného vzorca I

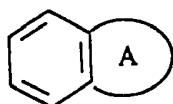


a ich soli a solváty, napríklad hydráty, v ktorých

R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, arylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^2 znamená prípadne substituovaný monocyklický aromatický kruh zo skupiny benzén, tiofén, furán a pyridín alebo prípadne substituovaný bicyklický systém

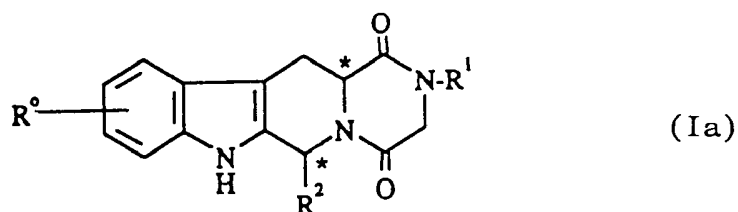


pripojený ku zvyšku molekuly cez jeden z uhlíkových atómov benzénového kruhu, pričom kondenzovaný kruh A je 5- alebo 6-členný kruh, nasýtený alebo čiastočne alebo celkom nenasýtený a obsahujúci atómy uhlíka a prípadne jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra a dusíka a

R^3 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo

R^1 a R^3 spoločne tvoria 3- alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec.

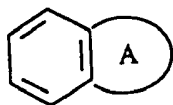
Podstatu vynálezu tvorí tiež podskupina tetracyklických derivátov všeobecného vzorca I, ktorú je možné vyjadriť všeobecným vzorcom Ia



a soli a solváty, napríklad hydráty týchto látok, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, arylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^2 znamená prípadne substituovaný monocyklický aromatický kruh zo skupiny benzén, tiofén, furán a pyridín alebo prípadne substituovaný bicyklický systém

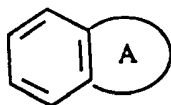


pripojený ku zvyšku molekuly cez jeden z uhlíkových atómov benzénového kruhu, pričom kondenzovaný kruh A je 5- alebo 6-členný kruh, nasýtený alebo čiastočne alebo celkom nenasýtený a obsahujúci atómy uhlíka a prípadne jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra a dusíka.

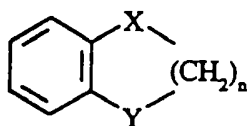
Vo vyššie uvedenom význame R^1 znamená aryl ako časť arylalkylovej skupiny fenyl, prípadne substituovaný najmenej jedným, napríklad 1, 2 alebo 3 substituentmi zo skupiny atóm halogénu, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupina a metyléndioxyskupina. Pod pojmom heteroaryl ako časť heteroarylalkylovej skupiny sa rozumie tienyl, furyl alebo pyridyl, prípadne substituovaný aspoň jedným, napríklad 1, 2 alebo 3 substituentmi zo skupiny atóm halogénu, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka. Cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka samostatne alebo ako časť cykloalkylalkylovej skupiny znamená monocyklický kruh s 3 až 8 atómami uhlíka. Ako príklad je možné uviesť cykloalkylové kruhy s 3 až 6 atómami uhlíka, ako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Vo význame R^2 sa prípadné substituenty na benzénovom kruhu volia z najmenej jedného, napríklad 1, 2 alebo 3 atómov alebo skupín, môže teda ísť o atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl alebo alkoxykupinu vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu alebo skupinu NR^aR^b , kde R^a a R^b znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, R^a môže znamenať tiež alkanoyl s 2 až 7 atómami uhlíka alebo alkylsulfonyl s 1 až 6 atómami uhlíka. Prípadné substituenty pre zvyšné kruhové systémy sa volia z najmenej jedného, napríklad 1, 2 alebo 3 atómov alebo skupín zo skupiny atóm halogénu, alkyl alebo alkoxykupina vždy s 1 až 6 atómami uhlíka a arylalkyl s 1 až 3 atómami v alkylovej časti vo vyššie uvedenom význame.

Bicyklický kruh vzorca



môže byť naftalénový kruh, heterocyklický zvyšok, napríklad zvyšok benzoxazolu, benzotiazolu, benzizoxazolu, benzimidazolu, chinolínu, indolu, benzotiofénu alebo benzofuránu alebo môže ísť o zvyšok všeobecného vzorca



kde

n znamená celé číslo 1 alebo 2 a

X a Y znamenajú skupiny CH_2 , O, S alebo NH.

Vo vyššie uvedených významoch znamená alkyl samostatne alebo ako časť inej skupiny zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Môže ísť napríklad o alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka, ako metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek.butyl a terc.butyl. Alkenylová skupina znamená skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako vinyl alebo alyl. Alkinylové skupiny môžu tiež mať priamy alebo rozvetvený reťazec, výhodnou skupinou je acetylénový zvyšok. Atómom halogénu môže byť atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. Halogénalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka je alkylová skupina vo vyššie uvedenom význame s obsahom 1 až 6 uhlíkových atómov, substituovaná na najmenej jednom atóme uhlíka najmenej jedným, napríklad 1, 2 alebo 3 atómami halogénu. Podobne halogénalkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka je halogénalkylová skupina vo vyššie uvedenom význame, viazaná na benzénový kruh skupiny R^2 cez atóm kyslíka. Ako príklad halogénalkylových skupín s 1 až 6 atómami uhlíka je možné uviesť trifluórmetyl a 2,2, 2-trifluóretyl. Príkladom halogénalkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka môže byť tri-

fluórmetoxyskupina. Alkanoylová skupina s 2 až 7 atómami uhlíka je alkylnakarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti s alkylovou časťou vo vyššie uvedenom význame. Ako príklad je možné uviesť acetyl.

Je zrejmé, že v prípade, že R^0 znamená atóm halogénu alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, môže byť tento substituent viazaný v akejkoľvek polohe fenylového kruhu tetracyklického systému. Výhodnou polohou je poloha 10.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať dva alebo väčší počet stredov asymetrie a môžu teda existovať ako enantioméry alebo diastereoizoméry. Vo všeobecnom vzorci I sú dva stredy chiralít označené hviezdičkami. Je nutné uviesť, že vynález zahrnuje tak zmesi, ako aj jednotlivé izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať tiež v tautomérskej forme, pričom vynález taktiež zahrnuje tak zmesi, ako aj jednotlivé tautoméry týchto látok.

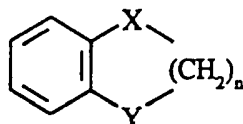
Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I bázeckej povahy sú najmä soli s kyselinami, prijateľnými z farmaceutického hľadiska. Ako príklad týchto solí je možné uviesť hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, hydrogénsírany, fosfáty, hydrogénfosfáty, acetáty, benzoáty, jantárany, fumaráty, maleáty, laktáty, citráty, vínany, glutanáty, metánsulfonáty, benzénsulfonáty a p-toluénsulfonáty. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu tiež tvoriť farmaceuticky prijateľné soli s kovmi, zvlášť s kovmi alkalických zemín. Ako príklad je možné uviesť soli sodné a draselné.

Zvláštnu skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie látky všeobecného vzorca I, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu, napríklad fluóru, zvlášť atóm vodíka.

Ďalšie zvláštne skupiny zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 znamená vodí, alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl alebo cykloalkylmetyl vždy s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, pyridylalkyl alebo furylalkyl vždy s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo benzyl, prípadne substituovaný. V tejto zvláštnej skupine zlúčenín

je možné ako príklady alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka uviesť metyl, etyl, n-propyl, izopropyl a n-butyl. Ako príklad cykloalkylmetylových skupín je možné uviesť cyklopropylmetyl a cyklohexylmetyl. Príkladom prípadne substituovanej benzylovej skupiny môže byť benzyl a halogénbenzyl, napríklad fluórbenzyl.

Ďalšou zvláštnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^2 znamená prípadne substituovaný benzén, tiofén, furán, pyridín alebo naftalénový kruh alebo prípadne substituovaný bicyklický kruh všeobecného vzorca



kde

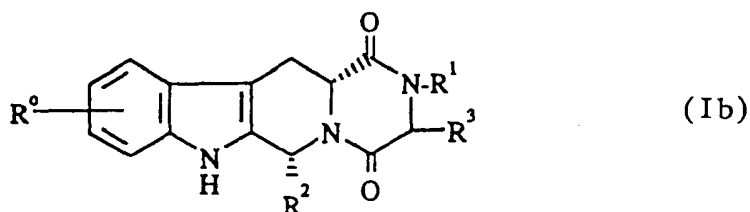
n znamená celé číslo 1 alebo 2 a

X a Y znamenajú metylénovú skupinu alebo atóm kyslíka.

V tejto zvláštnnej skupine zlúčenín je možné ako príklady substituovaných benzénových skupín uviesť benzén, substituovaný jedným atómom halogénu, napríklad chlór, hydroxyskupinou, alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka, napríklad metylovým, etylovým alebo izopropylovým zvyškom, alkoxyskupinou, napríklad metoxyskupinou alebo etoxyskupinou, skupinou $-CO_2R^b$, halogénmetylovou skupinou, ako trifluórmetylovou skupinou, halogénmetoxyskupinou, ako trifluórmetoxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo skupinou NR^aR^b , kde R^a a R^b znamenajú vodík alebo metyl alebo R^a môže znamenať acetyl alebo môže ísť o benzén, substituovaný dvoma atómami halogénu, napríklad dichlórbenzén, alebo alkoxyskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupinou a jedným atómom halogénu, napríklad chlór a hydroxyskupinou. Ako príklad substituovaného tiofénového kruhu je halogéntiofénový kruh, napríklad brómtiofénový kruh.

Ďalšiu zvláštnu skupinu tvoria tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^3 znamená atóm vodíka alebo R^1 a R^3 spoločne tvoria trojčlenný alkylový reťazec.

Výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria cis-izoméry všeobecného vzorca I, ktoré je možné vyjadriť všeobecným vzorcom Ib



a ich zmesi s optickými cis-enantiomérmi vrátane racemických zmesí a soli a solváty, napríklad hydráty týchto látok, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu, napríklad fluóru, zvlášť atóm vodíka a ostatné symboly R^1 , R^2 a R^3 majú význam, uvedený vyššie vo vzorci I.

Jednotlivé izoméry, predstavované všeobecným vzorcom Ib, ro znamená izoméry 6R, 12aR, sú zvlášť výhodné.

Vo vyššie uvedených významoch R^1 s výhodou znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metyl, etyl, izopropyl a 2-butyl, cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka, napríklad cyklopentyl alebo cykloalkylmetyl s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, napríklad cyklopropylmetyl.

R^2 s výhodou znamená substituovaný benzénový kruh, substituenty môžu byť napríklad alkoxykupina s 1 až 3 atómami uhlíka, ako metoxykupina, prípadne spolu s atómom halogénu, napríklad chlóru, zvlášť môže ísť o 4-metoxyfenyl alebo 3-chlór-4-metoxyfenyl, alebo R^2 s výhodou znamená 3, 4-metyléndioxyfenyl.

Je zrejmé, že vynález zahŕňa všetky kombinácie vrátane zvláštnych a výhodných skupín, tak ako boli vyššie uvedené.

Ako príklad zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť nasledujúce látky:

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(4-pyridylmetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-yl)-2-metylpirazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-bróm-2-tienyl)-2-metylpirazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metylfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropylmetyl-6-(4-metoxifenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-chlór-4-metoxifenyl)-2-metylpirazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(5aR,12R,14aS)-1,2,3,5,6,11,12,14a-oktahydro-12-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrolo[1",2":4',5']pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-5-1,4-dión,

ako aj fyziologicky prijateľné soli a solváty, napríklad hydráty týchto zlúčenín.

Špecifickou zlúčeninou podľa vynálezu je

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

ako aj jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty, napríklad hydráty.

Bolo dokázané, že zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými a selektívnymi inhibítormi fosfodiesterázy (PDE), špecifickej pre cGMP. Uvedené látky je preto možné použiť na liečebné účely, najmä tam, kde chorobný stav môže byť priaznivo ovplyvnený inhibíciou uvedeného enzýmu.

V dôsledku selektívnej inhibície špecifickej pre PDE V zlúčeninami podľa vynálezu dôjde k zvýšeniu koncentrácie cGMP a tým k priaznivému účinku proti zhlukovaniu doštičiek, proti vzrastu neutrofilných bielych krviniek, proti cievny kŕčom, dochádza k rozšíreniu ciev a močopudnému účinku najmä pokiaľ ide o vylučovanie sodíka a tiež k potencii účinkov relaxačného faktora, odvodeného od endotelu (EDRF), vnútrovazodilatačných faktorov, predsieňového natriuretického faktora (ANF), natriuretického peptidu z mozgového tkaniva (BNF), natriuretického peptidu C-typu (CNP) a relaxačných činidiel, odvodených od endotelu, ako sú bradykinín, acetylcholín s 5-HT₁. Zlúčeniny všeobecného vzorca I je teda možné použiť na liečenie celého radu porúch, vrátane stálej, nestálej a premenlivej (Prinzmetalovej) angíny, zvýšeného krvného tlaku, zvýšeného tlaku v pľúcnom obehu, kongestívneho srdcového zlyhania, zlyhania obličiek, arteriosklerózy, stavov, pri ktorých dochádza k zníženiu priesvitu ciev, napríklad po koronárnej angioplastike, pri periférnych cievnych

ochoreniach, ako je Raynaudova choroba, pri zápaloch, mŕtvi-
ci, chronickej astme, alergickej astme, alergickej nádche,
glaukóme a pri ochoreniach, charakterizovaných zmenami hyb-
nosti čriev, napríklad v prípade syndrómu dráždivej časti
hrubého čreva.

Je zrejmé, že v prípade, že sa uvádza použitie na lie-
čenie, je možné použiť tie isté látky aj na prevenciu uvede-
ných chorôb.

Je tiež zrejmé, že zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo
ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty je možné po-
dávať ako také alebo vo forme farmaceutických prostriedkov,
obsahujúcich tieto látky ako svoju účinnú zložku.

Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné použiť na výrobu
farmaceutických prostriedkov, ktoré sú určené na liečenie
stále, nestálej alebo premenlivej (Prinzmetalovej) angíny,
zvýšeného krvného tlaku, zvýšeného tlaku v pľúcnom obeh,
chronického obštrukčného pľúcneho ochorenia, kongestívneho
srdcového zlyhania, zlyhania obličiek, arteriosklerózy, sta-
vov, pri ktorých dochádza k zúženiu priesvitu ciev, naprík-
lad po angioplastike, pri periférnom ochorení ciev, ako je
Raynaudova choroba, zápalové ochorenia, mozgová mŕtvica, zá-
pal priedušiek, chronická astma, alergická astma, alergická
nádcha, glaukóm alebo choroby, charakterizované poruchami
črevnej hybnosti, ako je syndróm dráždivej časti hrubého
čreva.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať akýmkoľvek
vhodným spôsobom, napríklad perorálne, bukálne, pod jazyk,
rektálne, do pošvy, do nosa, miestne alebo parenterálne,
vrátane vnútrožilového, vnútro svalového, podkožného a intra-
koronárneho podania. Zvyčajne sa dáva prednosť perorálnemu
podaniu.

Pri podaní zlúčenín všeobecného vzorca I človekovi
v prípade vyššie uvedených ochorení, sa pri perorálnom poda-
ní budú denné dávky pre dospelého chorého s priemernou hmot-
nosťou 70 kg pohybovať v rozmedzí 0,5 až 800 mg. To znamená,
že pre typicky dospelého bude jednotlivá tableta alebo kap-
sula obsahovať 0,2 až 400 mg účinnej látky spolu s farmaceu-

tický prijateľným nosičom na podanie raz alebo viackrát denne. Liekové formy pre vnútrožilové podanie alebo bukálne podanie alebo pre podanie pod jazyk budú zvyčajne obsahovať 0,1 až 400 mg účinnej látky v jednotlivej dávke podľa potreby. Použitú dávku musí vždy určiť ošetrojúci lekár v závislosti na veku chorého, jeho hmotnosti a jeho reakcii na podanie určitej zvolenej látky. Vyššie uvedené dávky sú preto uvedené len ako príklady priemerných dávok, je však možné použiť v jednotlivých prípadoch aj nižšie alebo vyššie dávky, ktorých podanie tiež patrí do rozsahu vynálezu.

Na podanie pre človeka je možné použiť zlúčeniny všeobecného vzorca I ako také, avšak zvyčajne sa budú podávať v zmesi s farmaceutickým nosičom, ktorý bude volený podľa predpokladaného spôsobu podania v súlade s bežnou farmaceutickou praxou. Jednotlivé látky je napríklad možné podávať perorálne, bukálne vo forme tabliet, obsahujúcich bežné pomocné látky, ako škrob alebo laktózu alebo v kapsulách, zvyčajne vajcovitého tvaru, prípadne spolu s pomocnými látkami alebo vo forme elixírov alebo suspenzií s obsahom látok na úpravu chuti alebo farby. Takéto kvapalné prostriedky je možné pripraviť za použitia farmaceuticky prijateľných prípad, napríklad činidiel na vznik suspenzie, ako sú metylcelulóza, semisyntetické glyceridy, ako witepsol alebo zmesi glyceridov, napríklad zmes s PEG-6 esterami alebo zmesi PEG-8 s glyceridmi kyseliny kaprylovej a kaprinovej. Zlúčeniny je tiež možné podávať injekčným spôsobom parenterálne, napríklad vnútrožilovo, vnútrosvalovo, podkožne alebo intrakoronárne. V prípade parenterálneho podania je najvýhodnejšie zlúčeniny použiť v sterilnom vodnom roztoku, ktorý môže obsahovať ďalšie zložky, napríklad soli alebo tiež monosacharidy, ako manitol alebo glukózu na úpravu izotonického tlaku.

Podstatu vynálezu teda tvoria tiež farmaceutický prostriedok, ktorý ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom a je určený na liečenie alebo na prevenciu vyššie uvedených chorôb.

Tento farmaceutický prostriedok je možné pripraviť tak, že sa účinná látka všeobecného vzorca I zmieša s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť aj v kombinácii s inými liečebnými látkami, ktorých použitie môže priaznivo ovplyvniť vyššie uvedené chorobné stavy. Farmaceutický prostriedok potom obsahuje kombináciu zlúčeniny všeobecného vzorca I s ďalšou účinnou látkou.

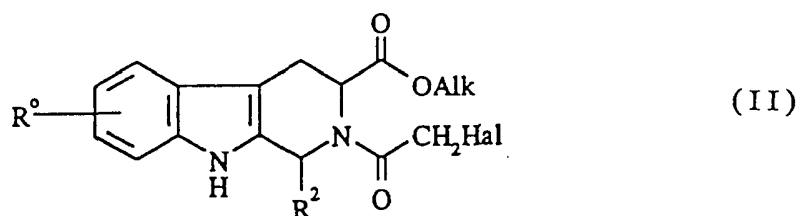
Táto kombinácia môže byť spoločne spracovaná na farmaceutický prostriedok, ktorý potom obsahuje kombináciu účinných látok spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo farmaceutickým nosičom.

Jednotlivé zložky uvedenej kombinácie je tiež možné podávať postupne alebo súčasne vo forme oddelených farmaceutických prostriedkov.

Príslušné dávky známych liečebných látok na použitie v kombinácii so zlúčeninami všeobecného vzorca I ľahko určí každý odborník.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť postupmi, ktoré sú v zásade v oblasti techniky známe, alebo niektorým z nasledujúcich postupov, tvoriacich časť podstaty vynálezu. V priebehu týchto postupov majú všeobecné symboly R^0 , R^1 a R^2 význam, uvedený vo vzorci I, ak nie je uvedené inak.

Postup A sa týka výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^3 znamená atóm vodíka a spočíva v tom, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca II



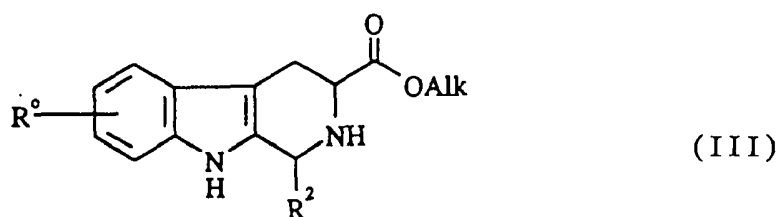
kde

Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metyl alebo etyl a

Hal znamená atóm halogénu, napríklad chlór,

pôsobí primárnym amínom vzorca R^1NH_2 vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad alkohole, ako metanole alebo etanole alebo v zmesi rozpúšťadiel pri teplote 20 °C až teplote varu zmesi pod spätným chladičom, napríklad približne pri teplote 50 °C.

Zlúčeninu všeobecného vzorca II je možné ľahko pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca III



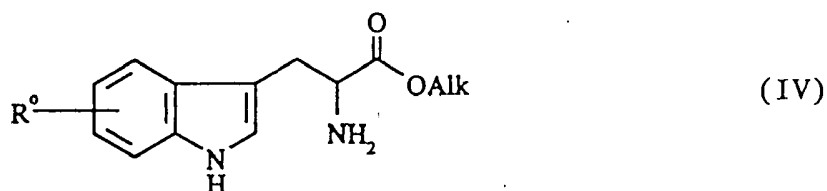
pôsobí halogénacetylhalogenidom, napríklad chlóracetylchloridom vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v halogenovanom uhľovodíku, ako trichlórmetáne alebo dichlórmetáne alebo v éteri, ako tetrahydrofuráne, s výhodou v prítomnosti bázy, napríklad organického amínu, ako trialkylamínu, napríklad trietylaminu alebo uhličitanov alebo hydrogénuhličitanov alkalického kovu, napríklad hydrogénuhličitanu sodného. Reakcia dobre prebieha pri teplote -20 až +20 °C, napríklad pri teplote približne 0 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné tiež pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca III v dvoch stupňoch cez zlúčeninu všeobecného vzorca II, ktorá sa izoluje bez ďalšieho čistenia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť vo forme jednotlivých enantiomérov v dvoch stupňoch z príslušného enantioméru vzorca III alebo vo forme zmesí, napríklad racemátov alebo párov cis- alebo trans-izomérov zo zodpovedajúcich zmesí párov cis- alebo trans-izomérov vzorca III.

Jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu je možné pripraviť z racemátov ich delením známymi postupmi na delenie racemických zmesí na enantioméry, napríklad použitím vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC) na chirálnom stĺpci, napríklad na stĺpci Hypersil s naftylmočovinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III je možné ľahko pripraviť z alkylesteru tryptofánu všeobecného vzorca IV



kde Alk má vyššie uvedený význam, alebo zo soli tejto látky, napríklad jej hydrochloridu podľa jedného z dvoch nasledujúcich postupov a) a b). Postup b) je vhodný len na prípravu cis-izomérov vzorca III a môže byť zvlášť vhodný na prípravu jednotlivých cis-enantiomérov vzorca III za použitia alkylesterov D- alebo L-tryptofánu podľa potreby.

Postup a)

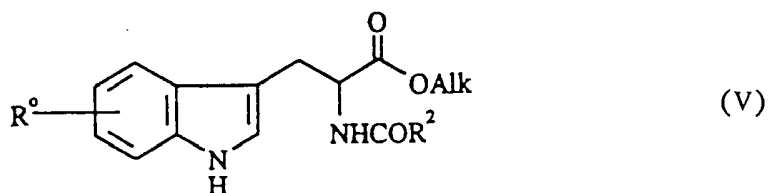
Tento postup spočíva v Pictet-Spenglerovej cyklizácii medzi zlúčeninou všeobecného vzorca IV a aldehydom vzorca R^2CHO . Reakciu je možné ľahko uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v halogenovanom uhľovodíku alebo dichlórmetáne alebo v aromatickom uhľovodíku ako napríklad toluéne v prítomnosti napríklad kyseliny trifluóroctovej. Reakcia dobre prebieha pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplote varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom, zlúčeninu vzorca III je možné získať v jednom stupni. Reakciu je tiež možné vykonávať v rozpúšťadle, napríklad v aromatickom uhľovodíku, ako benzénu alebo toluénu pri teplote varu pod spätným chladičom, prípadne pri použití Dean-Starkovho prístroja na zachytenie vytvorenej vody.

Pri reakcii vzniká zmes izomérov cis a trans, môže ísť o jednotlivé enantioméry alebo o racemáty párov izomérov cis a trans v závislosti na tom, či bol ako východiskový materiál použitý racemický alebo enantiomérne čistý alkylester

tryptofánu. Jednotlivé enantioméry cis a trans je možné zo zmesi oddeliť frakčnou kryštalizáciou alebo chromatografiou, napríklad rýchlou chromatografiou na stĺpci za použitia príslušných rozpúšťadiel a elučných činidiel. Podobne je možné páry izomérov cis a trans oddeliť chromatograficky, napríklad rýchlou chromatografiou na stĺpci za použitia príslušných elučných činidiel. Opticky čistý trans-izomér je tiež možné premeniť na opticky čistý cis-izomér za použitia vhodného epimeračného postupu. Jeden z takýchto postupov spočíva v tom, že sa na izomér trans alebo na zmes izomérov cis a trans v pomere 1:1 pôsobí roztokom chlorovodíka v metanole alebo vo vode pri teplote 0 °C až teplote varu roztoku pod spätným chladičom. Zmes je potom možné podrobiť chromatografii, napríklad rýchlej chromatografii na stĺpci na rozdelenie výsledných diastereoizomérov alebo môže pri použití vodného roztoku chlorovodíka dôjsť k vyzrážaniu požadovaného izoméru cis vo forme hydrochloridu, ktorý je potom možné oddeliť filtráciou.

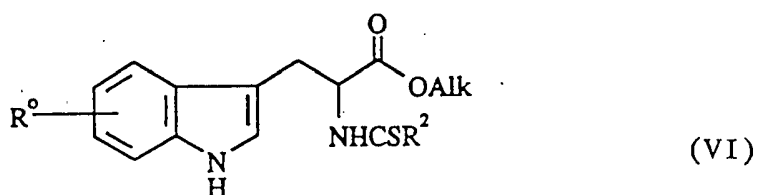
Postup b)

Tento postup sa vykonáva v štyroch stupňoch, vychádza sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV alebo jeho solí, napríklad z jej hydrochloridu. Postup je zvlášť vhodný na prípravu 1R,3R-izoméru vzorca III z alkylesteru D-tryptofánu vzorca IV alebo jeho solí, napríklad hydrochloridu. V prvom stupni i) sa na zlúčeninu vzorca IV pôsobí halogenidom kyseliny vzorca R^2COHal , kde Hal má vyššie uvedený význam, v prítomnosti bázy, napríklad organickej bázy, ako trialkylamínu, napríklad trietylaminu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca V

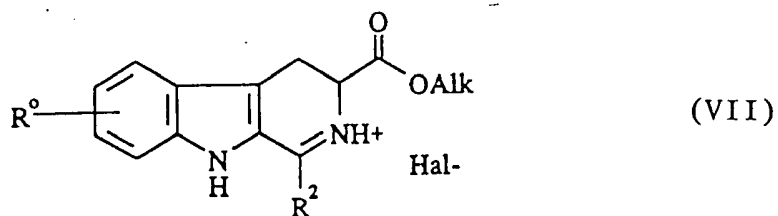


Reakciu je možné ľahko uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad halogenovanom uhľovodíku ako dichlórmetáne alebo v éteri ako tetrahydrofuráne pri teplote -20 až +40 °C.

V stupni ii) sa na zlúčeninu vzorca V pôsobí príslušným činidlom na premenu amidovej skupiny na skupinu tioamidovú. Vhodné sulfuračné činidlá sú v danej oblasti techniky dobre známe. Reakciu je napríklad možné ľahko uskutočniť tak, že sa na zlúčeninu vzorca V pôsobí Lawessonovým reakčným činidlom. Reakciu je možné ľahko uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v éteri, ako dimetoxyetanole alebo v aromatickom uhľovodíku, napríklad v toluéne pri zvýšenej teplote, napríklad v rozmedzí 40 až 80 °C za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VI



V stupni iii) sa na zlúčeninu všeobecného vzorca VI pôsobí vhodným reakčným činidlom na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca VII

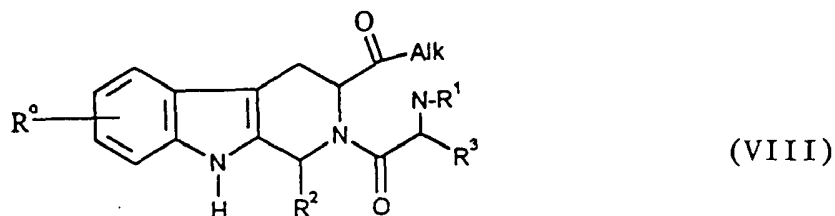


kde Hal znamená atóm halogénu, napríklad jódu. Reakciu je možné ľahko uskutočniť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca VI pôsobí alkylačným činidlom, napríklad metylhaloge-

nidom, ako metyljodidom alebo acylačným činidlom, napríklad acetylhalogenidom, ako acetylchloridom vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v halogenovanom uhľovodíku, ako napríklad dichlórmetáne pri zvýšenej teplote, napríklad pri teplote varu zmesi pod spätným chladičom.

V stupni iv) je možné na výsledný iminiumhalogenid všeobecného vzorca VII pôsobiť redukčným činidlom, napríklad hydroborátom, ako hydroborátom sodným za vzniku požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca III. Túto redukciu je možné ľahko uskutočniť pri nižšej teplote, napríklad v rozmedzí -100 až 0 °C vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v alkohole ako metanole.

Podľa postupu B podľa vynálezu je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 a R^3 spoločne tvoria 3- alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec. Postup B spočíva v cyklizácii zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



kde

Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a R^1 a R^3 spoločne tvorí 3- alebo 4-členný reťazec.

Cyklizácia dobre prebieha v organickom rozpúšťadle alebo rozpúšťadlách, napríklad v alkohole, ako metanole a prípadne éteri, ako tetrahydrofuráne a v prítomnosti redukčného činidla, vhodný je katalyzátor na báze paládia, napríklad paládium na aktívnom uhlí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII je možné ľahko pripraviť reakciou vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca IX



kde

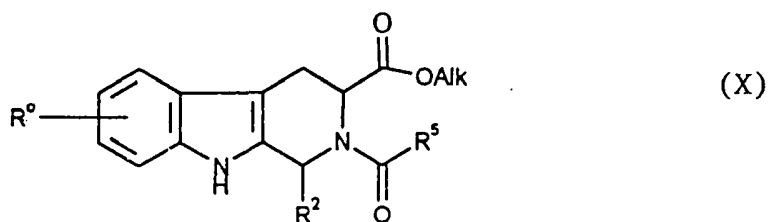
Hal znamená atóm halogénu,

R¹ a R³ znamenajú 3- alebo 4-členný reťazec a

R⁴ znamená ochrannú skupinu, ako benzyloxykarbonyl.

Reakcia sa typicky uskutočňuje v chlorovanom organickom rozpúšťadle, ako dichlórmetáne a terciárnom amíne, ako trietylamíne a podobne.

Podľa postupu C je možné pripraviť zlúčeninu vzorca I, v ktorej R³ znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca X



kde Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a R⁵ znamená alkyl s 2 až 5 atómami uhlíka, substituovaný v polohe 1 atómom halogénu. Cyklizácia sa uskutoční dlhým varom pod spätným chladičom, napríklad 22 až 26 hodín v prítomnosti éterového rozpúšťadla, ako tetrahydrofuránu a vhodného amínu, ako bude ďalej opísané v príkladovej časti.

Zlúčeninu všeobecného vzorca X je možné pripraviť zo zlúčeniny všeobecného vzorca III acyláciou, napríklad reakciou s karboxylovou kyselinou s 3 až 6 atómami uhlíka, substituovanou na uhlíkovom atóme v polohe 2 halogénom v halogenovanom organickom rozpúšťadle, ako dichlórmetáne.

Zlúčeniny vzorca I je možné premeniť na iné zlúčeniny vzorca I. Napríklad v prípade, že R² je substituovaný benzé-

nový kruh, môže byť žiadúce pripraviť vhodne substituovanú zlúčeninu vzorca I podľa postupov A, B alebo C. Ako príklad vhodných premien je možné uviesť premenu nitroskupiny na aminoskupinu alebo aralkyloxyskupiny na hydroxyskupinu redukciou, napríklad pôsobením SnCl_2 alebo paládia na aktívnom uhlí, ďalej je možné premeniť aminoskupinu alebo substituovanú aminoskupinu, na acylaminoskupinu alebo sulfonylamino skupinu bežnou acyláciou alebo sulfonyláciou. V prípade, že R^2 je substituovaný bicyklický systém, je možné ho odstrániť napríklad pôsobením paládia na aktívnom uhlí, takto je možné odstrániť napríklad benzylovú skupinu z bicyklického systému.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami je možné získať tak, že sa na voľnú bázu pôsobí kyselinou a vzniknutá soľ sa izoluje filtráciou alebo odparením rozpúšťadla. Adičné soli s bázami je možné pripraviť analogickým spôsobom. Oba typy solí je možné tvoriť a meniť za použitia ionomeniča.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné izolovať aj ako solváty kryštalizáciou alebo odparením rozpúšťadla.

Je teda možné získať zlúčeninu vzorca I, jej soľ alebo jej solvát, napríklad hydrát tak, že sa uskutoční niektorý z postupov A, B alebo C a potom sa

- i) jednotlivé substituenty premenia na iné skupiny,
- ii) alebo sa vytvorí soľ, alebo sa
- iii) vytvorí solvát, napríklad hydrát.

Podľa vynálezu je možné pripraviť zlúčeniny vzorca II, VIII, X a tiež zlúčeniny všeobecných vzorcov III, V, VI a VII s výnimkou tých látok, v ktorých R^0 je atóm vodíka, R^2 znamená fenyl a Alk znamená metyl.

Výroba zlúčenín podľa vynálezu a medziproduktov bude vysvetlená nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie vynálezu, a v ktorých budú použité nasledujúce skratky: DMSO = dimetylsulfoxid, MeOH = metanol, EtOH = etanol, DMF = dimetylformamid, EtOAc = etylacetát a THF = tetrahydrofurán.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Medziprodukt 1 a 2

Príprava cis a trans izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku 13 g racemického metylesteru tryptofánu a 9,7 g piperonalu v 300 ml bezvodého dichlórmetánu, vychladeného na teplotu 0 °C, bolo za stáleho miešania pridaných po kvapkách 9 ml kyseliny trifluóroctovej a vzniknutý roztok bol ponechaný pri teplote miestnosti reagovať.

Po 4 dňoch bola žltá reakčná zmes zriedená 100 ml dichlórmetánu, premytá nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (množstvo neuvedené) a potom vodou a následne bola vysušená síranom sodným.

Oddelená organická fáza bola za zníženého tlaku odparená do sucha a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou, za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (99: 1) ako elučného činidla.

Ako prvý bol získaný cis-izomér medziproduktu 1 (6,5 g), teplota topenia 90 až 93 °C a potom ako ďalší trans-izomér medziproduktu 2 (6,4 g), teplota topenia 170 °C.

Nasledujúce, ďalej uvedené zlúčeniny, boli získané analogickými postupmi.

Medziprodukt 3 a 4

Príprava cis a trans izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným postupom, bol za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravený cis-izomér medziproduktu 3, vo forme bielej kryštalickej látky, teplota topenia 142 °C a trans-izomér medziproduktu 4, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 209 až 210 °C.

Medziprodukt 5

Príprava cis izoméru metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-metoxym-fenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, bola pripravená, za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 3-metoxym-benzaldehydu, ako východiskových zlúčenín, žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 146 °C.

Medziprodukt 6 a 7

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-etoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-etoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 6, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 180 °C a trans-izomér medziproduktu 7, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 196 až 198 °C.

Medziprodukt 8 a 9

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru tryptofánu a 2,3-dihydrobenzo[b]furán-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 8, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 106 °C až 109 °C a trans-izomér medziproduktu 9, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 219 °C až 222 °C.

Medziprodukt 10 a 11

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-etyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 1,4-benzodioxan-6-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 10, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 104 °C až 106 °C a trans-izomér medziproduktu 11, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 207 °C až 209 °C.

Medziprodukt 12

Príprava zmesi cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-chlórfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, bola za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 2-chlórbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená, v nadpise uvedená, žiadaná zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 154 °C.

Medziprodukt 13 a 14

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-chlórfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-chlórbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 13, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 208 °C až 209 °C a trans-izomér medziproduktu 14, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 108 °C až 109 °C.

Medziprodukt 15 a 16

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-dichlórfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 3,4-dichlórbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 15, vo forme bielej tuhej látky

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.8-7 (m, 8H, H aromat.); 5.15 (brs, 1H, H-1); 3.9 - 3.8 (dd, 1H, H-3) 3.7 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.2 - 3.1 (ddd, 1H, H-4) 2.9 (m, 1H, H-4); 2.4 (brs, 1H, NH)

a trans-izomér medziproduktu 16, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 204 °C.

Medziprodukt 17

Príprava cis-izoméru metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, bola za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 1,2,3,4-tetrahydronaftyl-6-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená, v nadpise uvedená, žiadaná zlúčenina, vo forme bielej tuhej látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.7-7(m, 8H, H aromat.); 5.2 (s, 1H, H-1); 4.0 (dd, 1H, H-3); 3.8 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.2 (m, 1H, H-4); 3.0 (m, 1H, H-4); 2.7 (m, 4H, CH_2Ar); 1.7 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$).

Medziprodukt 18 a 19

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-naftyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 2-naftylaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medzipro-

duktu 18, vo forme bielej tuhej látky ^1H NMR :
(CDCl_3) δ (ppm) : 8-6.9 (m, 12H, H aromat.) ; 5.4 (s, 1H, H-1) ; 3.95 (dd, 1H, H-3) ; 3.7 (s, 3H, CO_2CH_3) 3.2 (ddd, 1H, H-4) ; 3 (m, 1H, H-4) ; 2.5 (brs, 1H, NH)
a trans-izomér medziproduktu 19 (0,6 g), vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 119 °C.

Medziprodukt 20 a 21

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-tienyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 2-tiofénkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 20, vo forme svetložltej tuhej látky s teplotou topenia 134 °C až 137 °C a trans-izomér medziproduktu 21, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 169 °C.

Medziprodukt 22 a 23

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-tienyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 3-tiofénkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 22, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 130 °C a trans-izomér medziproduktu 23, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 182 °C až 184 °C.

Medziprodukt 24 a 25

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-bróm-2-tienyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia

racemického metylesteru tryptofánu a 5-bróm-2-tiofénkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 24, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 130 °C a trans-izomér medziproduktu 25, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 205 °C.

Medziprodukt 26 a 27

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-bróm-2-tienyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-bróm-2-tiofénkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 26, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 200 °C a trans-izomér medziproduktu 27, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 120 °C.

Medziprodukt 28

Príprava zmesi cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-furyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 3-furylaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 130 °C.

Medziprodukt 29 a 30

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-metyl-2-furyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 5-metyl-furalu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medzipro-

duktu 29, vo forme látky olejovitej konzistencie $^1\text{H NMR}$
(CDCl_3) δ (ppm) : 7.7 (brs, 1H, NH indol); 7.5 (d, 1H, H aromat.); 7.25-6.9 (m, 3H, H aromat.); 6.15 (d, 1H, H aromat.); 5.85 (m, 1H, H aromat.); 5.25 (brs, 1H, H-1); 4.2 (q, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.8 (dd, 1H, H-3); 3.2 - 2.8 (m, 2H, H-4); 2.2 (s, 3H, CH_3); 1.25 (t, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

a trans-izomér medziproduktu 30, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 152 °C.

Medziprodukt 31 a 32

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-metylfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a p-tolualdehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 31, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 148 °C a trans-izomér medziproduktu 32, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 180 °C.

Medziprodukt 33 a 34

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-metylfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a m-tolualdehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 33, vo forme bielej kryštalickej látky $^1\text{H NMR}$
(CDCl_3) δ (ppm) : 7.6-7 (m, 9H, H aromat.); 5.2 (brs, 1H, H-1) ; 4-3.9 (dd, 1H, H-3) 3.8 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3.2 - 3.1 (ddd, 1H, H-4) 3 (m, 1H, H-4) ; 2.35 (s, 3H, CH_3) ; 1.7 (brs, 1H, NH)

a trans-izomér medziproduktu 34, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 175 °C.

Medziprodukt 35 a 36

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-trifluórmetylfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-trifluórmetylbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 35, vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 190 °C a trans-izomér medziproduktu 36, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 203 °C.

Medziprodukt 37 a 38

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-kyanofenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-kyanobenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 37, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 200 °C a trans-izomér medziproduktu 38, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 156 °C.

Medziprodukt 39

Príprava cis-izoméru metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-hydroxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-hydroxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme svetložltej kryštalickej látky.

^1H NMR (DMSO) $\delta(\text{ppm})$: 10.3 (s, 1H, NH-indol) 9.4 (s, 1H, OH) ; 7.8 - 7.5 (m, 8H, H aromat.) ; 5.1 (brs, 1H, H-1) ; 3.9 (m, 1H, H-3) ; 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3) 3.1 (m, 1H, H-4) ; 2.8 (m, 1H, H-4).

Medziprodukt 40

Príprava cis-izoméru metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-hydroxy-4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 3-hydroxy-4-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 140 °C až 148 °C.

Medziprodukt 41

Príprava cis-izoméru metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-hydroxy-3-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-hydroxy-3-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 195 °C.

Medziprodukt 42

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-etylphenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-etylbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme cis- a trans-izomérov, cis-izomér, vo forme bielej tuhej látky ^1H NMR (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.65-7.1 (m, 9H, H aromat.); 5.25 (brs, 1H, H-1); 4 (dd, 1H, H-3); 3.9 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.4 (ddd, 1H, H-4); 3.1 (m, 1H, H-4); 2.7 (q, 2H, CH_2CH_3) 1.4 (t, 3H, CH_2CH_3).

trans-izomér, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 187 °C.

Medziprodukt 43 a 44

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-izopropylfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru tryptofánu a 4-izopropylbenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 43, vo forme bielej kryštalickej látky ^1H NMR (DMSO) $\delta(\text{ppm})$: 10.15 (s, 1H, NH indol); 7.3-6.7 (m, 8H, H aromat.); 5 (brs, 1H, H-1); 3.6 (m, 1H, H-3); 3.5 (s, 3H, CO_2CH_3); 2.95-2.5 (m, 3H, H-4 + $\text{CH}(\text{Me})_2$) 2.4 (brs, 1H, NH); 1(d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$)

a trans-izomér medziproduktu 44, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 189 °C.

Medziprodukt 45 a 46

Príprava cis- a trans-izomérov etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-nitrofenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického etylesteru tryptofánu a 4-nitrobenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 45, vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 168 °C a trans-izomér medziproduktu 46, vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 195 °C.

Medziprodukt 47

Príprava zmesi cis- a trans-izomérov etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-dimetylaminofenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického etylesteru tryptofánu a 4-dimetylaminobenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravená žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 170 °C.

Medziprodukt 48 a 49

Príprava cis- a trans-izomérov etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-pyridyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického etylesteru tryptofánu a 3-pyridínkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 48, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 230 °C až 232 °C a trans-izomér medziproduktu 49, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 210 °C až 214 °C.

Medziprodukt 50 a 51

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-fluór-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru 5-fluórtryptofánu a piperonalu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 50, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 60 °C a trans-izomér medziproduktu 51, vo forme krémovej tuhej látky s teplotou topenia 213 °C.

Medziprodukt 52 a 53

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-fluór-1-(4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia racemického metylesteru 5-fluórtryptofánu a 4-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 52, vo forme tuhej látky

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 7.4-6.8 (m, 8H, H aromat.) ; 5.15 (brs, 1H, H-1) ; 3.9 (dd, 1H, H-3) 3.8 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3.2-2.9 (m, 2H, H-4)

a trans-izomér medziproduktu 53, vo forme tuhej látky s teplotou topenia 197 °C.

Medziprodukt 54 a 55

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu
a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku 11 g metylesteru D-tryptofánu a 7,9 g piperonalu, v 400 ml bezvodého dichlórmétánu, vychladeného na teplotu 0 °C, bolo za stáleho miešania pridaných po kvapkách 7,7 ml kyseliny trifluóroctovej a vzniknutý roztok bol ponechaný pri teplote miestnosti reagovať.

Po 4 dňoch bola žltá reakčná zmes zriedená s 200 ml dichlórmétánu, premytá nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (množstvo nie je uvedené), potom 3 x 200 ml vody a následne bola reakčná zmes vysušená síranom sodným. Oddelená organická fáza bola za zníženého tlaku odparená a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmétán/etylacetát (97:3), ako elučného činidla.

Ako prvý bol získaný cis-izomér medziproduktu 54 (6,5 g) s teplotou topenia 154 °C a potom ako ďalší trans-izomér medziproduktu 55 (8,4 g) s teplotou topenia 188 °C.

Nasledujúce, ďalej uvedené zlúčeniny, boli získané analogickými postupmi.

Medziprodukt 56

Príprava cis-izoméru (1S,3S)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu
a

trans-izoméru (1R,3S)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru L-tryptofánu a piperonalu, ako východiskových materiálov, pripravené cis- a trans-izoméry žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, cis-izomér, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 154 °C a trans-izomér, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 187 °C až 189 °C.

Medziprodukt 57 a 58

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 4-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 57, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 124 °C až 125 °C a trans-izomér medziproduktu 58, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 212 °C až 222 °C.

Medziprodukt 59 a 60

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-chlór-4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-chlór-4-metoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 3-chlór-4-metoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 59, izolovaný ako hydrochlorid, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 200 °C a trans-izomér me-

dziprodktu 60, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 164 °C.

Medziprodukt 61 a 62

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2,3-dihydroxybenzo[b]furan-5-yl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-(2,3-dihydroxybenzo[b]furan-5-yl))-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 61, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 282 °C a trans-izomér medziproduktu 60, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 204 °C.

Medziprodukt 63 a 64

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-indanyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-indanyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a indán-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 63, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 130 °C až 131 °C a trans-izomér medziproduktu 64, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 196 °C.

Medziprodukt 65

Príprava cis- a trans-izomérov etyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-trifluórmetoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia etylesteru D-tryptofánu a 4-trifluórmetoxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis- a trans izoméry žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny a to cis-izomér, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 88 °C a trans-izomér, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 152 °C.

Medziprodukt 66

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-metyl-2-tienyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 5-metyl-2-tiofénkarboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis- a trans izoméry žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny a to cis-izomér, vo forme látky olejovitej konzistencie

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 8.4 (brs, 1H, NH-indol);

7.7 - 6.6 (m, 6H, H arom.); 5.5 (brs, 1H, H-1); 3.9 (dd, 1H, H-3); 3.85 (s, 3H,

CO_2CH_3); 3.3 - 2.9 (m, 2H, H-4); 2.5 (s, 3H, CH_3).

a trans-izomér, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 194 °C.

Medziprodukt 67 a 68

Príprava (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

(1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku metylesteru D-tryptofánu (získanému spracovaním príslušného hydrochloridu vo vode s nasýteným vodným

roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vytrepaním s dichlórmetánom) (25,7 g) a 19,4 g piperonalu v 700 ml bezvodého dichlórmetánu, vychladeného na teplotu 0 °C, bolo pridaných za stáleho miešania po kvapkách 18,1 ml kyseliny trifluórotovej a vzniknutý roztok bol ponechaný pri teplote 4 °C reagovať.

Po 5 dňoch bola žltá reakčná zmes zriedená s 500 ml dichlórmetánu. Po oddelení bola organická fáza premytá nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom 3 x 500 ml vody až do neutrálneho pH a potom bola zmienená fáza vysušená síranom sodným.

Potom bola organická fáza za zníženého tlaku odparená na objem približne 500 ml a trans-izomér, ktorý vykryštalizoval, bol prefiltrovaný a filtrát bol zahustený na objem 200 ml.

Vykryštalizovala ďalšia frakcia trans-izoméru. Potom boli frakcie trans-izoméru spojené a bol získaný (1S,3R) izomér, medziprodukt 67, vo forme bielej kryštalickej látky (11,4 g) s teplotou topenia 188 °C.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +32,40^\circ$ (c = 1,03, chloroform)

Filtrát, obsahujúci prevažne cis-izomér, bol zahustený na 100 ml a bolo k nemu pridaných 100 ml izopropyléteru.

Po ochladení, vykryštalizoval izomér (1R,3R), medziprodukt 68, vo forme bielej tuhej látky (17,4 g) s teplotou topenia 154 °C až 155 °C.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +24,40^\circ$ (c = 1,03, chloroform)

Medziprodukt 69

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Postup A

Roztok, pripravený rozpustením 5 g medziproduktu 67, ktorého príprava je opísaná vyššie, v 150 ml metanolu, bol prebublávaný pri teplote 0 °C po dobu niekoľkých minút plyn-

ným chlorovodíkom a vzniknutý, žltý roztok bol zahrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol získaný zvyšok zalkalizovaný nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom bol vytrepaný s dichlórmetánom.

Oddelená organická fáza bola premytá vodou, vysušená síranom sodným a po prečistení rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (99:1), ako elučného činidla, bolo získaných 2,3 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, zodpovedajúcej autentickej vzorke medziproduktu 68.

Postup B

V 78,5 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 400 ml vody, bolo zahrievaných pri teplote 60 °C 25 g medziproduktu 67, po dobu 36 hodín. Z pôvodného svetložltého roztoku sa vyzrážala biela tuhá látka. Potom bola zmes vytemperovaná na teplotu 0 °C a tuhá zrazenina bola odfiltrovaná.

Tuhý zvyšok bol potom premytý 3 x 200 ml diizopropyléteru a vysušený.

Bolo získaných 20 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny ako hydrochloridu, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 209 °C až 212 °C (rozklad)

Postup C

Zmes cis- a trans-izomérov medziproduktov 54 a 55 (1:1), ktorých príprava je opísaná vyššie (2 g), bola zahrievaná v zmesi 6,8 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 15 ml vody pri teplote 50 °C, po dobu 72 hodín.

Analogickým postupom, opísaným vyššie v postupe B, bol získaný hydrochlorid žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny (1,7 g), vo forme bielej tuhej látky.

Medziprodukt 70

Príprava (R)-N^{alfa}-(3,4-metyléndioxyfenylkarbonyl)-tryptofanu-metylesteru

K suspenzii 10,2 g metylesteru D-tryptofán-hydrochloridu, v 150 ml bezvodého dichlórmétanu, vychladenej na teplotu 0 °C, bolo pridaných po kvapkách 12,3 ml trietylamínu. K výslednému roztoku bol pri uvedenej teplote pridaný po častiach piperonyloylchlorid v tuhej forme (8,16 g) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 2 hodín. Potom bola zmes postupne premytá vodou, 0,5 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej, opäť vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nakoniec opäť vodou. Po vysušení zmesi síranom sodným a odparením rozpúšťadla za zníženého tlaku, bola výsledná látka olejovitej konzistencie mechanicky spracovaná a vybratá z horúceho cyklohexánu.

Bolo získaných 14,7 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 123 °C až 124 °C.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -84,40^\circ$ ($c = 1,04$, chloroform)

Medziprodukt 71

Príprava (R)-N^{alfa}-(3,4-metyléndioxyfenyltiokarbonyl)tryptofánu-metylesteru

Zmes 14 ml medziproduktu 70, ktorého príprava je opísaná vyššie a Lawessonovho činidla, t.j. 2,4-bis-(4-metoxifenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (9,28 g) v 280 ml dimetoxyetánu, bola zahrievaná za stáleho miešania v atmosfére dusíka a pri teplote 60 °C po dobu 16 hodín. Potom bola reakčná zmes odparená do sucha a získaná látka olejovitej konzistencie bola rozpustená v etylacetáte a potom bola postupne premytá vodným nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou a následne bola vysušená síranom sodným.

Po zahustení za zníženého tlaku bol získaný zvyšok, vo forme látky olejovitej konzistencie, mechanicky spracovaný

a vybratý z cyklohexánu a žltá látka práškovitej konzistencie, bola odfiltrovaná a premytá vychladeným metanolom.

Bolo získaných 9,74 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny s teplotou topenia 129 °C až 130 °C.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -186,8^\circ$ ($c = 1,14$, chloroform).

Medziprodukt 72

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Roztok 9 g medziproduktu 71, ktorého príprava je opísaná vyššie a 10 ml metyljodidu, v 200 ml bezvodého dichlórmetánu, bol zahrievaný za refluxu pod spätným chladičom za neprístupu svetla a v atmosfére argónu po dobu 24 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bola zvyšná oranžová látka olejovitej konzistencie, mechanicky spracovaná a vybratá z hexánu a získaný tuhý zvyšok bol premytý éterom a bez ďalšieho čistenia bol použitý pri ďalšom spracovaní v nasledujúcom stupni.

Vyššie zmienená, získaná zlúčenina (13,11 g) bola rozpustená v 250 ml metanolu a vzniknutý roztok bol vychladený na teplotu -78 °C. K vychladenému roztoku bolo po častiach pridaných 0,99 g tetrahydroboritanu sodného a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri uvedenej teplote po dobu 1 hodiny.

Potom bola reakcia prerušená pridaním 10 ml acetónu a rozpúšťadlo bolo za zníženého tlaku odstránené. Získaný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne, premytý vodou a potom soľankou a následne vysušený so síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla bolo zvyšná oranžová látka olejovitej konzistencie mechanicky spracovaná a vybratá z horúcej zmesi dietyléter/cyklohexán a získaná oranžová látka práškovitej konzistencie bola prekryštalizovaná zo zmesi dietyléter/pentán. Bolo získaných 5,15 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej látky, zodpovedajúcej autentickej vzorke medziproduktu 68.

Medziprodukt 73

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-chlóracetyl-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Postup A

K roztoku 9,7 g medziproduktu 72, ktorého príprava je opísaná vyššie a 2,79 g hydrogénuhličitanu sodného v 200 ml bezvodého chloroformu, bolo pridaných za miešania pri teplote 0 °C v atmosfére dusíka po kvapkách 5,30 ml chlóracetylchloridu. Vzniknutá reakčná zmes bola potom pri teplote 0 °C miešaná po dobu 1 hodiny a potom bola zriedená 100 ml chloroformu. Za stáleho miešania bolo potom k reakčnej zmesi pridaných po kvapkách 100 ml vody a potom nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného.

Potom bola oddelená organická fáza premytá vodou až do neutrálnej reakcie a vysušená síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol získaný zvyšok vo forme látky olejovitej konzistencie prekryštalizovaný z éteru.

Bolo získaných 9,95 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej tuhej látky s teplotou topenia 233 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -125,4^\circ$ ($c = 1,17$, chloroform).

Postup B

K roztoku 16,1 g medziproduktu 72, ktorého príprava je opísaná vyššie a 7 ml trietylamínu, v 200 ml bezvodého dichlórmétanu, bolo pridaných pri teplote 0 °C v atmosfére dusíka po kvapkách 4 ml chlóracetylchloridu a vzniknutý roztok bol miešaný pri teplote 0 °C po dobu 30 minút a potom bol zriedený s 300 ml dichlórmétanu. Reakčná zmes bola potom premytá 200 ml vody, potom sa 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a nakoniec so 400 ml soľanky. Po vysušení síranom sodným a zahustení za zníženého tlaku zmesi, bola zvyšná tuhá látka premytá s éterom (300 ml).

Bolo získaných 18,3 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej tuhej látky.

Medziprodukt 74

Príprava cis- a trans-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-metyl-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Cis- a trans-izoméry žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, boli pripravené analogickým postupom, opísaným pri príprave medziproduktu 1, s tým rozdielom, že ako východiskové materiály boli použité racemický 5-metyl-tryptofán-metyléster a piperonal.

Bol získaný cis-izomér vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 85 °C a trans-izomér vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 185 °C.

Medziprodukt 75 a 76

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(7-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxaziny)))-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(7-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxaziny)))-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktu 54 a 55, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazín-7-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 75 vo forme látky olejovitej konzistencie

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 7.6-7.1 (m, 5H) ; 6.9-6.6 (m, 3H) ; 5.15 (br s, 1H) ; 4.3 (t, 2H) ; 4 (dd, 1H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.3 (t, 2H) ; 3.3-2.95 (m, 2H) ; 2.9 (s, 3H) ; 1.6 (br s)

a trans-izomér medziproduktu 76, vo forme bielej kryštalickej

kej látky s teplotou topenia 119 až 121 °C.

Medziprodukt 77

Príprava zmesi (1R,3R) a (1S,3R)-izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-(N-benzylindolínyl))-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktu 54 a 55, bol za použitia metylesteru D-tryptofánu a N-benzylindolín-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravený medziprodukt 77, vo forme látky olejovitej konzistencie.

Vyššie opísaným, analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktov 54 a 55, bol za použitia metylesteru D-tryptofánu a N-benzylidín-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravený medziprodukt 77, vo forme látky olejovitej konzistencie.

Medziprodukt 78 a 79

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-karbometoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu
a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-karbometoxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktu 54 a 55, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a metyl-4-formylbenzoátu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 78, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotu topenia 157 až 160 °C a trans-izomér medziproduktu 79, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 124 až 126 °C.

Medziprodukt 80

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-[2-(benzyl-oxykarbonyl)-R-prolyl]-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)]-9H-pyrido-[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Za stáleho miešania bol k roztoku 0,7 g (2 mmol) medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie a 0,33 ml (2,4 mmol) trietylaminu, v 15 ml dichlórmetánu, pridaný pri teplote -10 °C po kvapkách roztok 0,64 g (2,4 mmol) chloridu kyseliny N-(benzyloxykarbonyl)-D-pyrol- α -karbónovej, v 10 ml bezvodého dichlórmetánu. Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote -10 °C po dobu 2 hodín. Potom bola zmes zriedená 50 ml dichlórmetánu a postupne bola premytá 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom bola vysušená síranom sodným.

Potom bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšný surový produkt bol prekryštalizovaný z metanolu.

Bola získaná žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme svetložltej sfarbenej kryštalickej látky (0,75 g) s teplotou topenia 268 až 270 °C.

Medziprodukt 81

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-[2-(benzyl-oxykarbonyl)-S-prolyl]-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)]-9H-pyrido-[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Za stáleho miešania bol k roztoku 0,91 g (2,6 mmol) medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie a 0,44 ml (3,2 mmol) trietylaminu, v 20 ml dichlórmetánu, pridaný pri teplote -10 °C po kvapkách roztok 0,86 g (3,2 mmol) chloridu kyseliny N-(benzyloxykarbonyl)-D-pyrol- α -karbónovej, v 10 ml bezvodého dichlórmetánu. Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote -10 °C po dobu 2 hodín. Potom bola zmes zriedená 60 ml dichlórmetánu a postupne bola premytá 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vod-

ným roztokom chloridu sodného a potom bola vysušená síranom sodným.

Potom bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšný surový produkt bol prekryštalizovaný zo zmesi metanol/voda.

Bola získaných 0,8 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej sfarbenej kryštalickej látky s teplotou topenia 115 až 120 °C.

Medziprodukt 82

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-chlór-propionyl)-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku, pripravenému z 87 µl (1 mmol) kyseliny (S)-(-)-2-chlórpropiónovej, v 15 ml bezvodého dichlórmetánu, bolo pridaných 0,23 g (1,1 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a potom ešte 0,35 g (1 mmol) medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie. Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote miestnosti po dobu 20 hodín. Vytvorená zrazenina dicyklohexylmočoviny bola potom odstránená filtráciou a filtrát bol za vákua odparený.

Zvyšný surový produkt bol prečistený rýchlou chromatografiou, za použitia zmesi toluén/etylacetát (95:5), ako elučného činidla. Získaná látka olejovitej konzistencie bola potom prekryštalizovaná zo zmesi éter/hexán.

Bolo získaných 0,31 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 125 až 127 °C.

Medziprodukt 83

Príprava (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-chlór-propionyl)-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku kyseliny (R)-(+)-2-chlórpropiónovej (191 µl,

2,2 mmol) v 30 ml bezvodého dichlórmetánu, bolo pridaných 0,45 g (2,2 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a potom ešte 0,7 g (2 mmol) medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie. Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote miestnosti po dobu 20 hodín. Vytvorená zrazenina dicyklohexylmočoviny bola potom odstránená filtráciou a filtrát bol za vákua odparený.

Zvyšný surový produkt bol prečistený rýchlou chromatografiou, za použitia zmesi toluén/etylacetát (95:5), ako elučného činidla.

Produkt olejovitej konzistencie bol potom prekryštalizovaný zo zmesi éter/hexán. Bolo získaných 0,74 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 126 až 128 °C.

Medziprodukt 84 a 85

Príprava cis-izoméru (1R,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-dibenzyloxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu a

trans-izoméru (1S,3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3,4-dibenzyloxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-karboxylátu

Vyššie opísaným, analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktu 54 a 55, boli za použitia metylesteru D-tryptofánu a 3,4-dibenzyloxybenzaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravené cis-izomér medziproduktu 84, vo forme látky olejovitej konzistencie

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.5 - 6.95 (m, 15H); 6.85 (s, 1H); 6.75 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 5 (br s, 1H); 4.95 (d, 2H) 3.85 (dd, 1H); 3.7 (s, 3H); 3.2-2.8 (m, 2H); 2.3 (br s, 1H)

a trans-izomér medziproduktu 85, vo forme látky olejovitej konzistencie

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.6-7 (m, 15H); 6.9- 6.7 (m, 3H); 5.2 (br s, 1H); 5.1 (s, 2H); 5 (s, 2H); 3.8 (t, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.3-3 (m, 2H); 2.25 (br s, 1H).

Medziprodukt 86

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-dibenzyl-oxyfenyl)-2-metyl-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým dvojstupňovým postupom, za použitia medzi-produktu 84, ktorého príprava je opísaná vyššie a metylamínu, ako východiskových materiálov, bola po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/éter, získaná žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 158 až 160 °C.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -11,7^\circ$ ($c = 1,23$, chloroform).

Medziprodukt 87

Príprava zmesi (1R,3R) a (1S,3R) izomérov metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-(2-metylizoinolín))-9H-pyrido[3,4-b]-indol-3-karboxylátu

Analogickým postupom, použitým na prípravu medziproduktu 54 a 55, bol za použitia metylesteru D-tryptofánu a N-metylizoinolín-5-karboxaldehydu, ako východiskových materiálov, pripravený medziprodukt 87, vo forme látky olejovitej konzistencie.

Príklad 1

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Stupeň a)

Príprava cis-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-chlóracetyl-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido[3,4-b]-indol-3-karboxylátu

Za stáleho miešania bolo k roztoku 2 g medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie a 0,6 g hydrogénuhli-

čitanu sodného v 40 ml bezvodého chloroformu, pridaných pri teplote 0 °C po kvapkách 1,1 ml chlóracetylchloridu. Vzniknutá reakčná zmes bola potom pri teplote 0 °C miešaná po dobu 1 hodiny a potom bola zriedená pridaným chloroformom. Potom bola za stáleho miešania pridaná k zmesi po kvapkách voda (20 ml) a potom ešte nasýtený vodný roztok hydrogénuhlíčitánu sodného. Oddelená organická fáza bola potom premytá vodou až do neutrálnej reakcie a potom bola vysušená síranom sodným.

Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku, bola získaná vo forme látky olejovitej konzistencie žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá bola ešte prekryštalizovaná z éteru.

Boli získané 2 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, ktorá bola použitá bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom stupni b) s teplotou topenia 215 až 218 °C

Stupeň b)

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Za stáleho miešania bol k suspenzii 0,34 g chlóracetylového medziproduktu, ktorého príprava je opísaná v prechádzajúcom stupni a) v 20 ml metanolu, pridaný pri teplote miestnosti roztok 0,37 ml metylamínu (33%-ný roztok v etanole) a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 50 °C v atmosfére dusíka po dobu 14 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol zvyšok rozpustený v 50 ml dichlórmétánu a vzniknutý roztok bol premytý 3 x 30 ml vody, potom bol vysušený síranom sodným a zahustený do sucha.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmétán/metanol (99:1) ako elučného činidla a potom bol ešte prekryštalizovaný z metanolu.

Bolo získaných 0,19 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlú-

čeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 253 až 255 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{19}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,86, H 4,92, N 10,79 %

nájdené: C 67,53, H 4,99, N 10,62 %.

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené analogickým, vyššie opísaným spôsobom.

Príklad 2

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-10-fluór-6-(4-metoxyfenyl)-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 52 (ktorého príprava je opísaná vyššie), ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 182 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{26}FN_3O_3$ (0,10 H_2O):

vypočítané: C 68,67, H 6,04, N 9,61 %

nájdené: C 68,38, H 6,11, N 9,53 %.

Príklad 3

Príprava trans-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 2 (ktorého príprava je opísaná vyššie), ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z toluénu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s tep-

lotou topenia 301 až 303 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{19}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,86, H 4,92, N 10,79 %

nájdené: C 67,98, H 4,98, N 10,73 %.

Príklad 4

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxy-fenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia amoniaku a medziproduktu 1 (ktorého príprava je opísaná vyššie), ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 283 až 285 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{17}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,19, H 4,56, N 11,19 %

nájdené: C 67,04, H 4,49, N 11,10 %.

Príklad 5

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-10-fluór-6-(4-metoxifenyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2,2,2-trifluóretylamínu a medziproduktu 2 (ktorého príprava je opísaná vyššie), ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi etanol/diizopropyléteru, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 190 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{19}F_4N_3O_3$:

vypočítané: C 59,87, H 4,15, N 9,11 %
nájdené: C 59,81, H 4,18, N 9,21 %.

Príklad 6

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-10-fluór-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 50 (ktorého príprava je opísaná vyššie), ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 292 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{18}FN_3O_4$:

vypočítané: C 64,86, H 4,45, N 10,31 %
nájdené: C 64,66, H 4,60, N 10,21 %.

Príklad 7

Príprava (6R,12aS)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a trans-izoméru medziproduktu 56, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z toluénu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 287 až 289 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{19}N_3O_4$ (0,25 toluénu):

vypočítané: C 69,16, H 5,13, N 10,19 %
nájdené: C 69,09, H 5,14, N 10,19 %

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -293,40^\circ$ (c = 1,28, chloroform).

Príklad 8

Príprava (6S,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 55, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z toluénu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 287 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{19}N_3O_4$ (0,3 toluénu):

vypočítané: C 69,41, H 5,17, N 10,08 %

nájdené: C 69,56, H 5,24, N 10,08 %

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +297,90^\circ$ (c = 1,21, chloroform).

Príklad 9

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-[2-(2-pyridyl)etyl]-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2-(2-pyridyl)etylaminu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z 2-propanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 218 až 222 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{24}N_4O_4$:

vypočítané: C 69,99, H 5,03, N 11,66 %

nájdené: C 69,92, H 5,16, N 11,48 %

Príklad 10

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(2-pyridylmetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2-pyridylmetylaminu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dimetylformamid/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej kryštalickej látky s teplotou topenia 285 až 286 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{22}N_4O_4$ (0,4 vody):

vypočítané: C 68,46, H 4,85, N 11,83 %

nájdené: C 68,58, H 4,88, N 11,90 %.

Príklad 11

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(3-pyridylmetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 3-pyridylmetylaminu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/metanol, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej kryštalickej látky s teplotou topenia 292 až 293 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{22}N_4O_4$:

vypočítané: C 69,52, H 4,75, N 12,01 %

nájdené: C 69,27, H 4,74, N 11,37 %.

Príklad 12

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(4-pyridylmetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 4-pyridylmetylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme svetložltej kryštalickej látky s teplotou topenia 273 až 274 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{22}N_4O_4$ (1,80 vody):

vypočítané: C 65,00, H 5,17, N 11,23 %

nájdené: C 65,11, H 4,85, N 11,07 %.

Príklad 13

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-etyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia etylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 272 až 274 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42 %

nájdené: C 68,52, H 5,35, N 10,53 %.

Príklad 14

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(2,2,2-trifluóretyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido-

[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2,2,2-trifluóretylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 303 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{18}F_3N_3O_4$:

vypočítané: C 60,40, H 3,97, N 9,19 %

nájdené: C 60,43, H 4,15, N 9,16 %.

Príklad 15

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxy-fenyl)-2-propyl-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia propylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 270 až 271 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{23}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,05, H 5,55, N 10,07 %

nájdené: C 69,22, H 5,50, N 9,80 %.

Príklad 16

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom,

bola pripravená za použitia izopropylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 248 až 250 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{23}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,05, H 5,55, N 10,07 %

nájdené: C 68,86, H 5,66, N 10,21 %.

Príklad 17

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 290 až 292 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,39, H 5,10, N 10,11 %

nájdené: C 69,11, H 5,20, N 9,94 %.

Príklad 18

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná

v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 241 až 243 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,59, H 5,84, N 9,74 %

nájdené: C 69,77, H 5,82, N 9,81 %.

Príklad 19

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 2, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z toluénu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 243 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,59, H 5,84, N 9,74 %

nájdené: C 69,80, H 5,78, N 9,52 %.

Príklad 20

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropylmetyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým dvojstupňovým postupom opísaným vyššie bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 217 až 218 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{23}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,92, H 5,40, N 9,78 %

nájdené: C 70,02, H 5,47, N 9,84 %.

Príklad 21

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopentylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 270 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 70,41, H 5,68, N 9,47 %

nájdené: C 70,58, H 5,63, N 9,38 %.

Príklad 22

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklohexyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklohexylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 268 až 269 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{27}N_3O_4$:

vypočítané: C 70,88, H 5,95, N 9,18 %
nájdené: C 70,82, H 5,89, N 9,21 %.

Príklad 23

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-benzyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia benzylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/hexán, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 285 až 287 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{23}N_3O_4$ (1,0 voda):

vypočítané: C 69,55, H 5,21, N 8,69 %
nájdené: C 69,30, H 5,06, N 8,48 %.

Príklad 24

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(4-fluórbenzyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 4-fluórbenzylamínu a medziproduktu 1, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 281 až 283 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{22}FN_3O_4$:

vypočítané: C 69,56, H 4,59, F 3,93, N 8,69 %
nájdené: C 69,54, H 4,58, F 3,82, N 8,63 %.

Príklad 25

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxifyenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z 2-propanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 257 až 263 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,38, H 5,64, N 11,19 %

nájdené: C 70,11, H 5,55, N 11,15 %.

Príklad 26

Príprava trans-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxifyenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 4, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z diizopropyléteru, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 225 až 228 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,38, H 5,64, N 11,19 %

nájdené: C 70,34, H 5,77, N 11,19 %.

Príklad 27

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-etyl-6-(4-metoxifyenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia etylamínu a medziproduktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 245 až 255 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{23}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,93, H 5,95, N 10,79 %

nájdene: C 70,74, H 6,06, N 10,87 %.

Príklad 28

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxyfenyl)-2-(2,2,2-trifluóretyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2,2,2-trifluóretylamínu a medziproduktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 232 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$:

vypočítané: C 62,30, H 4,55, N 9,48 %

nájdene: C 62,08, H 4,66, N 9,54 %.

Príklad 29

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metoxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise

uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 157 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (0,5 vody):

vypočítané: C 70,40, H 6,62, N 9,85 %

nájdené: C 70,25, H 6,60, N 9,83 %.

Príklad 30

Príprava trans-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metoxym-fenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 4, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 212 až 214 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{27}N_3O_3$:

vypočítané: C 71,92, H 6,52, N 10,06 %

nájdené: C 71,81, H 6,55, N 10,03 %.

Príklad 31

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxym-fenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 180 až 185 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (0,5 vody):

vypočítané: C 71,92, H 6,52, N 10,06 %
nájdené: C 71,81, H 6,55, N 10,03 %.

Príklad 31

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxyfenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medzi-produktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 180 až 185 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (0,5 vody):

vypočítané: C 70,74, H 6,17, N 9,90 %
nájdené: C 70,91, H 6,16, N 9,80 %.

Príklad 32

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-benzyl-6-(4-metoxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia benzylaminu a medzi-produktu 3, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 275 až 279 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{25}N_3O_3$:

vypočítané: C 74,48, H 5,58, N 9,31 %
nájdené: C 74,53, H 5,60, N 9,20 %.

Príklad 33

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-metoxyfenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 5, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 267 až 269 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,38, H 5,64, N 11,19 %

nájdené: C 70,32, H 5,59, N 11,25 %.

Príklad 34

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-etoxyfenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 6, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 247 až 248 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{23}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,93, H 5,95, N 10,79 %

nájdené: C 71,23, H 5,95, N 10,63 %.

Príklad 35

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-etoxyfenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom,

bola pripravená za použitia cyklopropylmetylamínu a medzi-
produktu 6, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako výcho-
diskových materiálov a po prekryštalizovaní z 2-propanolu,
žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryšťa-
lickej látky s teplotou topenia 160 až 162 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{27}N_3O_3$:

vypočítané: C 72,71, H 6,34, N 9,78 %

nájdene: C 72,28, H 6,39, N 9,71 %

Príklad 36

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydrobenz[b]-
furan-5-yl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-
1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom,
bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 8,
ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových mate-
riálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise
uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s tep-
lotou topenia 292 až 294 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 72,30, H 5,46, N 10,85 %

nájdene: C 71,15, H 5,56, N 10,84 %

Príklad 37

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydrobenz-
[b]-furan-5-yl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-
[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom,
bola pripravená za použitia cyklopropylmetylamínu a medzi-
produktu 8, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako výcho-
diskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žia-

daná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 165 až 166 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{25}N_3O_3$:

vypočítané: C 73,05, H 5,89, N 9,83 %

nájdené: C 73,08, H 5,97, N 9,87 %

Príklad 38

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-etyléndioxy-fenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 10, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 303 až 305 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42 %

nájdené: C 68,35, H 5,31, N 10,27 %

Príklad 39

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-etyléndioxy-fenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 10, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/éter, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo

forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 288 až 290 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 70,41, H 5,68, N 9,47 %

nájdené: C 70,15, H 5,62, N 9,30 %

Príklad 40

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(2-chlór-fenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 12, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 146 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}ClN_3O_2$ (0,75 vody):

vypočítané: C 66,20, H 5,90, N 9,65 %

nájdené: C 66,15, H 5,95, N 9,69 %

Príklad 41

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-chlór-fenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 13, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 274 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{18}ClN_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 65,63, H 4,85, N 10,93 %
nájdené: C 65,39, H 4,84, N 10,85 %

Príklad 42

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-chlór-fenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 13, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi etanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 164 až 166 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}ClN_3O_2$:

vypočítané: C 68,32, H 5,73, Cl 8,40, N 9,96 %
nájdené: C 68,48, H 5,64, Cl 8,37, N 9,99 %

Príklad 43

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(3,4-di-chlór-fenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 15, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi etanol/dimetylformamid, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia väčšou ako 260 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{17}Cl_2N_3O_2$ (0,5 vody):

vypočítané: C 59,39, H 4,29, N 9,93 %
nájdené: C 59,32, H 4,16, N 9,99 %

Príklad 44

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-fenyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a cis-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-fenyl-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylátu¹⁾ ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 243 až 245 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{25}N_3O_2$:

vypočítané: C 74,39, H 6,50, N 10,84 %

nájdené: C 74,54, H 6,51, N 10,86 %

1) D.Soerens so sp., J.Org.Chem., 44, 535-545 (1979).

Príklad 45

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-benzyl-6-fenyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia benzylamínu a cis-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-fenyl-9H-pyrido-[3,4-b]indol-3-karboxylátu ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 193 až 195 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{23}N_3O_2$:

vypočítané: C 76,94, H 5,50, N 9,97 %

nájdené: C 77,23, H 5,54, N 9,97 %

Príklad 46

Príprava trans-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-benzyl-6-fenyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia benzylamínu a cis-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-fenyl-9H-pyrido-[3,4-b]indol-3-karboxylátu ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 284 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{23}N_3O_2$:

vypočítané: C 76,94, H 5,50, N 9,97 %

nájdené: C 76,88, H 5,45, N 9,89 %

Príklad 47

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 17, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia väčšou ako 260 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_2$:

vypočítané: C 75,16, H 6,31, N 10,52 %

nájdené: C 74,93, H 6,43, N 10,63 %

Príklad 48

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-naftyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izopropylamínu a medziproduktu 17, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní (nie je uvedené z čoho),

žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 244 až 246 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{29}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 75,06, H 6,88, N 9,73 %

nájdené: C 75,00, H 6,83, N 9,69 %

Príklad 49

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropylmetyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medzi-produktu 17, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi etanol/pentán, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 125 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{29}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 75,73, H 6,70, N 9,46 %

nájdené: C 75,45, H 6,86, N 9,14 %

Príklad 50

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(2-naftyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylaminu a medzi-produktu 18, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi chlórmetán/metanol, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia vyššou ako 260 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{21}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 75,08, H 5,42, N 10,51 %

nájdené: C 75,35, H 5,42, N 10,49 %

Príklad 51

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(2-tienyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 20, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 226 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{23}N_3O_2S$:

vypočítané: C 67,15, H 5,89, N 10,68 %

nájdené: C 67,39, H 5,88, N 10,77 %.

Príklad 52

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-bróm-2-tienyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 24, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej látky práškoveho charakteru s teplotou topenia 258 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{19}H_{16}BrN_3O_2S$:

vypočítané: C 53,03, H 3,75, N 9,76 %

nájdené: C 53,01, H 3,78, N 9,69 %.

Príklad 53

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-bróm-2-tienyl)-
-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 26, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 292 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{19}H_{16}BrN_3O_2S$ (0,25 vody):

vypočítané: C 52,48, H 3,82, N 9,66 %

nájdené: C 52,46, H 3,81, N 9,60 %.

Príklad 54

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-bróm-2-tienyl)-
-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-
1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 24, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 190 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$:

vypočítané: C 56,18, H 4,29, N 8,93 %

nájdené: C 55,92, H 4,28, N 8,74 %.

Príklad 55

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-bróm-2-tienyl)-
-2-cyklopentyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-
diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopentylamínu a medziproduktu 24, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 252 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{20}BrN_3O_2S$:

vypočítané: C 57,03, H 4,58, N 8,67 %

nájdené: C 56,87, H 4,66, N 8,68 %.

Príklad 56

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(5-metyl-2-tienyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a cis-izoméru medziproduktu 66, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 282 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{20}H_{19}N_3O_2S$ (0,25 vody):

vypočítané: C 64,93, H 5,31, N 11,36 %

nájdené: C 64,84, H 5,28, N 10,81 %.

Príklad 57

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3-tienyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 22, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s tep-

lotou topenia 290 až 295 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{19}H_{17}N_3O_2S$:

vypočítané: C 64,94, H 4,88, N 11,96 %

nájdené: C 64,81, H 4,95, N 11,68 %.

Príklad 58

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(3-tienyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 22, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 236 až 239 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{23}N_3O_2S$:

vypočítané: C 67,15, H 5,89, N 10,68, S 8,15 %

nájdené: C 67,42, H 5,76, N 10,57, S 8,01 %.

Príklad 59

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3-furyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 28, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z éteru, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 250 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{19}H_{17}N_3O_3$ (0,50 vody):

vypočítané: C 66,27, H 5,27, N 12,20 %

nájdené: C 66,33, H 5,48, N 12,02 %.

Príklad 60

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(5-metyl-2-furyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 29, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej práškovej látky s teplotou topenia 303 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{20}H_{19}N_3O_3$ (0,25 vody):

vypočítané: C 67,88, H 5,55, N 11,87 %

nájdené: C 67,90, H 5,50, N 11,98 %.

Príklad 61

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(4-metylfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 31, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia vyššou než 260 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 72,61, H 5,95, N 11,55 %

nájdené: C 72,73, H 5,96, N 11,59 %.

Príklad 62

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(4-metylfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izopropylamínu a medziproduktu 31, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 170 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{25}N_3O_2$ (0,50 vody):

vypočítané: C 72,70, H 6,61, N 10,60 %

nájdené: C 73,06, H 6,43, N 9,66 %.

Príklad 63

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metylfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 31, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 194 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (0,50 vody):

vypočítané: C 73,15, H 6,87, N 10,24 %

nájdené: C 73,01, H 6,84, N 10,26 %.

Príklad 64

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropylmetyl-6-(4-metylfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 31, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi

metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 194 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_2$ (1,10 vody):

vypočítané: C 71,61, H 6,54, N 10,02 %

nájdené: C 71,42, H 6,07, N 9,95 %.

Príklad 65

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3-metyl-fenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 33, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 260 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_2$:

vypočítané: C 73,52, H 5,89, N 11,69 %

nájdené: C 73,60, H 5,97, N 11,66 %.

Príklad 66

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-trifluór-metylfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 35, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 155 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{24}F_3N_3O_2$ (0,50 vody):

vypočítané: C 64,65, H 5,43, N 9,05 %
nájdené: C 64,78, H 5,40, N 9,01 %.

Príklad 67

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(4-trifluórmetoxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 65, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 174 až 180 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$ (0,50 vody):

vypočítané: C 60,27, H 4,37, N 9,58 %
nájdené: C 60,24, H 4,28, N 9,50 %.

Príklad 68

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(4-hydroxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 39, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 179 až 180 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{19}N_3O_3$ (1,25 vody):

vypočítané: C 65,70, H 5,64, N 10,94 %
nájdené: C 65,46, H 5,45, N 10,92 %.

Príklad 69

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-hydroxy-4-metoxifenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 40, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 320 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_4$ (0,25 vody):

vypočítané: C 66,74, H 5,47, N 10,61 %

nájdené: C 66,72, H 5,46, N 10,53 %.

Príklad 70

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 41, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmétán/etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme žltej kryštalickej látky s teplotou topenia 264 až 265 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,51, H 5,41, N 10,74 %

nájdené: C 67,05, H 5,41, N 10,62 %.

Príklad 71

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-kyanofenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 37, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 246 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{24}N_4O_2$ (1,0 vody):

vypočítané: C 69,75, H 6,09, N 13,01 %

nájdene: C 69,50, H 5,96, N 12,86 %.

Príklad 72

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-etylphenyl)-2-izopropyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izopropylamínu a cis-izoméru medziproduktu 42, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z n-pentánu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 130 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (0,50 vody):

vypočítané: C 73,15, H 6,87, N 10,24 %

nájdene: C 73,39, H 7,08, N 9,81 %.

Príklad 73

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-etylphenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a cis-izoméru medziproduktu 42, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z eta-

nolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 160 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{27}N_3O_2$:

vypočítané: C 75,52, H 6,58, N 10,16 %

nájdené: C 75,54, H 6,62, N 10,08 %.

Príklad 74

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-izopropylfenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 43, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 244 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{25}N_3O_2$:

vypočítané: C 74,39, H 6,50, N 10,84 %

nájdené: C 74,27, H 6,53, N 11,05 %.

Príklad 75

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-nitrofenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 45, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 182 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}N_4O_4$ (0,25 vody):

vypočítané: C 65,97, H 5,65, N 12,82 %
nájdené: C 65,92, H 5,62, N 12,96 %.

Príklad 76

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-dimetylamino-fenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 47, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 266 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{24}N_4O_2$:

vypočítané: C 71,11, H 6,23, N 14,42 %
nájdené: C 71,19, H 6,24, N 14,34 %.

Príklad 77

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3-pyridyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 48, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z chloroformu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 312 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{20}H_{18}N_4O_2$:

vypočítané: C 69,35, H 5,24, N 16,17 %
nájdené: C 69,08, H 5,20, N 16,19 %.

Príklad 78

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]indol-1,4-diónu

Stupeň a)

Príprava (6R,12aR)-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-chlóracetyl-1-(3,4-metyléndioxyfenyl)-9H-pyrido-[3,4-b]indol-3-karboxylátu

K roztoku 0,5 g medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie a 0,14 g hydrogénuhličitanu sodného v 20 ml bezvodého chloroformu, bolo pri teplote 0 °C pridaných po kvapkách 0,27 ml chlóracetylchloridu. Vzniknutá reakčná zmes bola pri teplote 0 °C miešaná po dobu 1 hodiny a po zriedení s 20 ml chloroformu bolo k reakčnej zmesi pridaných po kvapkách 10 ml vody za stáleho miešania, nasledované nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Oddelená organická fáza bola premytá vodou až do neutrálnej reakcie a vysušená síranom sodným.

Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku bola žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, získaná vo forme látky olejovitej konzistencie, prekryštalizovaná z éteru.

Bolo získaných 0,38 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme tuhej látky, ktorá bola použitá bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom stupni b).

Teplota topenia 233 °C.

Stupeň b)

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyridyl-[3,4-b]indol-1,4-diónu

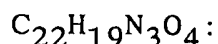
K suspenzii 0,37 g chlóracetylového medziproduktu, pripraveného v predchádzajúcom stupni a) v 20 ml metanolu

bolo za stáleho miešania pridaných pri teplote miestnosti 0,4 ml 33%-ného roztoku metylamínu v etanole a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 50 °C v atmosfére dusíka po dobu 16 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol získaný zvyšok rozpustený v 50 ml dichlórmetánu, premytý 3 x 20 ml vody, vysušený síranom sodným a potom bol odparený do sucha.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol, ako elučného činidla (99:1) a potom prekryštalizovaný z 2-propanolu.

Bolo získaných 0,22 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 302 až 33 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca



vypočítané: C 67,86, H 4,92, N 10,79 %

nájdené: C 67,77, H 4,92, N 10,74 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +71,0^\circ$ ($c = 1,00$, chloroform).

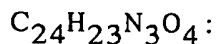
Nasledujúce. ďalej uvedené zlúčeniny, boli získané analogickými postupmi.

Príklad 79

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izopropylamínu a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 290 až 293 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca



vypočítané: C 69,05, H 5,55, N 10,07 %

nájdené: C 69,06, H 5,49, N 10,12 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +52,6^\circ$ ($c = 1,14$, chloroform).

Príklad 80

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylamínu a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi toluén/hexán, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 209 až 210 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,59, H 5,84, N 9,74 %

nájdené: C 69,70, H 5,93, N 9,74 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +50,2^\circ$ ($c = 0,53$, chloroform).

Príklad 81

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izobutyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izobutylamínu a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 227 až 228 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,59, H 5,84, N 9,74 %

nájdené: C 69,52, H 5,87, N 9,74 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +45,2^\circ$ ($c = 1,04$, chloroform).

Príklad 82

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopentylamínu a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z éteru, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 237 až 239 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{25}N_3O_4$:

vypočítané: C 70,41, H 5,68, N 9,47 %

nájdene: C 70,13, H 5,67, N 9,42 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +36,6^\circ$ (c = 0,98, chloroform).

Príklad 83

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-2-cyklohexylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklohexylmetylamínu a cis-izoméru medziproduktu 56, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z 2-propanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 209 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{28}H_{29}N_3O_4$:

vypočítané: C 71,32, H 6,20, N 8,91 %

nájdene: C 71,30, H 6,29, N 8,74 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$ (c = 0,99, chloroform).

Príklad 84

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropyl-metyl-6-(4-metoxifyenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medzi-produktu 57, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 204 až 205 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (0,50 vody):

vypočítané: C 70,74, H 6,17, N 9,90 %

nájdené: C 70,98, H 6,09, N 9,92 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +54,1^\circ$ (c = 1,03, chloroform).

Príklad 85

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metoxifyenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia butylaminu a medzi-produktu 57, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z 2-propanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 183 až 184 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (0,50 vody):

vypočítané: C 70,40, H 6,62, N 9,85 %

nájdené: C 70,55, H 6,64, N 9,92 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +45,4^\circ$ (c = 1,04, chloroform).

Príklad 86

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(4-metoxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopentylamínu a medziproduktu 57, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z éteru, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 210 až 211 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{27}N_3O_3$:

vypočítané: C 72,71, H 6,34, N 9,78 %

nájdené: C 72,53, H 6,39, N 9,53 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ$ (c = 1,07, chloroform).

Príklad 87

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-chlór-4-metoxyfenyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medziproduktu 59, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 218 až 219 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ (0,25 vody):

vypočítané: C 66,08, H 5,43, N 9,25, Cl 7,80 %

nájdené: C 66,11, H 5,33, N 9,03, Cl 7,74 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +49,4^\circ$ (c = 1,03, chloroform).

Príklad 88

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(3-chlór-4-metoxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopentylamínu a medziproduktu 59, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 260 až 262 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$:

vypočítané: C 67,31, H 5,65, Cl 7,64, N 9,06 %

nájdené: C 66,98, H 5,67, Cl 8,06, N 9,04 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ$ (c = 1,05, chloroform).

Príklad 89

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-chlór-4-metoxyfenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 59, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 283 až 284 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{20}ClN_3O_3$:

vypočítané: C 64,47, H 4,92, Cl 8,65, N 10,25 %

nájdené: C 64,49, H 4,92, Cl 8,33, N 10,02 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +61,3^\circ$ (c = 1,00, chloroform).

Príklad 90

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(3-chlór-4-metoxifyenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia izopropylamínu a medziproduktu 59, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 302 až 304 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$:

vypočítané: C 65,83, H 5,52, N 9,60 %

nájdené: C 65,83, H 5,57, N 9,73 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +39,8^\circ$ (c = 0,95, chloroform).

Príklad 91

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydro-benz[b]-furan-5-yl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 61, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmétán/metanol, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 288 až 291 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 71,30, H 5,46, N 10,85 %

nájdené: C 71,27, H 5,49, N 10,96 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +65,6^\circ$ (c = 0,40, chloroform).

Príklad 92

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydro-benz[b]-furan-5-yl)-2-metylcyklopropyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylcyklopropylamínu a medzi-produktu 61, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 242 až 244 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{25}N_3O_3$:

vypočítané: C 73,05, H 5,89, N 9,83 %

nájdené: C 72,90, H 5,93, N 9,98 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +55,4^\circ$ (c = 0,99, chloroform).

Príklad 93

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-indanyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a medziproduktu 63, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 262 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{23}N_3O_2$:

vypočítané: C 74,78, H 6,01, N 10,90 %

nájdené: C 74,65, H 5,90, N 10,67 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +68,6^\circ$ (c = 0,98, chloroform).

Príklad 94

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-indanyl)-2-cyklopropylmetyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia cyklopropylmetylaminu a medzi-produktu 63, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako výcho-diskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žia-daná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalic-kej látky s teplotou topenia 176 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{27}H_{27}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 75,41, H 6,45, N 9,77 %

nájdené: C 75,25, H 6,51, N 9,75 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +57,9^\circ$ (c = 1,00, chloroform).

Príklad 95

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K suspenzii 12,5 g medziproduktu 73, ktorého príprava je opísaná vyššie, v 400 ml metanolu bolo pridaných za stá-leho miešania pri teplote miestnosti 13,7 ml 33%-ného rozto-ku metylaminu v etanole a vzniknutá reakčná zmes bola za-hrievaná v atmosfére dusíka pri teplote 50 °C po dobu 14 ho-dín. Potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené a zvyšný roztok bol rozpustený v 1 l dichlórmetánu.

Po premytí zmieneného roztoku 3 x 500 ml vody, vysušení síranom sodným a odparením do sucha, bola získaná biela tuhá látka, z ktorej bola po prekryštalizovaní z 2-propanolu zís-kaná žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina (7,5 g) vo forme bielych ihličiek s teplotou topenia 298 až 300 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{19}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,86, H 4,92, N 10,79 %

nájdené: C 67,79, H 4,95, N 10,61 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +71,3^\circ$ ($c = 0,55$, chloroform).

Príklad 96

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2,10-dimetyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a cis-izoméru a medziproduktu 74, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 275°C .

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (0,40 vody):

vypočítané: C 67,27, H 5,35, N 10,23 %

nájdené: C 67,36, H 5,21, N 10,31 %.

Príklad 97

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(3,4-dimetoxybenzyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia veratrylamínu a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 224 až 226°C .

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$:

vypočítané: C 68,56, H 5,18, N 8,00 %

nájdené: C 68,80, H 5,11, N 8,06 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +43,9^\circ$ ($c = 1,02$, chloroform).

Príklad 98

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-aminofenyl)-2-butyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K roztoku 1,5 g zlúčeniny, pripravenej v rámci príkladu 75 v 100 ml metanolu, bolo pridaných 3,06 g chloridu cínatého monohydrátu a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 8 hodín. Potom bola zmes ochladená na teplotu miestnosti, naliata do ľadovej zmesi a potom bolo pH upravené pomocou 1 M roztoku hydroxidu sodného na pH 5. Po odparení metanolu bol zvyšok zalkalizovaný 1 M roztokom hydroxidu sodného na pH 11 a vytrepaný 2 x 150 ml etylacetátu. Po vysušení etylacetátovej fázy síranom sodným a odparením etylacetátu, bola žltá látka práškového charakteru prečistená radiálnou chromatografiou za použitia dichlórmetánu ako elučného činidla.

Bolo získaná žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej látky práškového charakteru (550 mg) s teplotou topenia 192°C .

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (1,30 vody):

vypočítané: C 67,68, H 6,77, N 13,15 %

nájdené: C 67,74, H 6,68, N 13,02 %.

Príklad 99

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-acetamidofenyl)-2-butyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,20 g zlúčeniny, získanej v rámci príkladu 98, opísanom vyššie, v 15 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 76 μl trietylamínu a 39 μl acetylchloridu a takto vzniknutý roztok bol miešaný pri teplote miestnosti po dobu 2 hodín. Po odparení tetrahydrofuránu bol

získaný zvyšok vybratý do 100 ml dichlórmetánu, premytý 2 x 50 ml vody a vysušený síranom sodným.

Po odparení dichlórmetánu, bola výsledná tuhá látka prekryštalizovaná zo zmesi metanol/voda a bola získaná žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme krémovej látky práškoveho charakteru (120 mg) s teplotou topenia 246 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{28}N_4O_3$:

vypočítané: C 70,25, H 6,35, N 12,60 %

nájdené: C 69,85, H 6,38, N 12,56 %.

Príklad 100

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metylsulfónamidofenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,2 g zlúčeniny, získanej v rámci príkladu 98 (opísanom vyššie), v 5 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných 228 µl trietylamínu a 126 µl metánsulfonylchloridu a takto vzniknutý roztok bol zahrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 6 hodín. Po odparení tetrahydrofuránu bol získaný zvyšok vybratý do dichlórmetánu, premytý vodou a potom vysušený síranom sodným.

Po odparení dichlórmetánu bol zvyšok prečistený radiálnou chromatografiou, za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (95:5) ako elučného činidla.

Bolo získaných 30 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme hnedej látky práškoveho charakteru s teplotou topenia 188 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{25}H_{28}N_4O_4S$ (0,75 vody):

vypočítané: C 60,77, H 6,02, N 11,34 %

nájdené: C 60,61, H 6,02, N 10,82 %.

Príklad 101

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia amoniaku a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 285 až 290 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{17}N_3O_4$:

vypočítané: C 67,19, H 4,56, N 11,19 %

nájdene: C 67,30, H 4,66, N 11,11 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +88,0^\circ$ (c = 0,48, pyridín).

Príklad 102

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-2-(2-propinyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]-indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia propargylamínu a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z acetónu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 271 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{19}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,72, H 4,63, N 10,16 %

nájdene: C 69,95, H 4,66, N 10,06 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +51,7^\circ$ (c = 0,49, chloroform).

Príklad 103

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(3,4-metyléndioxybenzyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]-

pyrido-[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia piperonylamínu a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 204 až 206 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{29}H_{23}N_3O_6$:

vypočítané: C 68,36, H 4,55, N 8,25 %

nájdené: C 68,25, H 4,49, N 8,41 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +43,7^\circ$ (c = 1,01, chloroform).

Príklad 104

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(3,4-dimetoxyfenetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 3,4-dimetoxyfenetylamínu a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/éter, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 265 až 266 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{31}H_{29}N_3O_6$:

vypočítané: C 69,00, H 5,42, N 7,79 %

nájdené: C 68,68, H 5,35, N 7,78 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ (c = 1,12, chloroform).

Príklad 105

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-furfuryl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]-

indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia furfurylamínu a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 219 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{21}N_3O_5$:

vypočítané: C 68,56, H 4,65, N 9,23 %

nájdené: C 68,16, H 4,63, N 9,15 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +58,1^\circ$ (c = 1,20, chloroform).

Príklad 106

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-2-(2-tienylmetyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia 2-tiofénmetylamínu a a medziproduktu 54, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi metanol/voda, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 155 až 157 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{26}H_{21}N_3O_4S$:

vypočítané: C 66,23, H 4,49, N 8,91, S 6,80 %

nájdené: C 66,13, H 4,54, N 9,12, S 6,78 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +70,4^\circ$ (c = 1,03, chloroform).

Príklad 107

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-metoxifenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a a medziproduktu 57, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 285 až 288 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{22}H_{21}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,38, H 5,64, N 11,19 %

nájdené: C 70,31, H 5,69, N 11,29 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +59,0^\circ$ (c = 1,19, chloroform).

Príklad 108

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-etyl-6-(4-metoxifynyl)-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia etylamínu a a medziproduktu 57, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 277 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{23}N_3O_3$:

vypočítané: C 70,93, H 5,95, N 10,79 %

nájdené: C 70,90, H 5,96, N 10,54 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +52,0^\circ$ (c = 1,28, chloroform).

Príklad 109

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(7-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxaziny))pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a a medziproduktu

75, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z etanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 285 až 288 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}N_4O_3$ (0,50 vody):

vypočítané: C 67,75, H 5,92, N 13,17 %

nájdené: C 68,02, H 6,00, N 13,18 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +71,7^\circ$ (c = 1,00, pyridín).

Príklad 110

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-(N-benzyl-indolinylyl))-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a a medziproduktu 77, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní zo zmesi dichlórmetán/metanol, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 223 až 225 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{30}H_{28}N_4O_2$:

vypočítané: C 75,61, H 5,92, N 11,76 %

nájdené: C 75,20, H 5,78, N 11,67 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +20,4^\circ$ (c = 0,50, chloroform).

Príklad 111

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-(N-indolinylyl))-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Roztok zlúčeniny pripravené v rámci príkladu 110 (1,05 g, 2,2 molu), opísaného vyššie, v 100 ml metanolu, bol hydrogenovaný pri teplote miestnosti za prítomnosti 10%ného pa-

ládia na aktívnom uhlí, po dobu 48 hodín.

Po odstránení katalyzátoru bolo rozpúšťadlo za vákua odstránené a získaný zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (96: 4), ako elučného činidla.

Po prekryštalizovaní, po chromatografiou získanej tuhej látky, zo zmesi dichlórmetán/metanol, bolo získaných 300 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 240°C

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{22}N_4O_2$ (0,5 vody):

vypočítané: C 69,86, H 5,86, N 14,17 %

nájdené: C 70,13, H 5,77, N 14,06 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +55,9^\circ$ (c = 1,18, pyridín).

Príklad 112

Príprava cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-etylphenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a cis-izoméru a medzi produktu 42, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 254°C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{23}N_3O_2$ (0,25 vody):

vypočítané: C 73,09, H 6,27, N 11,12 %

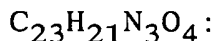
nájdené: C 73,03, H 6,18, N 11,36 %.

Príklad 113

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(4-karbo-metoxifenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, bola pripravená za použitia metylamínu a cis-izoméru a medziproduktu 78, ktorého príprava je opísaná vyššie, ako východiskových materiálov a po prekryštalizovaní z metanolu, žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 308 až 312 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca



vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42 %

nájdené: C 68,76, H 5,18, N 10,35 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +97,7^\circ$ (c = 1,00, pyridín).

Príklad 114

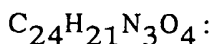
Príprava (5aR,12R,14aR)-1,2,3,5a,6,11,12,14a-oktahydro-12-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrol-[1",2":4',5']-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Roztok 0,7 g (1,2 mmol) medziproduktu 80, ktorého príprava je opísaná vyššie, v zmesi metanol/tetrahydrofurán (80/40 ml) bol hydrogenovaný pri teplote 40 °C za prítomnosti 75 mg 10%-ného paládia na aktívnom uhlí po dobu 48 hodín.

Po odstránení katalyzátora, bolo rozpúšťadlo za vákua odparené a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (98:2) ako elučného činidla.

Po chromatografii získaná biela tuhá látka bola prekryštalizovaná z metanolu a bolo získaných 180 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 284 až 287 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca



vypočítané: C 69,39, H 5,10, N 10,11 %

nájdené: C 69,47, H 5,11, N 9,97 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +21,7^\circ$ (c = 0,64, chloroform).

Príklad 115

Príprava (5aR,12R,14aS)-1,2,3,5a,6,11,12,14a-oktahydro-12-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrol-[1",2":4',5']-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Roztok 0,8 g (1,37 mmol) medziproduktu 81, ktorého príprava je opísaná vyššie, v 40 ml metanolu, bol hydrogenovaný pri teplote 45 °C za prítomnosti 100 mg 10%-ného paládia na aktívnom uhlí po dobu 5 hodín. PO odstránení katalyzátora bolo rozpúšťadlo za vákua odstránené a získaný zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (98:2) ako elučného činidla.

Po chromatografii získaná tuhá látka bola prekryštalizovaná z metanolu a bolo získaných 300 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 302 až 304 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 69,39, H 5,10, N 10,11 %

nájdene: C 69,35, H 5,11, N 10,10 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +106,8^\circ$ (c = 1,08, chloroform).

Príklad 116

Príprava (3R,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2,3-dimetyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K roztoku 0,15 g (0,34 mmol) medziproduktu 82, ktorého príprava je opísaná vyššie, v 15 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných pri teplote miestnosti 0,32 ml 33%-ného roztoku metylamínu v etanole a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná v atmosfére dusíka za refluxu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol zvyšok rozpustený v 25 ml dichlórmetánu a takto vzniknutý roztok bol 2 x premytý 20 ml vody, potom bol vysušený síranom sodným a následne bol odparený do sucha.

Zvyšný surový produkt bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (99: 1) ako elučného činidla.

Po chromatografii získaná biela tuhá látka bola prekryštalizovaná z metanolu.

Bolo získaných 80 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 219 až 220 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42 %

nájdené: C 68,39, H 5,21, N 10,42 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +89,6^\circ$ ($c = 1,08$, chloroform).

Príklad 117

Príprava (3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2,3-dimetyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazín-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indol-1,4-diónu

K 0,3 g medziproduktu 83 (0,68 mmol), ktorého príprava je opísaná vyššie, v 30 ml tetrahydrofuránu, bol pridán za stáleho miešania pri teplote miestnosti 33%-ný roztok metylamínu v etanole (0,68 ml) a výsledný roztok bol zahrievaný za refluxu pod spätným chladičom a v atmosfére dusíka po dobu 6 dní.

Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol zvyšok rozpustený v 50 ml dichlórmetánu a vzniknutý roztok bol premytý 2,25 ml vody, potom bol vysušený síranom sodným a nakoniec bol odparený do sucha.

Surový produkt bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetán/metanol (99:1) ako elučného činidla. Po chromatografii získaný zvyšok olejovitej konzistencie bol prekryštalizovaný z metanolu.

Bolo získaných 40 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 307 až 309 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{23}H_{21}N_3O_4$:

vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42 %

nájdené: C 68,35, H 5,33, N 10,42 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +65,2^\circ$ ($c = 1,15$, chloroform).

Príklad 118

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-metyl-pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Roztok 0,75 g (1,34 mmol) medziproduktu 86, ktorého príprava je opísaná vyššie, v zmesi etanol/tetrahydrofurán (70/30 ml), bol hydrogenovaný pri teplote miestnosti za prítomnosti 75 mg 10%-ného paládia na aktívnom uhlí po dobu 24 hodín.

Po odstránení katalyzátora bolo rozpúšťadlo odparené za vákua a zvyšná biela tuhá látka bola prekryštalizovaná z metanolu.

Bolo získaných 0,35 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 224 až 226 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{21}H_{19}N_3O_4$:

vypočítané: C 66,83, H 5,07, N 11,13 %

nájdené: C 66,58, H 5,01, N 11,04 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +58,4^\circ$ ($c = 1,04$, pyridín).

Príklad 119

Príprava (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(5-(2-metylizindolinylyl))pyrazín[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-diónu

Analogickým, vyššie opísaným dvojstupňovým postupom, za použitia medziproduktu 87, ktorého príprava je opísaná vyš-

šie a metylamínu, ako východiskových materiálov, bol získaný surový produkt vo forme látky olejovitej konzistencie, ktorá bola prečistená rýchlou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmétán/metanol/trietylamin (92:8:0,1 %) ako elučného činidla.

Získaná tuhá látka bola potom prekryštalizovaná zo zmesi izopropanol/propyléter/voda a bolo tak pripravených 20 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme belavej kryštalickej látky s teplotou topenia 236 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

$C_{24}H_{24}N_4O_2$ (2,68 vody):

vypočítané: C 64,23, H 6,59, N 12,48 %

nájdene: C 64,21, H 6,43, N 12,02 %.

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +61,1^\circ$ (c = 0,50, chloroform).

Príklad 120

Účinné látky všeobecného vzorca I boli spracované na rôzne typy farmaceutických prostriedkov. Podrobnosti o jednotlivých pripravených typoch týchto prostriedkov budú ďalej uvedené formou tabuliek.

Tablety na perorálne podanie

A. Priame lisovanie

1.	mg/tableta
účinná zložka	50,0
zosietený polyvinylpyrolidón USNF	8,0
stearan horečnatý Ph Eur	1,0
bezvodá laktóza	141,0

Účinná látka sa preoseje a zmieša s pomocnými zložkami. Získaná zmes sa lisuje na tablety.

2.	mg/tableta
účinná zložka	50,0
koloidný oxid kremičitý	0,5
zosietený polyvinylpyrolidón	8,0
laurylsíran sodný	1,0
stearan horečnatý Ph Eur	1,0
mikrokryštalická celulóza USNF	139,0

Účinná zložka sa preoseje a dôkladne premieša s pomocnými látkami. Zmes sa lisuje na tablety.

B. Použitie granulácie za vlhka

1.	mg/tableta
účinná zložka	50,0
polyvinylpyrolidón	150,0
polyetylén glykol	50,0
polysorbát 80	10,0
stearan horečnatý Ph Eur	2,5
sodná soľ zosietenej karmelózy	25,0
koloidný oxid kremičitý	2,5
mikrokryštalická celulóza USNF	210,0

Polyvinylpyrolidón, polyetylén glykol a polysorbát 80 sa rozpustia vo vode. Výsledný roztok sa použije na granuláciu účinnej zložky. Po vysušení sa granulát pretlačí sitom a potom sa vytlačuje pri zvýšenej teplote a vyššom tlaku. Vytlačený materiál sa melie a/alebo pretlačí sitom a potom sa zmieša s mikrokryštalickou celulózou, sodnou soľou zosietenej karmelózy, koloidným oxidom kremičitým a stearanom horečnatým a vzniknutá zmes sa lisuje na tablety.

2.	mg/tableta
účinná zložka	50,0
polysorbát 80	3,0
laktóza Ph Eur	178,0
škrob BP	45,0
vopred gelatinizovaný kukuričný škrob BP	22,5
stearan horečnatý BP	1,5

Účinná zložka sa preoseje a zmieša s laktózou, škrobom a vopred gelatinizovaným kukuričným škrobom. Polysorbát 80 sa rozpustí v čistej vode. Pridá sa vhodné množstvo získaného roztoku a vytvorí sa granulát. Po vysušení sa granulát pretlačí sitom a zmieša sa so stearanom horečnatým. Potom sa granulát lisuje na tablety.

Tablety s iným obsahom účinnej látky je možné pripraviť tak, že sa použije odlišný pomer účinnej zložky k ostatným pomocným zložkám.

Tablety s povlakom filmu

Vyššie uvedené tablety je možné poťahovať za použitia nasledujúcej zmesi:

suspenzia na poťahovanie	% hmotn.
beloba Opadry	13,2
čistená voda Ph Eur	do 100,0

Opadry je bežne dodávaný materiál (Colorcon Limited, UK) s obsahom hydroxypropylmetylcelulózy, oxidu titaničitého a triacetínu. Voda nie je vo výslednom produkte obsiahnutá. Maximálne teoretické množstvo nanesej tuhej látky je 20 mg/tableta.

Tablety boli poťahované za použitia vyššie uvedenej

suspenzie v bežnom zariadení na potahovanie tabliet.

Kapsuly

1.	mg/kapsula
účinná zložka	50,0
laktóza	148,5
polyvinylpyrolidón	100,0
stearan horečnatý	1,5

Účinná zložka sa preoseje a zmieša s pomocnými látkami. Zmes sa plní v bežnom zariadení do kapsúl z tvrdej želatíny č. 1.

2.	mg/kapsula
účinná zložka	50,0
mikrokryštalická celulóza	233,5
laurylsíran sodný	3,0
zosietený polyvinylpyrolidón	12,0
stearan horečnatý	1,5

Účinná zložka sa pretlačí sitom a zmieša s pomocnými látkami. Výsledná zmes sa plní za použitia bežného zariadenia do kapsúl z tvrdej želatíny č. 1.

Kapsuly s odlišnou dávkou účinnej látky je možné pripraviť zmenou pomeru účinnej zložky k pomocným látkam, zmenou hmotnosti náplne a prípadne rozmeru kapsuly.

3.	mg/kapsula
účinná zložka	50,0
Labrafil M 1944CS	do 1,0 ml

Účinná zložka sa pretlačí sitom a zmieša s Labrafilom. Vzniknutá suspenzia sa pomocou bežného zariadenia plní do kapsúl z mäkkej želatíny.

Príklad 121

Inhibičný účinok na cGMP-PDE

Účinnosť zlúčenín vynálezu na cGMP-PDE bola meraná za použitia skúšky, vykonávanej v jednom stupni, išlo o úpravu skúšky podľa publikácie Wells J. N., Baird C. E., Wu Y. J. a Hardman J. G., Biochim. Biophys. Acta 384, 430, 1975. Reakčné prostredie obsahovalo 50 mM tris-HCl s pH 7,5, 5 mM octanu horečnatého, 250 $\mu\text{g/ml}$ 5'-nukleotidázy, 1 mM EGTA a 0,15 μM 8-[H₃]-cGMP. Použitým enzýmom bola ľudská rekombinantná PDE V (ICOS, Seattle, USA).

Zlúčeniny podľa vynálezu boli rozpustené v DMSO, ktorý bol v konečnom roztoku prítomný v množstve 2 %. Inkubačná doba bola 30 minút, v priebehu tejto doby celková premena substrátu neprekročila 30 %.

Hodnoty IC₅₀ pre skúmané látky boli stanované na základe kriviek pre závislosť účinku na koncentráciu účinnej látky za použitia typických koncentrácií v rozmedzí 10 nM až 10 μM . Skúšky na inhibíciu ostatných enzýmov PDE dokázali, že zlúčeniny podľa vynálezu sú vysoko selektívne pre PDE, špecifickú pre cGMP.

Meranie koncentrácie cGMP

Hladké svaly krysej aorty (RSMC) boli pripravené podľa publikácie Chamley a ďalší, Cell Tissue Res., 177, 503 až 522, 1977 a boli použité medzi 10. a 25. pasážou po vytvorení spojitej vrstvy v platni na pestovanie kultúr s 24 vyhlbeninami. Živné prostredie bolo odsaté a nahradené 0,5 ml PBS s obsahom skúmanej látky vo zvolenej koncentrácii. Po 30 minútach pri teplote 37 °C bola stimulovaná guanylátcykláza pridaním 100 nM ANF na 10 minút. Na konci inkubácie bo-

lo prostredie odstránené a kultúry boli extrahované dvojnásobným pridaním 0,25 ml 65% etanolu. Etanoloové extrakty boli spojené a odparené do sucha za použitia systému Speed-vac. Množstvo cGMP bolo merané po acetylácii scintilačnou imunologickou skúškou (Amersham).

Zlúčeniny podľa vynálezu mali v typických prípadoch hodnotu IC_{50} nižšiu než 500 nM a hodnotu EC_{50} nižšiu než 5. V nasledujúcej tabuľke 1 sú uvedené reprezentačné hodnoty pre niektoré zlúčeniny podľa vynálezu, získané *in vitro*.

Tabuľka 1

Príklad č.	IC_{50} nM	EC_{50} μ M
12	10	0,15
36	<10	0,5
52	20	0,8
63	30	0,35
79	<10	0,15
82	20	0,5
84	10	0,4
89	10	<0,1
95	2	0,2
101	10	0,3
115	<10	0,4

Príklad 122

Antihypertenzívna účinnosť u krýs

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu na zníženie zvýšeného krvného tlaku bola študovaná na bdiacich spontánne hypertenzívnych krysách (SHR). Zlúčeniny boli podávané perorálne v dávke 5 mg/kg v zmesi 5 % DMF a 95 % olivového oleja. Krvný tlak bol meraný katetrom, zavedeným do krčnice a zaznamenaný 5 hodín po podaní účinnej látky. Výsledky sú vyjadrené

ako plocha pod krivkou, AUC v rozmedzí 0 až 5 hodín v mm ortuťového stĺpca.h v priebehu času. Výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 2.

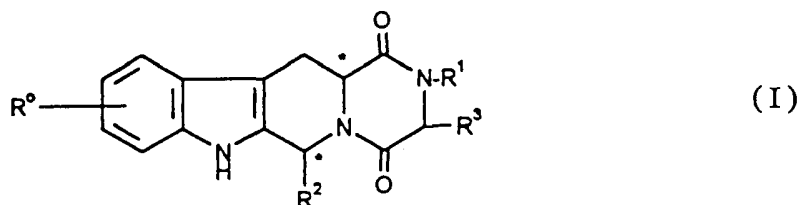
Tabuľka 2

Výsledky *in vivo*

Príklad č.	AUC PO (mmHg.h)
36	99
63	95
79	171
82	111
84	77
89	117
95	135
101	136

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I

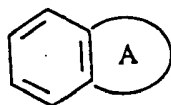


a jej soli a solváty, napríklad hydráty, kde

R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, arylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^2 znamená prípadne substituovaný monocyklický aromatický kruh zo skupiny benzén, tiofén, furán a pyridín alebo prípadne substituovaný bicyklický systém

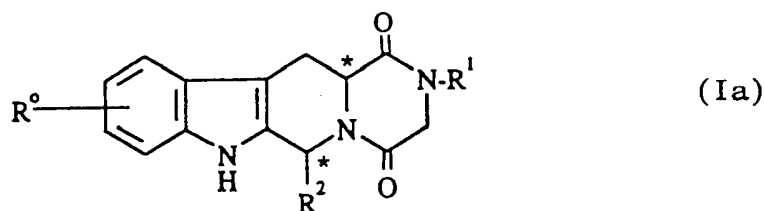


pripojený ku zvyšku molekuly cez jeden z uhlíkových atómov benzénového kruhu, pričom kondenzovaný kruh A je 5- alebo 6-členný kruh, nasýtený alebo čiastočne alebo celkom nenasýtený a obsahujúci atómy uhlíka a prípadne jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra a dusíka a

R^3 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo

R^1 a R^3 spoločne tvoria 3- alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec.

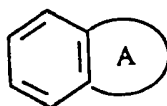
2. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca Ia



a soli a solváty, napríklad hydráty tejto látky, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, arylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo heteroarylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^2 znamená prípadne substituovaný monocyklický aromatický kruh zo skupiny benzén, tiofén, furán a pyridín alebo prípadne substituovaný bicyklický systém



pripojený ku zvyšku molekuly cez jeden z uhlíkových atómov benzénového kruhu, pričom kondenzovaný kruh A je 5- alebo 6-členný kruh, nasýtený alebo čiastočne alebo celkom nenasýtený a obsahujúci atómy uhlíka a prípadne jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra a dusík.

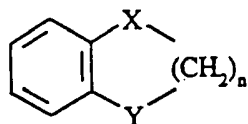
3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde R^0 znamená atóm vodíka.

4. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde R^1 znamená atóm vodíka, alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylmetyl s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, pyridylalkyl alebo furylalkyl vždy s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo prípadne substituovaný benzyl.

5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde R^1 a R^3 spoločne tvoria trojčlenný alkylový reťazec.

6. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde R^3 znamená atóm vodíka.

7. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde R^2 znamená prípadne substituovaný benzénový, tiofénový, furánový, pyridínový alebo naftalénový kruh alebo prípadne substituovaný bicyklický kruhový systém vzorca

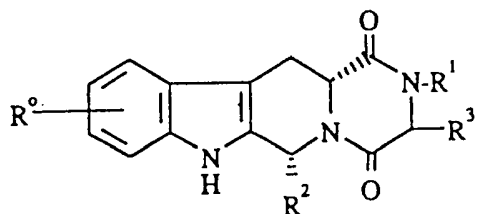


kde

n znamená celé číslo 1 alebo 2 a

X a Y znamenajú metylénovú skupinu alebo atóm kyslíka.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca Ib



(Ib)

vo forme cis-izoméru a jej zmesi s cis-optickým enantiómom, vrátane racemických zmesí a soli a solváty tejto zlú-

čeniny, kde R^0 znamená atóm vodíka alebo halogénu a R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa niektorého z nárokov 1 až 8.

9. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 8 zo skupiny

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-(4-pyridylmetyl)-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-yl)-2-metylpyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(5-bróm-2-tienyl)-2-metylpyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

cis-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-butyl-6-(4-metylphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-izopropyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopentyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-cyklopropylmetyl-6-(4-metoxifenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3-chlór-4-metoxifenyl)-2-metylpyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-6-(3,4-metyléndioxy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión,

(5aR,12R,14aS)-1,2,3,5,6,11,12,14a-oktahydro-12-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrolo[1",2":4',5']pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-5-1,4-dión,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metyléndioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dión, ako aj jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

11. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 10 na použitie pri liečení stálej, nestálej a variabilnej angíny, hypertenzie, hypertenzie v pľúcnom obehu, chronických obštruktívnych pľúcnych ochorení, kongestívneho srdcového zlyhania, zlyhania obličiek, arteriosklerózy, stavov so zníženým priesvitom krvných ciev, periférnych cievnych ochorení, cievnych porúch, zápalových ochorení, mozgovej mŕtvice, bronchitídy, chronickej astmy, alergickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu alebo ochorení, charakterizovaných poruchami hybnosti čriev.

12. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 na výrobu farmaceutických prostriedkov, určených na liečenie stálej, nestálej a variabilnej angíny, hypertenzie, hypertenzie v pľúcnom obehu, chronických obštruktívnych pľúcnych ochorení, kongestívneho srdcového zlyhania, zlyhania obličiek, arteriosklerózy, stavov so zníženým priesvitom krvných ciev, periférnych cievnych ochorení, cievnych porúch, zápalových ochorení, mozgovej mŕtvice, bronchitídy, chronickej astmy, alergickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu alebo ochorení, charakterizovaných poruchami hybnosti čriev.

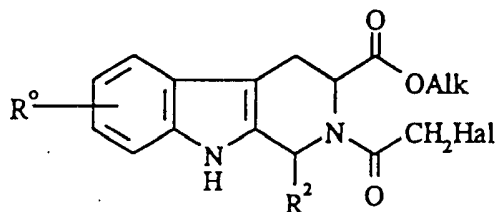
13. Spôsob liečenia stálej, nestálej a variabilnej angíny, hypertenzie, hypertenzie v pľúcnom obehu, chronických obštruktívnych pľúcnych ochorení, kongestívneho srdcového zlyhania, zlyhania obličiek, arteriosklerózy, stavov so zníženým prievitom krvných ciev, periférnych cievnych ochorení, cievnych porúch, zápalových ochorení, mozgovej mŕtvice, bronchitídy, chronickej astmy, alergickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu alebo ochorení, charakterizovaných poruchami hybnosti čriev u človeka alebo iných živočíchov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nárokov 1 až 10.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 10 spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

15. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku s obsahom tetracyklického derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa tetracyklický derivát spracuje spolu s farmaceutickým riedidlom alebo nosičom na zvolenú liekovú formu.

16. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

A) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená atóm vodíka, pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca II



kde

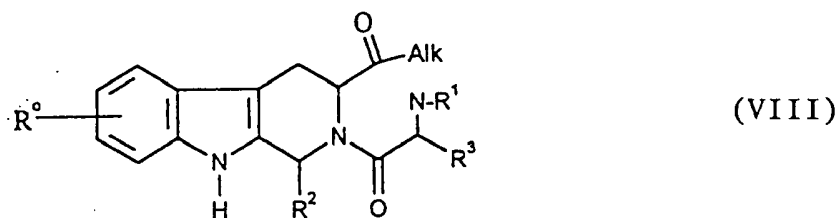
Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metyl alebo etyl a

Hal znamená atóm halogénu, napríklad chlór,

R^0 a R^2 majú význam, uvedený vo vzorci I,

s primárnym amínom vzorca R^1NH_2 , v ktorom R^1 má význam, uvedený vo všeobecnom vzorci I alebo sa

B) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^3 spoločne tvoria 3- alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca VIII



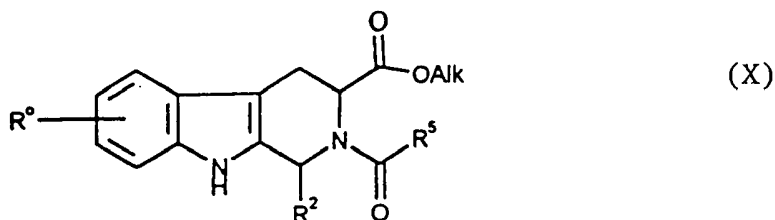
kde

Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka a

R^1 a R^3 spoločne tvorí 3- alebo 4-členný alkylový alebo alkenylový reťazec a

R^0 a R^2 majú význam, uvedený vo vzorci I alebo sa

C) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca X



kde

Alk znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^5 znamená alkyl s 2 až 5 atómami uhlíka, substituovaný v polohe 1 atómom halogénu a

R^0 a R^2 majú význam, uvedený vo vzorci I alebo sa po uskutočnení postupu A, B alebo C uskutoční ešte

- i) premena jednotlivých substituentov a/alebo sa
- ii) vytvorí soľ, alebo sa
- iii) vytvorí solvát.

17. Zlúčeniny všeobecných vzorcov II, VIII, V, VI, VII, VIII a X s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca III, V, VI a VII, v ktorých R^0 znamená atóm vodíka, R^2 znamená fenyl a Alk znamená metyl, ako medziprodukty na výrobu tetracyklických derivátov všeobecného vzorca I.