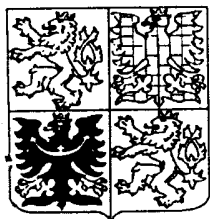


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

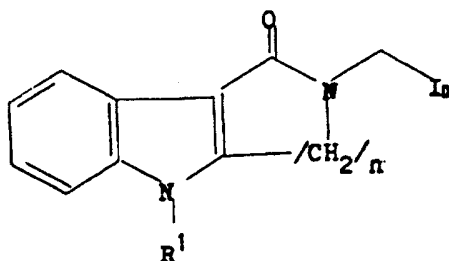
(12)

- (22) 23.12.91  
(32) 03.09.87, 15.08.88  
(31) 87/20695, 88/19382  
(33) GB, GB  
(40) 14.04.93

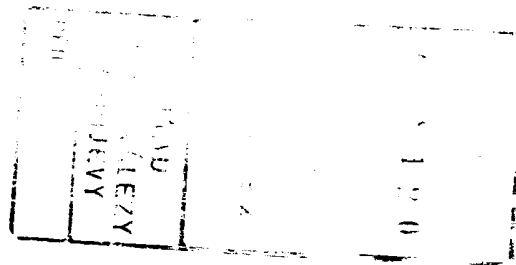
- (21) 4044-91.P  
(13) A3  
(51) C 07 D 471/04  
A 61 K 31/435  
// (C 07 D 471/04,  
C 07 D 209:00, C 07 D 221:00)

- (71) Glaxo Group Limited, Greenford, GB;  
(72) Coates Ian Harold, Hertford, GB;  
Oxford Alexander William, Ware, GB;  
North Peter Charles, Ware, GB;  
(54) Laktamové deriváty

- (57) Tricyklické laktamové deriváty obecného vzorce I, způsoby jejich přípravy, farmaceutické přípravky, které je obsahují a jejich použití v medicíně. Zejména se vynález týká sloučenin, působících na 5-HT receptory umístěné na zakončení primárních přívodních nervů a jsou proto užitečné při léčbě poruch psychiky (např. úzkosti a schizofrenie).



Laktamové deriváty



Oblast techniky

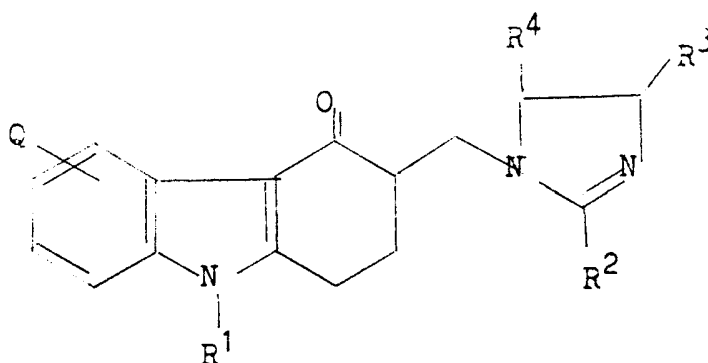
Předložený vynález se týká laktamových derivátů, způsobů jejich výroby, farmaceutických přípravků, které je obsahují a jejich použití v medicíně.

Zejména se vynález týká sloučenin, které jsou účinnými asselektivními antagonisty 5-hydroxytryptaminu /5-HT/ na 5-HT receptorech typu umístěného na zakončeních primárních přívodních nervů. Receptory tohoto typu jsou nyní označovány jako 5-HT<sub>3</sub> receptory a jsou také přítomny v centrálním nervovém systému. 5-HT v širokém rozsahu působí v neuronálních drahách centrálního nervového systému a poruchy těchto 5-HT drah, jak známo, mění syndromy chování jako je nálada, psychomotorická aktivita, apetit a paměť.

Sloučeniny, mající aktivitu antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptorů byly již dříve popsány.

Dosavadní stav techniky

Například popis publikované GB patentové publikace č. 2153821 A a publikovaného evropského patentu č. 191562, 219193 a 210840 popisuje 3-imidazolymethyltetrahydrokarbazolony, představované obecným vzorcem



kde  $R^1$  představuje atom vodíku nebo skupinu vybranou ze souboru, který zahrnuje  $C_{1-10}$ alkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl,  $C_{3-10}$ alkinyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl $C_{1-4}$ alkyl, fenyl, nebo fenyl $C_{1-3}$ alkyl, a v případě, že Q znamená atom vodíku,  $R^1$  může také znamenat  $-CO_2R^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-CONR^5R^6$  nebo  $-SO_2R^5$  /kde  $R^5$  a  $R^6$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají každý atom vodíku,  $C_{1-6}$ alkyl nebo  $C_{3-7}$ cykloalkyl, nebo fenyl nebo fenyl- $C_{1-4}$ alkyl, kde fenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo více  $C_{1-4}$ alkylovými,  $C_{1-4}$ alkoxylovými nebo hydroxylovými skupinami nebo atomy halogenu, s tou podmínkou, že  $R^5$  neznámá atom vodíku, jestliže  $R^1$  znamená skupinu  $-CO_2R^5$  nebo  $-SO_2R^5$ /,

jedna ze skupin, představovaných  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  je atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylová,  $C_{3-7}$ cykloalkylová,  $C_{2-6}$ alkenylová nebo fenyl $C_{1-3}$ alkylová skupina a každá ze zbyvajících dvou skupin, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,

Q znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo hydroxylovou,  $C_{1-4}$ alkoxylovou, fenyl $C_{1-3}$ alkoxylovou nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu nebo skupinu  $-NR^7R^8$  nebo  $-CONR^7R^8$  /kde  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají každý atom vodíku nebo  $C_{1-4}$ alkylovou nebo  $C_{3-4}$ alke-

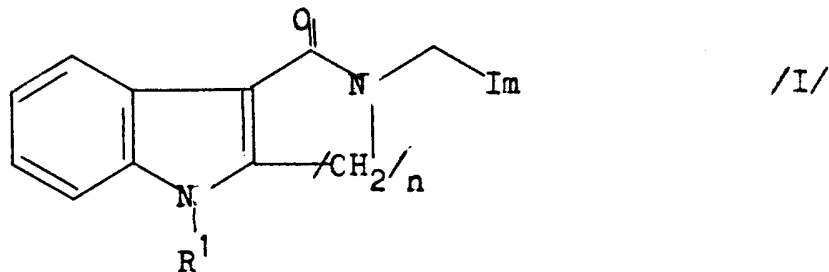
nylovou skupinu nebo spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří nasycený 5 až 7 členný kruh/,

a jejich fyziologicky přijatelné sole a solváty.

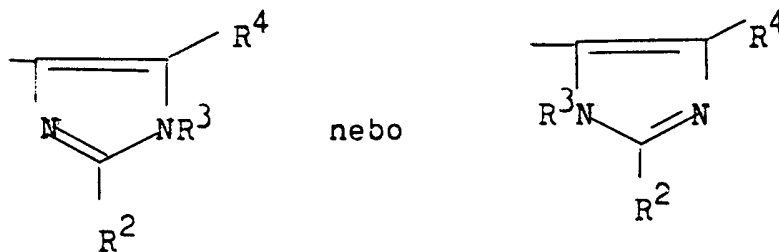
Nyní byla nalezena nová skupina sloučenin, které se svojí strukturou liší od sloučenin dříve popsanych a které jsou účinnými antagonisty působení 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptory.

### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká tricyklických laktamů obecného vzorce I



kde Im představuje imidazolylovou skupinu obecného vzorce



a  $R^1$  představuje atom vodíku, nebo skupinu vybranou ze souboru, který zahrnuje  $C_{1-6}$  alkylovou,  $C_{3-6}$  alkenylovou,  $C_{3-10}$  alkinylovou,  $C_{3-7}$  cykloalkylovou,  $C_{3-7}$  cykloalkyl- $C_{1-4}$  alkylovou, fenylovou, fenyl- $C_{1-3}$  alkylovou, fenylmethoxymethylovou, fenoxymethylovou, fenoxymethylovou,  $-CO_2R^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-CONR^5R^6$  nebo  $-SO_2R^5$  /kde  $R^5$  a  $R^6$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují každý atom vodíku,  $C_{1-6}$  alkylovou nebo  $C_{3-7}$  cykloalkylovou skupinu, nebo fenylovou nebo fenyl- $C_{1-4}$  alkylovou skupinu, ve kterých je fenylová skupina popřípadě substituována jedním nebo více  $C_{1-4}$  alkyly,  $C_{1-4}$  alkoxyly nebo hydroxylovými skupinami nebo atomy halogenu, s tou podmínkou, že  $R^5$  neznamena atom vodíku když  $R^1$  představuje skupinu vzorce  $-CO_2R^5$  nebo  $-SO_2R^5$ /, skupinu,

jedna ze skupin představovaných  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-6}$  alkylovou,  $C_{3-7}$  cykloalkylovou,  $C_{3-6}$  alkenylovou, fenylovou nebo fenyl- $C_{1-3}$  alkylovou skupinu a každá ze zbývajících skupin, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku nebo  $C_{1-6}$  alkylovou skupinu,

n znamená 2 nebo 3,

a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Podle jednoho aspektu poskytuje vynález sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  představuje atom vodíku nebo je vybrán ze souboru, který zahrnuje  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-6}$  alkenyl,  $C_{3-10}$  alkynyl,  $C_{3-7}$  cykloalkyl,  $C_{3-7}$  cykloalkyl- $C_{1-4}$  alkyl, fenyl nebo fenyl- $C_{1-3}$  alkyl /n a Im mají význam uvedený u vzorce I/.

Vhodné fyziologicky přijatelné sole sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční sole s kyselinami organickými nebo anorganickými, například jsou to hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, alkyl- nebo aryl-sulfonáty /např. methansulfonáty nebo p-toluensulfonáty/, fosfáty, acetáty, citráty, sukcináty, tartráty, fumaráty a maleáty. Solváty mohou být například hydráty.

Do rozsahu vynálezu spadejí všechny optické isomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi, zahrnující směsi racemické a všechny geometrické isomery sloučenin obecného vzorce I.

Vzhledem k obecnému vzorci I může být alkylovou skupinou alkylová skupina spřímým nebo rozvětveným řetězcem, například methyl, ethyl, n-propyl, prop-2-yl, n-butyl, but-2-yl, 2-methylprop-2-yl, n-pentyl, pent-3-yl nebo n-hexyl.  $C_{3-6}$  alkenylovou skupinu může být například propenylová nebo butenylová skupina. Jestliže  $R^1$  představuje  $C_{3-6}$  alkenylovou nebo  $C_{3-10}$  alkinylovou skupinu, nebo  $R^3$  představuje  $C_{3-6}$  alkenylovou skupinu, nebo  $R^7$  nebo  $R^8$  představuje  $C_{3-4}$  alkenylovou skupinu, není dvojná nebo trojná vazba připojena k atomu dusíku. Fenyl $C_{1-3}$  alkylovou skupinou může být například benzylová, fenylethylová nebo 3-fenylpropylová skupina.  $C_{3-7}$  cykloalkylovou skupinou může být například cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová skupina.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde  $R^1$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-6}$  alkylovou /např. methylovou, ethylovou, n-propylovou, prop-2-yllovou/,  $C_{3-4}$  alkenylovou /např. prop-2-enylovou/,  $C_{3-4}$  alkinylovou /např. prop-2-ynylovou/,  $C_{5-6}$  cykloalkylovou /např. cyklo-

pentyllovou/,  $C_{5-6}$ cykloalkylmethylovou /např. cyklopentylmethylovou/, fenyl $C_{1-2}$ alkylovou /např. benzylovou/, fenylmethoxymethylovou, N,N-di- $C_{1-3}$ alkylkarboxamidovou /např. N,N-dimethylkarboxamidovou/ nebo  $C_{1-3}$ alkylsulfonylovou /např. methylsulfonylovou/ skupinu. Výhodněji  $R^1$  představuje  $C_{1-4}$ alkyl /např. methyl nebo n-propyl/,  $C_{3-4}$ alkinyl /např. prop-2-ynyl/,  $C_{5-6}$ cykloalkyl /např. cyklopentyl/,  $C_{5-6}$ cykloalkylmethyl /např. cyklopentylmethyl/, fenyl $C_{1-2}$ alkyl /např. benzyl/, fenylmethoxymethyl, nebo N,N-di $C_{1-3}$ alkylkarboxamido /např. N,N-dimethylkarboxamido/ skupinu.

Další výhodnou skupinou sloučenin vzorce I jsou ty, kde  $R^2$  představuje atom vodíku nebo  $C_{1-3}$ alkyl /např. methyl/, výhodněji atom vodíku.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde  $R^3$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-3}$ alkylovou /např. methylovou/ skupinu, výhodněji atom vodíku.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde  $R^4$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-3}$ alkyl /např. methyl nebo n-propyl/. Nejvýhodněji  $R^4$  znamená methylovou skupinu.

Jestliže  $R^2$  a  $R^3$  znamená atomy vodíku,  $R^4$  je výhodně  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl nebo fenyl $C_{1-3}$ alkyl, výhodněji  $C_{1-6}$ alkyl.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde n znamená 2.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde  $R^1$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{3-4}$ alkenyl,  $C_{3-4}$ alkinyl,  $C_{5-6}$ cykloalkyl,  $C_{5-6}$ cykloalkylmethyl,

fenylC<sub>1-2</sub>alkyl, fenylmethoxymethyl, N,N-diC<sub>1-3</sub>alkylkarboxamido nebo C<sub>1-3</sub>alkylsulfonyl, R<sup>2</sup> představuje atom vodíku a R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> každý představuje atom vodíku nebo C<sub>1-3</sub>alkylovou skupinu.

Zvláště výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde R<sup>1</sup> představuje methyl, n-propyl, prop-2-ynyl, cyklopentyl, cyklopentylmethyl, benzyl nebo N,N-dimethylkarboxamidovou skupinu, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> každý představuje atom vodíku a R<sup>4</sup> představuje methylovou skupinu.

Mezi výše uvedenými výhodnými a zvláště výhodnými skupinami sloučenin je zvláště důležitá skupina, ve které n znamená 2.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,  
2,3,4,5-tetrahydro-5-/fenylmethyl/-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,  
5-cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,  
2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-5-propyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,  
5-/cyklopentylmethyl/-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,  
3,4,5,6-tetrahydro-6-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-azepino/4,3-b/indol-1/2H/-on,  
2,3,4,5-tetrahydro-N,N-dimethyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1-oxo-5H-pyrido/4,3-b/indol-5-karboxamid,  
2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl-7-5-/2-propinyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

a jejich fyziologicky přijatelné sole a solváty.

Účinný a selektivní antagonismus 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptorech u sloučenin podle vynálezu byl demonstrován jejich schopností inhibovat navázání 3-/5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-1- $\square$ 1-/methyl-t<sub>3</sub>/-1H-indol-3-yl $\square$ 7-1-propanonu na homogenáty krysího entorhinálního cortexu /podle obecného postupu popsaného G.Kilpatrickem a spol., v "ature, 1987, 330, 746/, a /nebo jejich schopností inhibovat 5-HT- indukovanou depolarizaci preparátů izolovaného krysího vagus nervu.

Navíc k jejich aktivitě jako účinných a selektivních antagonistů 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptorech, mají některé sloučeniny podle vynálezu výhodu v delším trvání vlivu.

Zvláště výhodnou sloučeninou z obou hledisek jak účinnosti tak trvání akce je 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ 7-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on a jeho fyziologicky přijatelné sole a solváty. Výhodnými solemi této sloučeniny jsou hydrochlorid a maleát.

Sloučeniny obecného vzorce I, které antagonizují působení 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptorech, jsou použitelné při léčení stavů jako jsou psychozické poruchy /např. schizofrenie a manie/, úzkost a nausea a dávení, zejména při spojení s chemoterapií a radioterapií rakoviny. Sloučeniny obecného vzorce I jsou také použitelné při léčení gastrických stasí, symptomů gastrointestinální poruchy spojené s dyspepsií, peptickým vředem, refluxní oesophagi-

tidou, flatulencí a dráždivým střevním syndromem, migrény a bolesti. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity při léčbě závislosti na drogách a nadměrného užívání substancí, deprese a demence a jiných kognitivních poruch.

V souladu s tím vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, obsahující alespoň jednu sloučeninu, vybranou ze sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů /např. hydrátů/, pro použití v lidské a veterinární medicíně, a formulovaných jakýmkoliv běžným způsobem.

Takové přípravky mohou být formulovány běžným způsobem za použití jedné nebo více fyziologicky přijatelných přísad a/nebo nosičů.

Sloučeniny podle vynálezu tak mohou být formulovány pro orální, bukální, parenterální nebo rektální podání nebo být ve formě vhodné pro podání inhalací nebo vdechováním /buď ústy nebo nosem/.

Pro orální podání mohou být farmaceutické přípravky ve formě, například tablet nebo kapslí připravených běžnými způsoby s farmaceuticky přijatelnými přísadami jako jsou pojiva /např. předželatinovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylceluloza/, plniva /např. laktoza, mikrokrystalická celuloza nebo hydrogenfosforečnan vápenatý/, kluzné látky /např. stearát hořečnatý, talek nebo oxid křemičitý/, dezintegrační činidla /např. bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu/, nebo smáčecí činidla /např. laurylsulfát sodný/. Tablety mohou být potaženy použitím metod

dobře v oboru známých. Kapalně přípravky pro orální podání mohou být například ve formě roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo mohou být předloženy jako suché produkty pro konstituci s vodou nebo jinými vhodnými vehikuly před použitím. Takové kapalně přípravky mohou být připraveny běžnými postupy s farmaceuticky přijatelnými přísadami jako jsou suspenzační činidla /např. sorbitolový sirup, deriváty celulozy nebo hydrogenované jedlé tuky/, emulgační činidla /např. lecitin nebo akácie/, nevodnými vehikuly /např. mandleovým olejem, olejovými estery, ethylalkoholem nebo frakcionovanými rostlinnými oleji/ a chránícími látkami /např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselinou sorbovou/. Přípravky mohou také obsahovat pufrovací soli, příchutě, barvicí a sladící činidla podle potřeby.

Přípravky pro orální podání mohou být vhodně formulovány tak, že poskytují řízené uvolňování účinné sloučeniny.

Pro bukální podání mohou mít přípravky formu tablet nebo lozengů formulovaných obvyklým způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podání injekcí bolusu nebo pro kontinuální infuzi. Přípravky pro injekce mohou být v jednotkové dávkové formě např. v ampulích nebo multi-dávkových kontejnerech, s přísadkou chránícího prostředku. Přípravky mohou být také formulovány jako suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném vehikulu a mohou obsahovat formulační činidla jako jsou suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být sloučenina, která je účinná, ve formě prášku pro konstituci se vhodným vehikulem např. ste-

rilní apyrogenní vodou, před použitím.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také formulovány do rektálních přípravků jako jsou čípky nebo retenční nálevy, např. obsahující běžné čípkové báze jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Navíc k výše uvedeným přípravkům mohou být také sloučeniny podle vynálezu formulovány jako depotní přípravky. Tyto dlouhodobě působící přípravky mohou být podávány implantací /například subkutánní nebo intramuskulární/ nebo intramuskulární injekcí-Například sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány se vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály /například jako emulze v přijatelném oleji/ nebo intovýměnnými pryskyřicemi, nebo jako málo rozpustné deriváty, například jako málo rozpustné sole.

Pro podání inhalací sloučenin podle vynálezu jsou tyto běžně uvolňovány ve formě aerosolových sprejů v tlakovaných nádobkách nebo nebulizéru, za použití vhodných poropelantů, např. dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, oxidu uhličitého nebo jiného vhodného plynu. V případě tlakovaného aerosolu může být dávková jednotka stanovena použitím ventilu, který uvolňuje odměřené množství. Kapsle a patrony např. želatinové pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru mohou být formulovány tak, že obsahují prášek účinné sloučeniny podle vynálezu smísený s práškem vhodné báze jako je laktoza nebo škrob.

Pro intranasální podání mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány jako roztoky pro podání vhodným odměřovacím zařízením nebo odměřujícím dávkovou jednotku

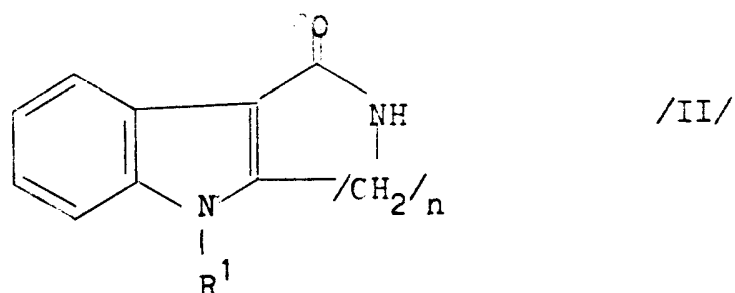
nebo alternativně jako prášková směs se vhodným nosičem pro podání za použití vhodného dávkovacího zařízení.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také podávány v kombinaci s jinými terapeutickými činidly. Například při léčbě gastrických stasí, symptomů gastrointestinální poruchy a nasey a dávení, mohou být sloučeniny obecného vzorce I podávány v kombinaci s antisekretorickými činidly jako jsou antagonisté histamin  $H_2$ -receptoru /např. renitidin, sufotidin, 1-methyl-5- $\left[ \left[ 3-\left[ 3-1 \right] \right] \right]$ -piperidinylmethyl/fenoxypropylamino-1H-1,2,4-triazol-3-methanol.cimetidin, famotidin, nizatidin nebo roxatidin/ nebo inhibitory  $H^+K^+$  ATPázy /např. omeprazol/.

Doporučená dávka sloučenin podle vynálezu pro podání člověku /přibližně 70 kg tělesné hmotnosti/ je 0,001 až 100 mg, výhodně 0,01 až 50 mg; výhodněji 0,1 až 20 mg účinné látky na jednotku dávky, vyjádřené jako hmotnost volné báze, která by měla být podávána, například 1 až 4 krát denně. Podle stáří a stavu pacienta bude potřebné provádět běžné změny v dávkování. Dávka bude také záviset na způsobu podání.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty mohou být připraveny obecně metodami uvedenými dále. V následujícím popisu, pokud není uvedeno jinak, mají skupiny  $R^1$ , n a  $Im$  význam, který je uveden pro sloučeniny obecného vzorce I.

Podle prvního obecného postupu A/ mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny alkylací sloučeniny obecného vzorce II



sloučeninou obecného vzorce III

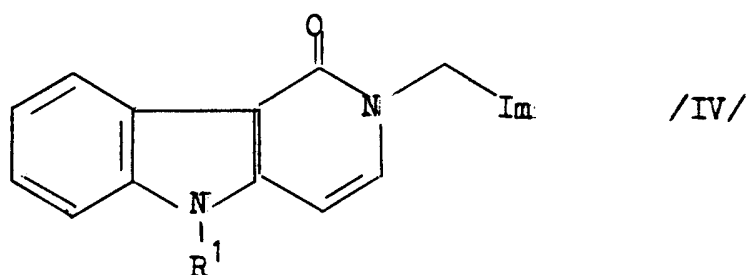


nebo jejím chráněným derivátem,  
kde L znamená odštěpitelný atom nebo skupinu jako je  
atom halogenu /např. chloru, bromu nebo jodu/, nebo  
acyloxyskupinu /např. trifluoracetyloxy nebo acetoxy/,  
nebo sulfonyloxyskupinu /např. trifluormethansulfonyl-  
oxy, p-toluensulfonyloxy nebo methansulfonyloxy/ s násle-  
dujícím odstraněním jakýchkoliv chránících skupin v  
případě potřeby. L je výhodně atom halogenu /např.  
atom chloru/.

Reakce může být provedena v inertním rozpouštědle  
jako je ether /např. dimethoxyethanu, diglymu nebo tet-  
rahydrofuranu/, substituovaném amidu /např. dimethyl-  
formamidu nebo N-methylpyrrolidonu/, aromatickém uhlo-  
vodíku /např. toluenu/, ketonu /např. acetonu/, nebo  
dimethylsulfoxidu, při teplotě mezi teplotou okolí a  
100 °C, za přítomnosti báze. Vhodné báze zahrnují hadri-  
dy alkalických kovů /např. hydrid sodný/, uhličitany  
alkalických kovů /např. uhličitán sodný/, amidy alka-

lických kovů /např. amid sodný/, alkoxidy alkalických kovů /např. terc.butoxid draselný/ nebo hydroxidy alkalických kovů /např. hydroxid sodný nebo draselný/.

Podle dalšího obecného postupu B/, mohou být sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená 2, připraveny hydrogenací sloučenin obecného vzorce IV

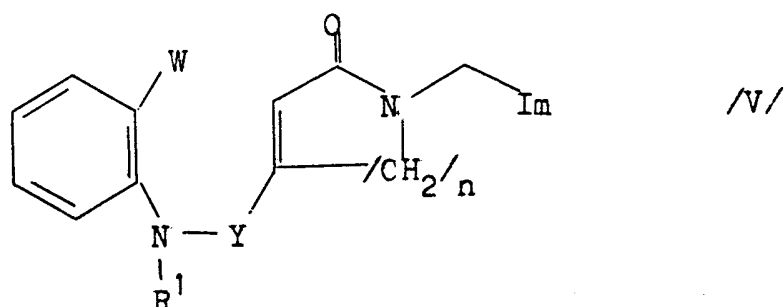


nebo jejich chráněných derivátů, s následujícím odštěpením chránících skupin, je-li to nezbytné.

Hydrogenace podle obecného způsobu B/ může být provedena za použití běžných postupů, například za použití vodíku za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu /např. palladia, Raney-niklu, platiny nebo rhodia/. Katalyzátor může být umístěn na nosiči, například aktivním uhlí nebo oxidu hlinitém, nebo alternativně může být použit homogenní katalyzátor jako je tris/trifenylfosfin/rhodium-chlorid. Hydrogenace se bude obecně provádět v rozpouštědle jako je alkohol /např. methanol nebo ethanol/, ether /např. dioxan/, nebo ester /např. ethylacetát/, nebo ve směsi alkoholu a buď uhlovodíku /např. toluenu/ nebo halogenovaného uhlovodíku /např. dichlormethanu/, při teplotě v rozmezí od -20

do +100 °C a při tlaku od

Podle dalšího obecného postupu C/, může být sloučenina obecného vzorce I připravena cyklizací sloučeniny obecného vzorce V



kde W znamená atom vodíku a Y znamená skupinu NH, nebo W znamená atom halogenu a Y znamená vazbu, nebo její soli nebo chráněného derivátu, s následujícím odštěpením jakýchkoliv chránících skupin v případě, že je to nezbytné.

Podle jednoho provedení a/ způsobu C/, se reakce provádí se sloučeninou obecného vzorce V, kde W znamená atom vodíku a Y znamená skupinu NH a cyklizace může být provedena ve vodném nebo nevodném mediu, za přítomnosti kyselého katalyzátoru.

Sloučeniny obecného vzorce V mohou existovat v odpovídající tautomerní enol hydrazonové formě.

Jestliže se použije vodné medium, může jím být voda nebo směs vody a organického rozpouštědla jako je alkohol /např. methanol, ethanol nebo isopropanol/ nebo ether

/např. dioxan nebo tetrahydrofuran/. Kyselým katalyzátorem může například být anorganická kyselina jako je koncentrovaná kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. V některých případech může kyselý katalyzátor také působit jako reakční rozpouštědlo. V bezvodém reakčním mediu, které může obsahovat jeden nebo více alkoholů nebo etherů /např. popsaných výše/, karboxylových kyselin /např. kyselinu octovou/ nebo esterů /např. ethylacetát/, může kyselým katalyzátorem alternativně být Lewisova kyselina jako je fluorid boritý, chlorid zinečnatý nebo chlorid hořečnatý. Cyklizační reakce může běžně být provedena při teplotě od 20 do 200 °C, výhodně 10 až 125 °C.

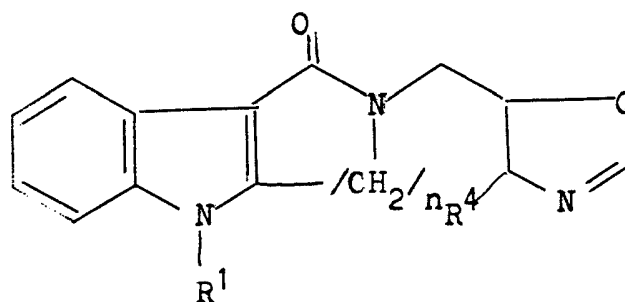
Alternativně může být cyklizační reakce podle provedení a/ způsobu C/ provedena za přítomnosti polyfosfátového esteru v reakčním mediu, které může obsahovat jedno nebo více organických rozpouštědel, výhodně halogenovaných uhlovodíků jako je chloroform, dichlormethan, dichlorethan, dichlordifluormethan nebo jejich směsi. Polyfosfátový ester je směs esterů, které mohou být připraveny z oxidu fosforečného, diethyletheru a chloroformu podle metody popsané v "Reagents for Organic Synthesis", /Fieser a Fieser, John Wiley and Sons 1967/.

Podle dalšího provedení b/ způsobu C/, se reakce provádí se sloučeninou obecného vzorce V, kde W znamená atom halogenu, například atom chloru, nebo výhodněji atom bromu nebo jodu, Y znamená vazbu a cyklizace se provádí fotochemicky.

Reakce může obvykle být provedena ozářením rtuťovou lampou, výhodně rtuťovou lampou středního nebo vysokého tlaku. Vhodná rozpouštědla zahrnují nitrily

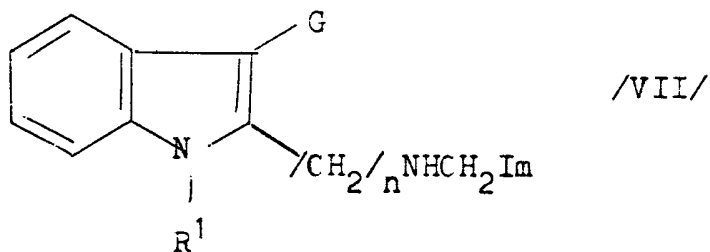
/např. acetonitril/, chlorované uhlovodíky /např. tetra-  
chlorid uhličitý/ a cyklické ethery /např. tetrahydro-  
furan nebo dioxan/ a jejich směsi. Reakce může obvykle  
být provedena za přítomnosti báze jako je terciární  
amin /např. triethylamin/.

Podle dalšího obecného postupu D/ může být slou-  
čenina obecného vzorce I, kde  $R^3$  znamená atom vodíku,  
připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



nebo jejího chráněného derivátu,  
s formamidem, při teplotě v rozmezí od 150 do 200 °C,  
s následujícím odstraněním jakýchkoliv chránících skupin,  
je-li to nezbytné.

Podle dalšího obecného postupu E/ může být slouče-  
nina obecného vzorce I připravena reakcí sloučeniny  
obecného vzorce VII



kde G představuje atom vodíku, nebo jejího chráněného derivátu, s fosgenem za přítomnosti Lewisovy kyseliny, nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, kde G znamená atom jodu nebo bromu, nebo jejího chráněného derivátu, s oxidem uhelnatým za přítomnosti palladnaté soli, s následujícím odstraněním jakýchkoliv chránících skupin, je-li to nezbytné.

Podle jednoho provedení postupu E/, reaguje sloučenina obecného vzorce VII, kde G znamená atom vodíku, s fosgenem za přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je bezvodý chlorid hlinitý nebo chlorid ciničitý. Reakce může obvykle být provedena v inertním rozpouštědle jako je aromatický uhlovodík /např. toluen/, nebo halogenovaný uhlovodík /např. dichlormethan/ nebo jejich směsi, při teplotě mezi teplotou okolí a 100 °C.

Podle jiného provedení postupu E/, reaguje sloučenina vzorce VII, kde G znamená atom jodu nebo bromu, s oxidem uhelnatým, za přítomnosti palladnaté sole /např. octanu palladnatého nebo chloridu palladnatého/ a výhodně za přítomnosti trifenylofosfinu. Reakce může obvykle být provedena v rozpouštědle jako je terciární amin /např. tri-n-butylamin/, popřípadě za přítomnosti ko-rozpouštědla jako je ether /např. tetrahydrofuran/ nebo aromatický

uhlovdík /např. toluen/, při teplotě v rozmezí 100 až 150 °C a při atmosférickém tlaku.

Podle jiného obecného postupu F/ může být sloučenina obecného vzorce I převedena na jinou sloučeninu obecného vzorce I použitím běžných technik. Takové běžné techniky zahrnují hydrogenaci, alkylaci a acylaci za použití chránění a odstranění chránících skupin je-li to nezbytné.

Podle jednoho provedení interkonverzního postupu F/ může být hydrogenace použita pro převedení alkenylu nebo alkinylu na alkylový substituent, nebo alkinylu na alkenylový substituent. Hydrogenace může být také použita k nahrazení fenylmethoxymethylové skupiny atomem vodíku. Hydrogenace podle obecného postupu F/ může být uskutečněna obvyklými postupy, například za použití vodíku za přítomnosti katalyzátoru jak je popsáno výše v obecném postupu B.

Výraz "alkylace" podle obecného postupu F/ zahrnuje zavedení skupin jako je cykloalkyl, alkenyl nebo fenylalkyl.

Tak například sloučenina obecného vzorce I, ve které  $R^1$  představuje  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl,  $C_{3-10}$ alkinyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl $C_{1-4}$ alkyl, fenyl $C_{1-3}$ alkyl, fenylmethoxymethyl, fenoxethyl nebo fenoxymethyl, může být připravena alkylací sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená atom vodíku nebo sloučenina, ve které  $R^3$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl nebo fenyl $C_{1-3}$ alkyl může být připravena alkylací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^3$  znamená atom vodíku za použití běžných postupů, například

popsaných v publikovaném popisu evropského patentu č. 242973. Reakce může být provedena za použití vhodného alkylačního činidla obecného vzorce  $R^7Z$  /kde  $R^7$  je zaváděná skupina a  $Z$  je odštěpitelný atom nebo skupina/, výhodně za přítomnosti báze.

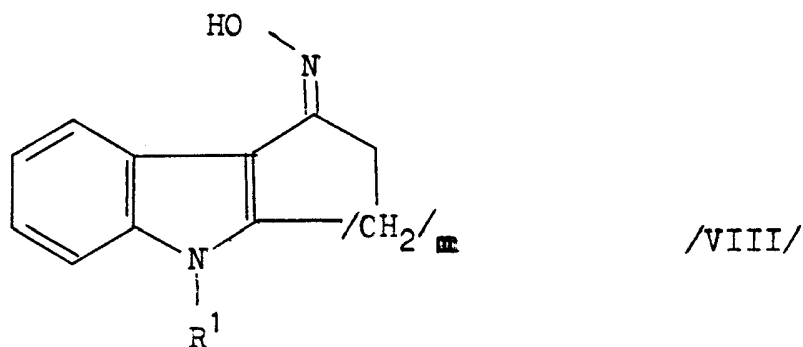
Podle dalšího provedení obecného postupu F/, sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená  $-CO_2R^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-CONR^5R^6$  nebo  $-SO_2R^5$  může být připravena acylací nebo sulfonací podle potřeby, sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená atom vodíku. Acylační/sulfonylační reakce mohou být provedeny za použití vhodného acylačního/sulfonylačního činidla běžnými postupy, například jak je popsáno v publikovaném popisu evropského patentu č. 210840.

Ve výše uvedených transformacích může být nezbytné nebo žádoucí, chránit citlivé skupiny v molekule sloučeniny pro zabránění nežádoucím vedlejším reakcím. Například může být nezbytné chránit indolový a/nebo imidazolový atom dusíku, například arylmethylem /např. tritylem/, arylmethoxymethylem /např. fenylmethoxymethylem/, alkylem /např. terc.butylem/, alkoxymethylem /např. methoxymethylem/, acylem /např. benzyloxykarbonylem/ nebo sulfonylem /např. N,N-dimethylaminosulfonylem nebo p-toluensulfonylem/.

Podle dalšího obecného postupu G/, sloučenina obecného vzorce I může být připravena odstraněním jakýchkoliv chránících skupin ze chráněné formy sloučeniny obecného vzorce I. Odstranění chránících skupin může být provedeno za použití běžných technik jako jsou popsány v "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greenem /John Wiley and Sons, 1981/.

Například arylmethoxymethyl N-chránící skupina může být odštěpena hydrogenolýzou za přítomnosti katalyzátoru /např. palladia na uhlí/. Třitylová skupina může být odštěpena kyselou hydrolýzou /např. za použití zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo octové/. Alkoxyalkylová skupina může být odstraněna za použití minerální kyseliny /např. zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové/. Acylová skupiny může být odstraněna hydrolýzou za kyselých nebo zásadických podmínek /např. za použití bromovodíku, zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo hydroxidu sodného/. Sulfonylová skupina může být také odstraněna alkalickou nebo kyselou hydrolýzou a N,N-dimethylaminosulfonylová skupina může být také odstraněna /např. z dusíkového atomu imidazolu/ fotolýzou/.

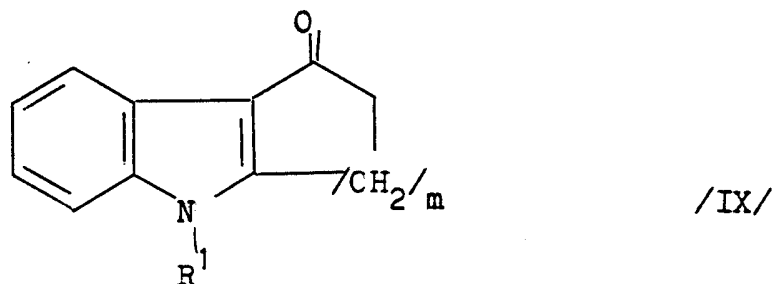
Sloučeniny obecného vzorce II mohou být získány Beckmannovým přesmykem oximu obecného vzorce VIII



kde m znamená 1 nebo 2 nebo jejího chráněného derivátu. Beckmannův přesmyk může být proveden za použití běžných metod, například použitím kyseliny /např. kyseliny polyfosforečné nebo sírové nebo směsi kyseliny chlorovodíkové, acetanhydridu a kyseliny octové/ v inertním rozpouš-

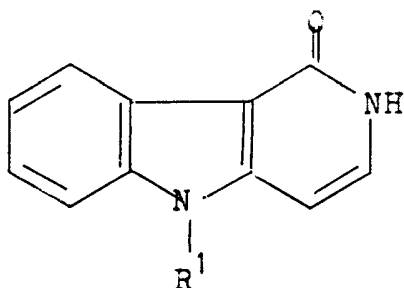
tědle jako je ether /např. dioxan/, amid /např. dimethylformamid/ nebo uhlovodík /např. toluen nebo cyklohexan/, při zvýšené teplotě, například 50 až 120 °C. Alternativně, hydroxyskupina oximu vzorce VIII může být převedena na odštěpitelnou skupinu jako je chlorid /použitím například chloridu fosforečného/ nebo hydrokarbonylsulfonát /např. mezylátu nebo tosylátu/ nebo trifluoracetát /použitím běžných acylačních metod/ Následující zahřátí na teplotu například 20 až 150 °C v inertním rozpouštědle jak je popsáno výše, poskytne sloučeninu obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce VIII mohou být připraveny z odpovídajících tricyklických ketonů obecného vzorce IX



kde m znamená 1 nebo 2, nebo jejich chráněných derivátů použitím běžných metod, například použitím hydroxylamin-hydrochloridu v rozpouštědle jako je pyridin.

Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny například reakcí sloučeniny obecného vzorce X

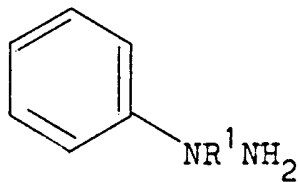


/X/

nebo jejího chráněného derivátu,  
se sloučeninou obecného vzorce III, kde L má výše  
definovaný význam, nebo jejím chráněným derivátem, za  
použití podmínek popsanych ve způsobu A/.

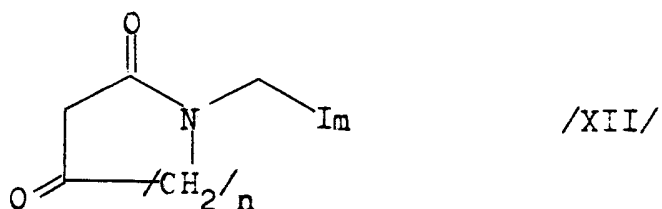
Sloučeniny obecného vzorce X mohou být připraveny  
zahříváním sloučeniny obecného vzorce II, kde n má hod-  
notu 2, s katalyzátorem na bázi vzácného kovu jako je  
palladium oxid palladnatý, platina nebo nikl, na teplotu  
například 300 až 350 °C. Katalyzátor může být umístěn na  
nosiči, například na aktivním uhlí nebo oxidu hlinitém,  
a reakce může výhodně probíhat za přítomnosti inertního  
rozpuštědla jako je aromatický uhlovodík /např. p-cy-  
men/.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde W znamená atom  
vodíku a Y znamená skupinu NH mohou být připraveny reak-  
cí sloučeniny obecného vzorce XI



/XI/

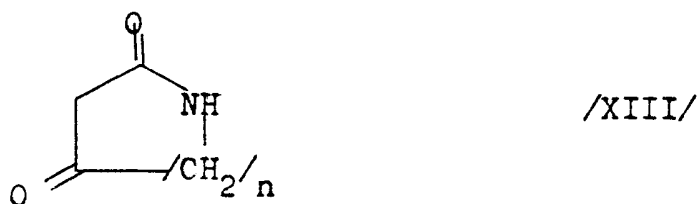
nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce XII



nebo jejím chráněným derivátem,  
ve vhodném rozpouštědle jako je vodný alkohol /např.  
methanol/ a při teplotě například od 20 do 100 °C.

Chráněný derivát sloučeniny obecného vzorce XII může například mít ketokarbonylovou skupinu chráněnou /např. jako enolether/. Jestliže se použije sloučenina obecného vzorce XII, ve které je ketokarbonylová skupina chráněna, může být nezbytné odstranit chránicí skupinu po reakci se sloučeninou obecného vzorce XI. Odstranění chránicí skupiny může být provedeno běžnými metodami, například kyselou hydrolýzou /např. za použití zředěné sírové nebo chlorovodíkové kyseliny/. Je-li to žádoucí, odstranění může být provedeno in situ.

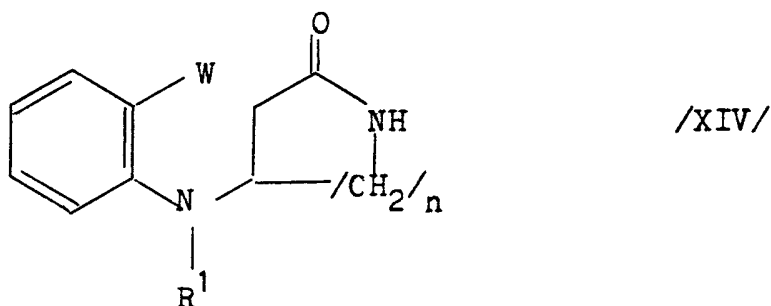
Sloučeniny obecného vzorce XII mohou být připraveny například reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII



nebo jejího chráněného derivátu, se sloučeninou obecného

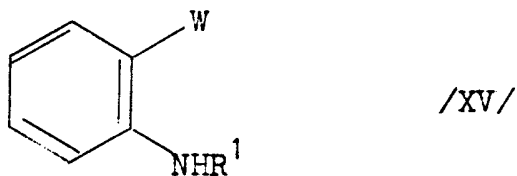
vzorci III, kde L má dříve definovaný význam, nebo jejím chráněným derivátem, za použití podmínek popsaných v postupu A/.

Sloučenina obecného vzorce V, kde W znamená atom halogenu a Y znamená vazbu, mohou být připraveny například reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV



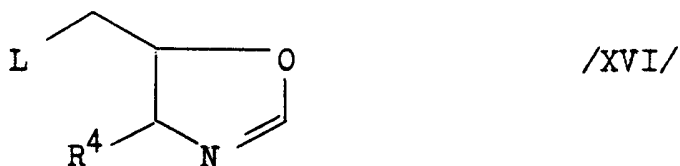
kde W znamená atom halogenu, nebo jejího chráněného derivátu, se sloučeninou obecného vzorce III, kde L má výše definovaný význam, nebo jejím chráněným derivátem, za použití podmínek popsaných ve způsobu A/.

Sloučeniny obecného vzorce XIV mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XV



se sloučeninou obecného vzorce XIII při zvýšené teplotě.

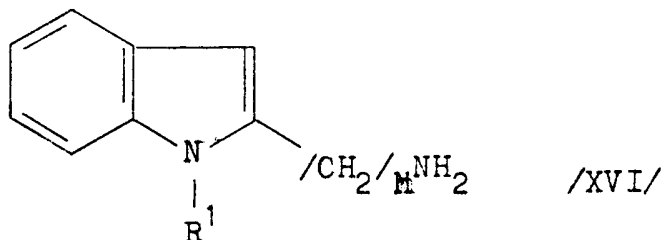
Sloučeniny obecného vzorce VI mohou být připraveny například reakcí sloučenin obecného vzorce II, nebo jejich chráněných derivátů, se sloučeninami obecného vzorce XVI



kde L má výše definovaný význam, za použití podmínek popsaných v postupu A/.

Sloučeniny obecného vzorce VII, kde G představuje atom halogenu mohou být připraveny, například reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, kde G představuje atom vodíku, nebo jejího chráněného derivátu, se vhodným halogenem a halogenidem alkalického kovu /např. jodem a jodidem draselným/ ve vhodném rozpouštědle jako je vodný alkohol /např. vodný ethanol/.

Sloučeniny obecného vzorce VII, kde H znamená atom vodíku mohou být připraveny například reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII



nebo jejího chráněného derivátu, se sloučeninou obecného vzorce III, kde L má dříve definovaný význam, nebo jejím chráněným derivátem, za použití podmínek popsaných ve způsobu A/.

Sloučeniny obecného vzorce III a jejich chráněné deriváty jsou buď známé, nebo mohou být připraveny například metodami popsanými v německém zveřejněném spise č. 3740352.

Sloučeniny obecného vzorce IX mohou být připraveny, například, metodami nebo metodami analogickými těm, které jsou popsány H. Iidou a spol. v J. Org.Chem., 1980, 45, 2938.

Sloučeniny vzorců XI, XIII, XV, XVI a XVII jsou buď známé, nebo mohou být připraveny ze známých sloučenin obvyklými postupy.

Jestliže je žádoucí izolovat sloučeninu podle vynálezu jako sůl, například fyziologicky přijatelnou sůl, je možno toho dosáhnout reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze, s vhodnou kyselinou, výhodně v ekvivalentním množství, ve vhodném rozpouštědle jako je

alkohol /např. ethanol nebo methanol/, vodný alkohol /např. vodný ethanol/, halogenovaný uhlovodík /např. dichlor-methan/, ester /např. ethylacetát/ nebo ether /např. tetrahydrofuran/,

Fyziologicky přijatelné sole mohou být také připraveny z jiných solí, zahrnujících fyziologicky přijatelné sole sloučenin obecného vzorce I za použití obvyklých metod.

Jednotlivé enantiomery sloučenin podle vynálezu mohou být získány resolucí směsi enantiomerů /např. racemické směsi/ za použití běžných postupů jako je rozštěpení opticky aktivní kyselinou, viz např. "Stereochemistry of Carbon Compounds" od E.L.Eliela /McGraw Hill, 1962/ a "Tables of Resolving Agents" S.H.Wilena.

Metody popsané výše pro přípravu sloučenin podle vynálezu mohou být použity pro zavedení požadovaných skupin v jakémkoliv stupni stupňové přípravy požadovaných sloučenin a mohou být tyto metody kombinovány v různých způsobech takových vícestupňových postupů. Sekvence reakcí ve vícestupňových procesech by měly být voleny tak, že použité reakční podmínky neovlivňují skupiny v molekule, které jsou požadovány ve finálním produktu.

Vynález je dále ilustrován následujícími meziprodukty a Příklady. Všechny teploty jsou ve °C. Chromatografie na tenké vrstvě /tlc/ se provádí na oxidu křemičitém a rychlá sloupcová chromatografie /FCC/ na oxidu křemičitém /Merch 9385/. Rozpouštědlový systém A použitý pro chromatografii znamená dichlormethan:ethanol:0,88 amoniakový roztok. Organické extrakty byly sušeny, pokud je uvedeno, nad síranem sodným nebo síranem hořečnatým .

Byly použity následující zkratky: DMF - dimethylformamid, THF - tetrahydrofuran, DME - dimethoxyethan.  $^1\text{H-NMR}$  spektra byla získána při 250 MHz pro zředěné roztoky v  $\text{d}_6$ -dimethylsulfoxidu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Meziprodukt 1

##### 4-/Chlormethyl/-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol

Thionylchlorid /0,82 g/ se během 1 min přidá k míchané suspenzi 1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-methanolu /1,3 g/ ve směsi dichlormethanu /50 ml/ a DMF /1,0 ml/ při  $23^\circ$ . Roztok takto získaný se míchá 15 min a extrahuje se 8% roztokem hydrogenuhličitanu sodného /80 ml/. Organická fáze se promyje vodou /50 ml/, suší a odpařením se získá olej, který tuhne. Pevná látka se rozmíchá v hexanu a zfiltrováním se získá titulní sloučenina /1,28 g/, t.t.  $139$  až  $141^\circ$ .

##### Meziprodukt 2

##### 4-Formyl-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Dimethylsulfamoylchlorid /0,67 ml/ se přidá k míchanému roztoku 5-propyl-1H-imidazol-4-karboxaldehydu /860 mg/ a triethylaminu /0,87 ml/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ pod dusíkem. Roztok se zahřívá na teplotu refluxu 24 h, ponechá vychladnout, nalije do vody /50 ml/ a extrahuje dichlormethanem /3 x 25 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se olej /1,9 g/, který se čistí FCC za eluce ethylacetátem:hexanem /1:1/, získá se titulní sloučenina /500 mg, t.t.  $57$  až  $58^\circ$ .

Meziprodukt 3

4-/Hydroxymethyl/-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Borohydrid sodný /139 mg/ se přidá k míchanému roztoku 4-formyl-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /450 mg/ v absolutním ethanolu /5 ml/ pod dusíkem. Po 3 h se směs nalije do vody /30 ml/ a extrahuje se dichlormethanem /3 x 15 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se pevná látka /425 mg/, která se trituruje s etherem /2 x 10 ml/, získá se titulní sloučenina /350 mg/, t.t. 86 až 88°.

Meziprodukt 4

4-/Chlormethal/-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Roztok thionylchloridu /0,12 ml/ v suchém dichlormethanu /1,2 ml/ se přikape ke studenému /0°/ míchanému roztoku 4-/hydroxymethyl/-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /340 mg/ v suchém dichlormethanu /7,5 ml/ pod dusíkem. Po 1,5 h se roztok promyje 8% roztokem hydrogenuhličitanu sodného /2 x 15 ml/ a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem /2 x 10 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /15 ml/, suší a odpařením se získá titulní sloučenina /180 mg/ jako olej, tlc /ethylacetát/ Rf 0,68.

Meziprodukt 5

3,4-Dihydro-4-methylcyklopent/b/indol-1/2H/-on-oxim

3,4-Dihydro-4-methylcyklopent/b/indol-1/2H/-on /1,7 g/ a hydroxylaminhydrochlorid /1,925 g/ v pyridinu se zahřívá na 60° 18 hodin a ochladí se. Reakční směs se odpaří ve vakuu na zbytek, ke kterému se přidá 8% roztok hydrogenuhličitanu sodného /150 ml/. Extrakcí ethylacetátem /300 ml/ se získá suspenze v organické vrstvě;

tato vrstva a spojené pevné látky se oddělí z vodné vrstvy. Vodná vrstva se znovu extrahuje ethylacetátem /250 ml/. Spojené organické extrakty /a suspendovaná pevná látka/ se odpaří na zbytek, vaří se směsí ethanolu /150 ml/ a methanolu /150 ml/ a ochladí na asi 50°. Zbytek se adsorbuje z tohoto roztoku na FCC oxid křemičitý a aplikuje na FCC kolonu. Elucí ethylacetátem/3-10% methanolem se získá titulní sloučenina /1,69 g/, t.t. 219 až 224° /rozkl./.

#### Meziprodukt 6

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on  
3,4-Dihydro-4-methylcyklopent/b/indol-1/2H/-on-oxim  
/1,53 g/, polyfosforečná kyselina /40 g/ a dioxan /15 ml/ se zahřívají na 110 až 120° 2,2 h pod dusíkem, Reakční směs se ochladí a zpracuje s 2N roztokem uhličitanu sodného /1 l/. Suspenze se extrahuje ethylacetátem /4 x 400 ml/ a spojené extrakty se suší. Odpařením se získá pevná látka /1,43 g/, která se rekrystaluje z ethylacetátu/cyklohexanu. Tato pevná látka se čistí FCC, eluuje systémem A /200:10:1/, získá se pevná látka /1,26 g/, která se rekrystaluje z ethanolu a poskytne titulní sloučeninu /960 mg/, t.t. 234 až 238°.

#### Meziprodukt 7

3,4,5,6-Tetrahydro-6-methylazepino/4,3-b/indol-1/2H/-on  
1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-4H-karbazol-4-on-oxim  
/24 g/ a kyselina polyfosforečná /600 g/ v dioxanu /500 ml/ se zpracují postupem popsáním pro meziprodukt 6.  
Pevná látka, získaná odpařením organických extraktů /22 g/ se rekrystaluje z ethylacetátu /300 ml/, získá se pevná látka /19,2 g/. Tato se čistí FCC za eluce systémem A /200:8:1/, získá se titulní sloučenina /5,5 g/, t.t. 212 až 215°.

Meziprodukt 8

5,6-Dihydro-4-/fenylamino/-1/2H/-pyridinon

Směs 2,4-dioxopiperidinu /1,13 g/ a anilinu /930 mg/ se zahřívá na 120° pod proudem dusíku po 15 min. Výsledná pevná látka se trituruje s etherem a filtrací se získá titulní sloučenina /1,74 g/, t.t. 235 až 238°.

Meziprodukt 9

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok 5,6-dihydro-4-/fenylamino/-1/2H/-pyridinonu /1,5 g/ a octanu palladnatého /150 mg/ v suchém DMF /50 ml/ se zpracuje s chloridem měďnatým /3,2 g/ a výsledná směs se zahřívá pod dusíkem na 120 až 130° 1,5 h. Směs se pak zahustí ve vakuu, získá se pevná látka, která se trituruje se 2N kyselinou chlorovodíkovou /250 ml/. Kyselina se dekantuje a zbylá pevná látka se extrahuje ethylacetátem 18 h. Dekantovaná kyselina se alkalizuje 2N hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem /3 x 100 ml/. Tyto organické extrakty se spojí a předchozím ethylacetátovým extraktem a adsorbují na oxid křemičitý. Čištěním FCC elucí systémem A /100:8:1/ se získá titulní sloučenina /874 mg/, t.t. 212 až 215°.

Meziprodukt 10

2,3,4,5-Tetrahydro-5- $\bar{\text{L}}$ /fenylmethoxy/methyl-1H-pyrido-  
/4,3-b/indol-1-on

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /1,12 g/ v suchém DMF /60 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 480 mg/ a výsledná směs se míchá pod dusíkem dokud dochází k pění. Směs se pak ochladí na 0° a během 10 min se přidá benzyl/chloromethyl/ether /10% hmotn./obj. roztok v DMF, 0,835 ml/. V míchání se pokračuje dalších 5 min a pak se přidá vo-

da /10 ml/. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbyde olej, který se rozpustí v ethylacetátu /100 ml/ a promyje se vodou /3 x 100 ml/. Organická fáze se suší a adsorbuje na FCC oxid křemičitý. Čištěním FCC za eluce systémem A /150:8:1/ se získá titulní sloučenina /1,1 g/, t.t. 133 až 135°.

Meziprodukty 11 až 14 byly připraveny obdobným způsobem jako meziprodukt 10, tj. zpracováním 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu s hydridem sodným a dále se vhodným alkylačním činidlem. Izolací a čištěním produktů jak je popsáno pro meziprodukt 10 bylo provedeno stejně, pokud není uvedeno jinak.

#### Meziprodukt 11

5-Ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on  
2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /931 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 400 mg/ a pak se míchá s ethyljodidem /10% obj./obj. roztok v DMF/, získá se titulní sloučenina /758 mg/, t.t. 203 až 204,5°.

#### Meziprodukt 12

2,3,4,5-Tetrahydro-5-/1-methylethyl/-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on  
2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /931 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /73% disperze v oleji, 328 mg/ a pak se míchá s 2-brompropanem /651 mg/ při teplotě místnosti po 72 h. Čištěním FCC za eluce systémem A /200:8:1/ se získá pěna /324 mg/, která se dále čistí rekrystalizací z ethylacetátu:hexanu /1:1/, získá se titulní sloučenina /294 mg/, tlc /systém A, 100:8:1/, Rf 0,58.

Meziprodukt 13

2,3,4,5-Tetrahydro-5-(fenylmethyl)-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on  
/559 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /73% disperze v oleji, 197 mg/ a pak se míchá s benzylbromidem /513 mg/ při teplotě místnosti po 30 min. Čištěním FCC za eluce dichlormethanem:ethanolem /80:1/ se získá titulní sloučenina /347 mg/, t.t. 209 až 212°.

Meziprodukt 14

5-(Cykloepntylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on  
/950 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 408 mg/ a pak se míchá s cykloepntanmethanolem, methansulfonátem /909 mg/ při teplotě místnosti po 7 dnů. Pevná látka /570 mg/ získaná FCC se dále čistí pomalým odpařením z roztoku v methanolu, získá se titulní sloučenina, t.t. 179 až 181°.

Meziprodukt 15

2,3,4,5-Tetrahydro-2-(5-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok trifenylmethylchloridu /3,36 g/ v suchém DMF /40 ml/ se přikape k míchanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-2-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /2,8 g/ v suchém DMF /50 ml/, obsahujícím triethylamin /1,52 g/. Po ukončení přidávání se směs míchá přes noc. Směs se pak nalije do vody /1000 ml/ a výsledná suspenze se extrahuje ethylacetátem /3 x 300 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /2 x 500 ml/, suší a zahustí na oxidu křemičitém. FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /4,3 g/, t.t. 235 až 236°.

Meziprodukt 16

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\left[ \left[ 1 \right] \right]$ -trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-yl-7-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Směs 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /0,3 g/ a hydridu sodného /80% disperze v oleji, 0,05 g/ v suchém DMF /5 ml/ se míchá pod dusíkem při 50° dokud se pozorován vývoj vodíku /asi 0,5 h/. Směs se ochladí na 40° a přidá se roztok 4-/chlormethyl/-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazolu /0,53 g/ v suchém THF /3 ml/. Směs se míchá při 40° až 23° po 2 h, nalije se do vody /100 ml/ a extrahuje se dichlormethanem /3 x 100 ml/. Sušená organická fáze se odpaří, získá se polo-pevná látka, která se čistí FCC za eluce dichlormethanem:ethylacetátem:triethylaminem /50:50:1/, získá se pevná látka. Tato se suspenduje v hexanu a filtrací se získá titulní sloučenina /0,37 g/, t.t. 205 až 210° /rozkl./.

Meziprodukt 17

2,5-Dihydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Směs 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /500 mg/ a 10% palladnatého oxidu na uhlí jako katalyzátoru /50% vodná pasta, 250 mg/ se zahřívá na 320° po 10 min. Ochlazená pevná látka se trituruje s ethanolem /asi 100 ml/, zfiltruje a výsledný filtrát se odpaří, získá se titulní sloučenina /470 mg/, t.t. 242,5°.

Meziprodukt 18

2,5-Dihydro-5-methyl-2- $\left[ \left[ 5 \right] \right]$ -methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Hydrid sodný /73% disperze v oleji, 80 mg/ se přidá k míchané suspenzi 2,5-dihydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /440 mg/ v suchém dimethoxyethanu /25 ml/ pod dusíkem a směs se zahřívá na 50° po 6 h. Potom se

přidá 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol /910 mg/ a v míchání se pokračuje při 50° po 20 h. Přidá se voda /4,5 ml/ a kyselina octová /4,5 ml/ a roztok se zahřívá pod refluxem 5 h. Směs se nalije do 8% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného /80 ml/ a extrahuje se dichlormethanem:ethanolem /10:1, 3 x 40 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se pevná látka /asi 1,5 g/, která se čistí pomocí FCC elucí systémem A /200:10:1/, se získá volná báze titulní sloučeniny jako pevná látka /384 mg/. Vzorek této pevné látky /100 mg/ se rozpustí v absolutním ethanolu /20 ml/ a zpracuje se s roztokem kyseliny maleinové /40 mg/ v absolutním ethanolu /1 ml/. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se trituruje se suchým etherem /3 x 20 ml/, získá se pevná látka /115 mg/, která se rekrystaluje z methanolu-ethylacetátu, získá se titulní sloučenina /40 mg/, t.t. 166 až 168°.

#### Meziprodukt 19

5,6-Dihydro-4-methoxy-1- $\square$  $\square$ 5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\square$ methyl $\square$ -2/1H/pyridinon.

Hydrid sodný /80% disperze v oleji, 360 mg/ se suspenduje v suchém DME /50 ml/ Pod dusíkem a pomalu se přidá 5,6-dihydro-4-methoxy-2/1H/.pyridinon /1,27 g/ v suchém DME /20 ml/. Výsledná suspenze se míchá při 20° po 1 h. Přidá se 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol /3,72 g/ v suchém DME /50 ml/ a po zklidnění počáteční reakce se směs zahřívá na 50° po 4 h a pak se ochladí. Přikape se methanol /5 ml/ a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Ke zbytku se přidá 8% vodný hydrogenuhlíčitan sodný /300 ml/ a výsledný roztok se extrahuje dichlormethanem /2 x 300 ml/, suší a odpaří za vakuu, získá se olej, který se čistí FCC za eluce systémem A /200:8:1/, získá se titulní sloučenina /2,84 g/, t.t. 181 až 184°.

Meziprodukt 20

2,4-Dioxo- $\text{[5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl]piperidin}$

K roztoku 5,6-dihydro-4-methoxy-1- $\text{[5-methyl-1-trifenylmethyl-1H-imidazol-4-yl]methyl-2/1H-pyridinonu}$  /500 mg/ v THF /4 ml/ se přidá kyselina chlorovodíková /5M, 1 ml/ a směs se míchá při 50° 1 h. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, přidá se triethylamin /1 ml/ a směs se opět odpaří do sucha. FCC zbytku za eluce ethylacetátem:methanolem:triethylaminem /8:4:1/ se získá titulní sloučenina /139 mg/, t.t. 100 až 106° /rozkl./.

Meziprodukt 21

5,6-Dihydro-1- $\text{[5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-4-2-methyl-2-fenylhydrazino-2/1H-pyridinon}$

2,4-Dioxo-1- $\text{[5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl]piperidin}$  /20 mg/ se rozpustí v ethanolu /2 ml/ a přidá se N-methylfenylhydrazin /26 mg/. Směs se míchá 1 h a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se čistí FCC elucí systémem A /75:8:1/, získá se titulní sloučenina /24 mg/ jako pevná látka, tlc /systém A 75:8:1/ Rf 0,27.

Meziprodukt 22

N,N-5-Trimethyl-4- $\text{[trimethylsilyl/oxymethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid}$

Suspenze 4-/hydroxymethyl-/5-methylimidazol-hydrochloridu /14,9 g/ v suchém dichlormethanu /500 ml/, obsahujícím triethylamin /50 g/ se zpracuje s trimethylsilylchloridem /21,7 g/ a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dimethylsulfamoylchlorid /14,3 g/ se přidá a reakční směs se opět míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná suspenze se zfiltruje a oddělená pevná látka se promyje dichlormethanem /100 ml/.

Filtrát se zahustí na oxidu křemičitém a čistí FCC elucí hexanem:etherem /4:1/, získá se titulní sloučenina jako olej /7,2 g/, tlc /ether/ Rf 0,5.

Meziprodukt 23

4-/Hydroxymethyl/-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Roztok N,N,5-trimethyl-4- $\text{--}$ /trimethylsilyl/oxy-7-methyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /2,59 g/ v suchém THF /50 ml/ se zpracuje s roztokem tetrabutylamoniumfluoridu /1M roztok v THF, 10 ml/ a THF se ihned odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu /100 ml/ a dichlormethan /100 ml/ a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem /100 ml/. Spojené, sušené organické frakce se zahustí, získá se titulní sloučenina /1,63 g/ jako pevná látka, t.t. 134 až 136°.

Meziprodukt 24

4-/Chlormethyl/-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Suspenze 4-/hydroxymethyl/-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /2,86 g/ v suchém dichlormethanu /200 ml/, obsahujícím DMF /0,5 ml/ se přikape roztok thionylchloridu /1,178 g/ v dichlormethanu /10 ml/. Reakční směs se ochladí v ledu během přidávání a zavádí se k ní dusík. Po ukončení přidávání /asi 5 min/ se v míchání pokračuje při 0° po dalších 30 min. Potom se přidá voda /200 ml/ a organická fáze se oddělí, promyje 8% hydrogenuhličitánem sodným /100 ml/, suší a zahuštěním se získá titulní sloučenina /2,3 g/ jako pevná látka, t.t. 115 až 118°.

Meziprodukt 25

5,6-Dihydro-4- $\square$ /2-jodf nyl/methylamino $\square$ 7-2/1H/-pyridinon

Směs 2-jod-/N-methyl/anilinu /1,17 g/ a 2,4-dioxopiperidinu /565 mg/ se zahřívá pod proudem dusíku 7 h při 110 až 120<sup>o</sup>. Po ochlazení se reakční směs rozpustí v methanolu a roztok se adsorbuje na oxid křemičitý. Čištěním FCC za eluce systémem A /150:8:1/ se získá titulní sloučenina /1,03 g/, t.t. 163 až 164<sup>o</sup>.

Meziprodukt 26

N,N,5-Trimethyl-4- $\square$ 1,2,3,5-tetrahydro-4- $\square$ /2-jodf-  
fenyl/-methylamino $\square$ 7-6-oxo-1-pyridinyl $\square$ 7-methyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Suspenze 5,6-dihydro-4- $\square$ /2-jodfenyl/methylamino $\square$ 7-2/1H/-pyridinonu /984 mg/ v suchém DME /50 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 140 mg/ a směs se míchá pod dusíkem 6 h. Potom se přidá 4-/chlor-methyl/-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid P832 mg/ a výsledná směs se míchá přes noc při 60<sup>o</sup>. Po vychlazenutí reakční směsi se tato nalije do vody /100 ml/ a směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí a výsledná pevná látka se čistí FCC za eluce systémem A /150:8:1/, získá se titulní sloučenina /712 mg/, tlc /systém A, 150:8:1/ Rf 0,41/.

Meziprodukt 27

N,N,5-Trimethyl-4- $\square$ /2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-oxo-1H-pyrido/4,3-b/indol-2-yl/methyl $\square$ 7-1H-imidazol-1-sulfonamid

Roztok dimethylsulfamoylchloridu /0,107 ml/ v suchém dichlormethanu se přidá k míchanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ 7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /0,294 g/ a triethylaminu

/0,2 ml/ v suchém dichlormethanu /30 ml/ pod dusíkem a směs se zahřívá pod refluxem asi 24 hodin. Po ochlazení se roztok zehustí na FCC oxidu křemičitém, a čistí FCC za eluce systémem A /150:8:1/, získá se olej. Tento olej se trituruje s etherem, získá se pevná látka, která se dále čistí pomalým odpařením z roztoku v ethylacetátu, získá se titulní sloučenina /122 mg/, t.t. 194 až 196°, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,43.

#### Meziprodukt 28

Fenylmethyl-5-methyl-4- $\square$ /2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-oxo-1H-pyrido/4,3-b/indol-2-yl/methyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Roztok benzylchlorformiátu /0,28 ml/ v dichlormethanu /10 ml/ se přidá k míchanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /294 mg/ a triethylaminu /0,4 ml/ v dichlormethanu /30 ml/ při 20° pod dusíkem, a směs se míchá přes noc. Potom se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí FCC za eluce systémem A /200:8:1/, získá se titulní sloučenina /62 ,g/, tlc /systém A 100:8:1/ Rf 0,50.

#### Meziprodukt 29

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\square$  $\square$ 1-/methoxymethyl/-5-methyl-1H-imidazol-4-ylmenthyl-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on a 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ 1-/methoxymethyl/-4-methyl-1H-imidazol-5-ylmethyl-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok chlormethyletheru /0,26 ml/ v dichlormethanu /10 ml/ se přidá k míchanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /500 mg/ a triethylaminu

/0,49 ml/ v dichlormethanu /50 ml/ při 20° pod dusíkem a roztok se míchá 4 dny. Potom se rozdělí mezi dichlormethan /50 ml/ a roztok hydrogenuhličitanu sodného /2 x 50 ml/. Organické extrakty se suší, zahustí na FCC oxidu křemičitém a pak se čistí FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získají se titulní sloučeniny /139 mg/. Část titulních sloučenin /64 mg/ se vyjme do horkého ethylacetátu a čistí pomalým odpařením z ethylacetátu, získají se titulní sloučeniny.

Analýza pro  $C_{19}H_{22}N_4O_2$

vypočteno 67,4 % C, 6,6 % H, 16,6 % N

nalezeno 67,3 % C, 6,9 % H, 16,5 % N.

Meziprodukt 30

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2-[4-methyloxazol-5-yl]-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Hydrid sodný /60% disperze v oleji, 600 mg/ se přidá k míchané suspenzi 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /1,5 g/ v suchém DME /150 ml/ a pak se směs míchá při 60° 5 h pod dusíkem, Přidá se 5-chlormethyl-4-methyloxazol /1,2 g/ a směs se míchá přes noc. Přidá se další hydrid sodný /60% disperze v oleji, 600 mg/ a směs se míchá při 60° po 4 h, potom se opatrně zpracuje s vodou /100 ml/. Směs se extrahuje dichlormethanem obsahujícím methanol /asi 1 %//3 x 100 ml/ a spojené extrakty se odpaří. Zbytek se čistí FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /300 mg/ jako pevná látka, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,4.

Meziprodukt 31

N-[1-Methyl-1H-indol-2-yl]ethyltrifluoracetamid

Roztok 2-/1-methyl-1H-indol-2-yl/ethanaminu /3,48 g/ v suchém dichlormethanu /50 ml/, obsahujícím triethylamin /2,53 g/ se ochladí na ledové lázni a během 15 min se k němu přikape anhydrid kyseliny trifluoroctové /5,25 g/.

Směs se pak nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 3 hodiny. Po této době se reakční směs nalije do vody /100 ml/, organická fáze se oddělí a vodná fáze se promyje dichlormethanem /2 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC za eluce etherem. Získá se titulní sloučenina /4,2 g/ jako pevná látka. Vzorek této sloučeniny se dále čistí pomalým odpařením z roztoku v dichlormethanu, t.t. 124 až 126°.

#### Meziprodukt 32

N,N,5-Trimethyl-4- $\square\square$ /1-methyl-1H-indol-2-yl/-N-trifluoracetylaminomethylimidazol-1-sulfonamid

Roztok N- $\square$ /1-methyl-1H-indol-2-yl/ethyltrifluoroacetamidu /2,7 g/ v suchém DMF /100 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 480 mg/ a směs se míchá při teplotě místnosti 30 min. Potom se přidá 4-/chlormethyl/-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid /2,37 g/ a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Po této době se reakční směs nalije do vody /500 ml/ a výsledná suspenze se extrahuje ethylacetátem /2 x 100 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /5 x 250 ml/ a po sušení adsorbují na FCC oxid křemičitý. Čištěním FCC za eluce systémem A /150:8:1/ se získá titulní sloučenina /1,9 g/, t.t. 156 až 158°.

#### Meziprodukt 33

4- $\square\square\square$ /1-Methyl-1H-indol-2-yl/ethylaminoethyl-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Směs N,N,5-trimethyl-4- $\square\square$ /1-methyl-1H-indol-2-yl/-N-trifluoroacetylaminomethylimidazol-1-sulfonamidu /260 mg/, methanolu /10 ml/ a nasyceného roztoku

uhličitanu draselného /5 ml/ se zahřívá na 60° 1,5 hodiny. Po ochlazení se směs nalije do vody /50 ml/ a směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí FCC za eluce systémem A /150:8:1/, získá se titulní sloučenina /143 mg/ jako olej, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,51.

Meziprodukt 34

4-Cc1c(C)nc(C)nc1/3-jod-1-methyl-1H-indol-2-yl/ethyltrifluoroacetylamino7methyl7-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

Roztok 4-Cc1c(C)nc(C)nc1/1-methyl-1H-indol-2-yl/ethylamino7methyl7-methyl-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /471 mg/ v methanolu /25 ml/, obsahujícím uhličitan draselný /138 mg/ se zpracuje s roztokem jodu a jodidu draselného /254 mg a 166 mg/ ve vodě /30 ml/ během 30 min. Po ukončení přidávání se reakční směs míchá další 2 hodiny. Potom se odstraní další methanol ve vakuu a výsledná suspenze se extrahuje ethylacetátem /3 x 25 ml/. Spojené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC za eluce systémem A /150:8:1/, získá se titulní sloučenina /367 mg/, t.t. 141 až 143°.

Meziprodukt 35

4-Cc1c(C)nc(C)nc1/3-jod-1-methyl-1H-indol-2-yl/ethylamino7methyl7-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid

4-Cc1c(C)nc(C)nc1/3-jod-1-methyl-1H-indol-2-yl/ethyltrifluoroacetylamino7methyl7-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid /199 mg/ se zbaví chránících skupin metodou popsanou v Meziproduktu 33, získá se titulní sloučenina /59 mg/ jako olej, tlc /systém A, 150:8:1/ Rf 0,51.

Příklad 1

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\left[ \begin{array}{l} /5\text{-methyl-1H-imidazol-} \\ 4\text{-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát} \end{array} \right]$

Směs 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /0,6 g/ a asi 78% disperze hydridu sodného v minerálním oleji /0,109 g/ v suchém DMF /15 ml/ se míchá pod dusíkem při 50° dokud je pozorován vývoj vodíku /asi 1,5 h/. Směs se ochladí na 40° a přidá se roztok 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazolu /1,12 g/ v suchém THF /15 ml/. Reakční směs se pak míchá při 40° po 3 h, při 20° 16 h a přidá se další podíl 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazolu /1,12 g/ v suchém THF /15 ml/. Výsledná směs se zahřívá na 40° 3 h, reakce se přerušuje vodou /20 ml/ a kyselinou octovou /20 ml/ a zahřívá se na 100° 2 h. Směs se pak zahustí ve vakuu na asi 60 ml, zředí se 1M kyselinou chlorovodíkovou /40 ml/ a promyje se ethylacetátem /3 x 50 ml/. Organická fáze se odloží a kyselá vodná fáze se zalkalizuje / pH 9/ uhlíčitěm draselným a extrahuje ethylacetátem:ethanolem /20:1, 3 x 100 ml/. Extrakty se spojí, zahustí a odpařením se získá hnědá guma /asi 1 g/. Tato guma se adsorbuje na oxidu křemičitém a čistí FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se světle hnědá pevná látka /0,8 g/, t.t. 238 až 240° /rozkl./ . Tato pevná látka se rozpustí v horkém ethanolu a methanolu /1:1/ a zpracuje se s ethanolickým roztokem kyseliny maleinové /318 g/. Výsledný roztok se zahustí na asi 20 ml a zředí se suchým diethyletherem /asi 8 ml/ pro vysrážení titulní sloučeniny /0,75 g/ jako špinavě bílé pevné látky, t.t. 160 až 162°.

Analýza pro  $C_{17}H_{18}N_4O.C_4H_4O_4$

vypočteno 61,5 % C, 5,4 % H, 13,8 % N

nalezeno 61,6 % C, 5,5 % H, 13,6 % N.

Příklad 2

3,4,5,6-Tetrahydro-6-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methylazepino/4,3-b/indol-1/2H/-on-maleát

3,4,5,6-Tetrahydro-6-methylazepino/4,3-b/indol-1-/2H/-on /0,64 g/ se zpracuje s hydridem sodným /asi 75-80% disperze v oleji, 0,108 g/ a pak se míchá se 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylnmethyl/-1H-imidazole jak je popsáno v příkladu 1. Reakční směs se nalije do vody /300 ml/ a extrahuje se dichlormethanem /4 x 250 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se polopevná látka/asi 1,8 g/, která se čistí FCC za eluce systémem A /200:8:1/, získá se guma/0,7 g/. Tato guma / 0,7 g/ se rozpustí ve směsi kyseliny octové, THF a vody /1:1:1, asu 70 ml/ a zahřívá se na parní lázni 1 h. Zpracuje se jak je popsáno v příkladu 1, získá se guma /0,22 g/, která se čistí FCC za eluce systémem A /200:8:1/, získá se pevná látka /0,11 g/. Tvorba maleátu vede ke gumě, která se suší ve vakuu, získá se pěna, která se trituruje se směsí etheru a ethanolu /50:1, asi 25 ml/, získá se titulní sloučenina /0,145 g/ jako pevná látka , t.t. 132 až 133°.

<sup>1</sup>H-NMR - udává přítomnost 0,39 ml ethanolu

Stanovení vody nalezeno 0,583 % hmotn./hmotn.  $\approx$  0,14 mol H<sub>2</sub>O

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.0,39 EtOH. 0,14 H<sub>2</sub>O

vypočteno 61,4 % C, 6,0 % H, 12,6 % N

nalezeno 61,4 % C, 5,7 % H, 12,6 % N.

Příklad 3

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl-5- $\zeta$ /fenylmethoxy/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Suspenze 2,3,4,5-tetrahydro-5- $\zeta$ /fenylmethoxy/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /920 mg/ v suchém DME /75 ml/

se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 180 mg/ pod dusíkem a reakční se míchá při 60° 6 h. Potom se přidá 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol /1,11 g/ a směs se míchá při 60° přes noc. Potom se přitá kyselina octová /10 ml/, voda /10 ml/ a THF /10 ml/ a výsledný roztok se zahřívá na teplotu refluxu 6 hodin. Po ochlazení se přidá 2H hydroxid sodný /100 ml/ a výsledná suspenze se extrahuje dichlormethanem /3 x 100 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se adsorbují na FCC oxidu křemičitém a FCC za eluce systémem A /150:8:1/ se získá titulní sloučenina /1,08 g/ jako pěna. Malé množství této sloučeniny /200 mg/ se rozpustí v methanolu /30 ml/ a výsledný roztok se zpracuje s kyselinou maleinovou /58 mg/. Rostok se 10 min zahřívá, ochladí a přidavkem suchého etheru se vysráží titulní sloučenina /170 mg/, t.t. 165 až 168°.

Stanovení vody nalezeno 0,22 % hmotn./hmotn.  $\cong$  0,06 ml H<sub>2</sub>O

Analýza pro C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 0,06 H<sub>2</sub>O  
vypočteno 65,0 % C, 5,5 % H, 10,8 % N  
nalezeno 64,5 % C, 5,6 % H, 10,8 % N.

Příklady 4 až 7 byly připraveny obdobným způsobem jako v příkladu 3.

#### Příklad 4

5-Ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

5-Ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /500 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 138 mg/ a pak se míchá se 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazole /927,5 mg/,

získá se volná báze titulní sloučenina /320 mg/ jako pevná látka. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /380 mg/, t.t. 175,5 až 177°.

Analýza pro  $C_{18}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 62,2 % C, 5,7 % H, 13,2 % N  
nalezeno 62,1 % C, 5,7 % H, 13,0 % N.

#### Příklad 5

2,3,4,5-Tetrahydro-5-/1-methylethyl/-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

2,3,4,5-Tetrahydro-5-/1-methylethyl/-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on /228 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 60 mg/ a pak se míchá se 4-/chlor-methyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazolem /371 mg/, získá se volná báze titulní sloučeniny /180 mg/ jako pevná látka. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /172 mg/, t.t. 203 až 205°.

Analýza pro  $C_{19}H_{22}N_4O \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 63,0 % C, 6,0 % H, 12,8 % N  
nalezeno 62,6 % C, 6,0 % H, 12,6 % N.

#### Příklad 6

2,3,4,5-Tetrahydro-5-/fenylmethyl/-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát-monohydrát

2,3,4,5-Tetrahydro-5-/fenylmethyl/-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on /960 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /73% disperze v oleji, 132 mg/, a pak se míchá se 4-/chlor-methyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazolem /1,3 g/. Získá se volná báze titulní sloučeniny /571 mg/ jako pevná látka pomocí FCC za eluce systémem A /175:8:1/. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /420 mg/, t.t. 198 až 200°, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,3.

Příklad 7

5-/Cyklopentylmethyl/-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\bar{\square}$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\bar{\square}$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

5-/Cyklopentylmethyl/-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /200 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 60 mg/ a pak se míchá se 4-/chlormethyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazole /280 mg/. Získá se volná báze titulní sloučeniny jako pevná látka /96 mg/ FCC za eluce systémem A /200:8:1/. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /60 mg/, t.t. 81 až 83<sup>o</sup>, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,20.

Příklad 8

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\bar{\square}$ /5-propyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\bar{\square}$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Hydrid sodný /60% disperze v oleji, 25 mg/ se přidá k míchané suspenzi 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /124 mg/ v suchém DME /5 ml/ pod dusíkem. Směs se zahřívá na 50<sup>o</sup> po 7 h a pak se zpracuje s roztokem 4-/chlormethyl/-N,N-dimethyl-5-propyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /165 mg/ v suchém DME /3 ml/ a v míchání se pokračuje 20 h při 50<sup>o</sup>. Přidá se 2N kyselina chlorovodíková /5 ml/ a roztok se zahřívá na teplotu refluxu 6 h. Roztok se nalije do 8% roztoku hydrogenuhličitánu sodného/50 ml/ a extrahuje se dichlormethanem /3 x 25 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se pevná látka /200 mg/, která se čistí FCC elucí systémem A /200:10:1/, získá se volná báze titulní sloučeniny /58 mg/ jako pevná látka/. Tato se rozpustí v teplém absolutním ethanolu /5 ml/ a zpracuje se s roztokem kyseliny maleinové /21 mg/ v ethanolu /0,5 ml/. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek

se krystaluje z ethanolu:etheru, získá se titulní sloučenina /58 mg/, t.t. 137 až 138°.

Analýza pro  $C_{19}H_{22}N_4O \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 63,0 % C, 6,0 % H, 12,8 % N

nalezeno 62,7 % C, 5,9 % H, 12,4 % N.

#### Příklad 9

2,3,4,5-Tetrahydro-N,N-dimethyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1-oxo-5H-pyrido/4,3-b/indol-5-karboxamid-maleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ -5-methyl-1-/trifenylnmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\square$ methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /261 mg/ v suchém DMF /25 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 30 mg/ a směs se míchá při teplotě místnosti pod dusíkem po 15 min. Potom se přidá N,N-dimethylkarbamoylchlorid /1M roztok v DMF, 1 ml/ a roztok se míchá při teplotě místnosti dalších 15 min. Opatrně se přidá voda /1 ml/ a reakční směs se pak nalije do vody /100 ml/. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/ a spojené organické extrakty se promyjí vodou /2 x 100 ml/ a zahuštěním se získá olej. Tento olej se rozpustí ve směsi vody /10 ml/, kádové kyseliny octové /10 ml/ a THF /10 ml/ a roztok se zahřívá na teplotu refluxu 1,5 h. Po ochlazení se roztok zalkalizuje přidávkem 2N hydroxidu sodného /100 ml/ a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 75 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se adsorbují na FCC oxidu křemičitém a volhá báze titulní sloučeniny /110 mg/ se získá FCC elucí systémem A /100:8:1/ jako pevná látka. Tato se rozpustí v suchém methanolu /10 ml/ a zahřívá s kyselinou maleinovou /36 mg/ na parní lázni 5 min. Ochladí se a přidá se suchý ether /3 ml/ pro vysrážení titulní sloučeniny /105 mg/, t.t. 161 až 163°.

Stanovení vody nalezeno 1,85 % hmotn.hmotn.  $\equiv$  0,49  
mol H<sub>2</sub>O

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,49 H<sub>2</sub>O  
vypočteno 68,0 % C, 5,5 % H, 14,7 % N  
nalezeno 57,8 % C, 5,4 % H, 14,3 % N.

Příklady 10,11 a 12 byly připraveny obdobným způsobem jako je uvedeno v příkladu 9 pokud není uvedeno jinak.

#### Příklad 10

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\lrcorner$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl $\lrcorner$ 7-5-/methylsulfonyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\lrcorner$  $\lrcorner$ 5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\lrcorner$ 7-methyl $\lrcorner$ 7-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-on /261 mg/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 30 mg/ a pak se míchá s methansulfonylchloridem /1M roztok v suchém DMF, 1 ml/ po 45 min. Odstranění chránicí skupiny, zpracování a čištění poskytnou volnou bázi titulní sloučeniny /60 mg/ jako pevnou látku. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /57 mg/, t.t. 152 až 155<sup>o</sup>.

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
vypočteno 53,2 % C, 4,7 % H, 11,8 % N  
nalezeno 53,2 % C, 4,7 % H, 11,7 % N.

#### Příklad 11

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\lrcorner$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-methyl $\lrcorner$ 7-5-/2-propinyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Suspenze 2,3,4,5-tetryhydro-2- $\lrcorner$  $\lrcorner$ 5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\lrcorner$ 7-methyl $\lrcorner$ 7-1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /522 mg/ a uhlíčitánu draselného /276 mg/ v

suchém acetonu /75 ml/ se zpracuje s propargylbromidem /1M roztok v acetonu, 2 ml/ a směs se zahřívá na teplotu refluxu přes noc. Po ochlazení se přebytek acetonu odstraní ve vakuu, získá se olej, který se rozdělí mezi vodu /100 ml/ a ethylacetát /100 ml/. Vodná fáze se promyje ethylacetátem /50 ml/ a spojené organické extrakty se zahustí ve vakuu, odstranění chránicí skupiny, zpracování a čištění poskytne volnou bázi titulní sloučeniny /100 mg/ jako pevnou látku. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /89 mg/, t.t. 202 až 205<sup>o</sup>, tlc /systém A, 100:8:1/ R<sub>f</sub> 0,29.

#### Příklad 12

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -5-/2-propenyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\square$  $\square$ 5-methyl-1-/trifenylnmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\square$ methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /1,0 g/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 114 mg/ a pak se míchá s allylbromidem /460 mg/ po 1 h. Odstranění chránicí skupiny, zpracování a čištění poskytne volnou bázi titulní sloučeniny /380 mg/ jako pevné látky. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /160 mg/, tlc /systém A, 100:8:1/ R<sub>f</sub> 0,3.

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

vypočteno 63,3 % C, 5,5 % H, 12,8 % N

nalezeno 63,2 % C, 5,5 % H, 12,5 % N.

#### Příklad 13

5-Cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ 5-methyl-1-/trifenylnmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\square$ methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /523 mg/ v suchém DMF /300 ml/ se zpracuje s

hydridem sodným /60% disperze v oleji, 46 mg/ a míchá 15 min při 21° pod dusíkem. Potom se přikape cyklo-pentylbromid /298 mg/ a směs se míchá 1 h a pak se zahřeje pod refluxem po 4 hodiny. Roztok se ponechá při 21° po 2 dny a pak se zpracuje se směsí kyseliny octové /7 ml/, vody /7 ml/ a THF /8 ml/. Výsledný roztok se zahřívá na teplotu refluxu 4 h, pak se zalkalizuje 2N hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem /3 x 25 ml/. Spojené extrakty se promyjí vodou /2 x 50 ml/, zahustí ve vakuu a čistí FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se volná báze titulní sloučeniny /42 mg/ jako pevná látka. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /38 mg/, t.t. 180° /rozkl./, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,3.

#### Příklad 14

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-5-propyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-5-/2-propenyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /248 mg/ ve směsi ethanolu /20 ml/ a 2N kyseliny chlorovodíkové /0,5 ml/ se hydrogenuje při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku nad předredukovaným 10% oxidu palladia na uhlí jako katalyzátoru /50% vodná pasta, 50 mg/. Směs se zfiltruje a odpaří ve vakuu. Zbytek se zalkalizuje 2N hydroxidem sodným /10 ml/ a extrahuje dichlormethanem /3 x 20 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /30 ml/ a odpařením se získá volná báze titulní sloučeniny /258 mg/ jako pevná látka. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /345 mg/, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,4.

Analýza pro  $C_{19}H_{22}N_4O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,28 H_2O$

vypočteno 62,2 % C, 6,0 % H, 12,6 % N  
nalezeno 62,1 % C, 5,9 % H, 12,5 % N.

Příklad 15

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Suspenze 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -5- $\square$ fenyl/methoxymethyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /400 mg/ v ethanolu /20 ml/ a ledové kyselině octové /5 ml /, se hydrogenuje úřes noc při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku nad předredukovaným katalyzátorem- 10% oxidu palladia na uhlí /50% vodná pasta, 100 mg/. Reakční směs se zfiltruje a zbytek se promyje ethanolem /100 ml/. Filtrát se zahustí ve vakuu, získá se olej, ke kterému se přidá 2N hydroxid sodný /50 ml/. Výsledná suspenze se extrahuje dichlormethanem /2 x 50 ml/ a spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se pevná látka. Tato se čistí FCC elucí systémem A /75:8:1/, získá se volná báze titulní sloučeniny jako pevná látka /240 mg/, která se pak rozpustí v suchém methanolu /50 ml/. Tvorbou maleátu se získá titulní sloučenina /261 mg/, tlc /systém A, 75:8:1/ Rf 0,2.

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$

vypočteno 60,6 % C, 5,1 % H, 14,1 % N

nalezeno 60,3 % C, 5,2 % H, 13,8 % N.

Příklad 16

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /1,5-dimethyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-maleát

Hydrid sodný /73% disperze v oleji, 40 mg/ se přidá k míchané suspenzi 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /300 mg/ v suchém DMF /3 ml/ pod dusíkem. Po 30 min se suspenze ochladí na 0° a přikape se jodmethan /0,076 ml/. směs se mechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se 1,5 h, potom se nalije do vody /30 ml/ a extrahuje se dichlormethanem /3 x 15 ml/. Spojené, sušené organické

extrakty se odpaří, získá se olej /asi 545 mg/, který se čistí FCC elucí systémem A /200:8:1/, získá se pevná látka /95 mg/. Podíl tohoto materiálu /90 mg/ se rozpustí v absolutním ethanolu /3 ml/ a zpracuje se s roztokem kyseliny maleinové /35 mg/ v absolutním ethanolu /1 ml/. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se zpracuje se suchým etherem /3 x 5 ml/, získá se titulní sloučenina /122 mg/, t.t. 178 až 180°.

Analýza pro  $C_{18}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 62,3 % C, 5,7 % H, 13,2 % N

nalezeno 62,1 % C, 5,7 % H, 13,1 % N.

#### Příklad 17

2,3,4,5-Tetrahydro-2- $\lceil$ /1H-imidazol-4-yl/methyl $\lceil$ -5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-dimaleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\lceil$  $\lceil$ /1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\lceil$ methyl $\lceil$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /0,22 g/ ve směsi kyseliny octové, THF a vody /1:1:1/ /10 ml/ se zahřívá na parní lázni 30 min. Takto získaná suspenze se zředí 1M kyselinou chlorovodíkovou /20 ml/ a promyje se ethylacetátem /3 x 20 ml/. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje pevným uhlíčitanem sodným a extrahuje se dichlormethanem:methanolem /9:1, 3 x 20 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří, získá se pěna, která se rozpustí v methanolu /5 ml/ a zpracuje se s roztokem kyseliny maleinové /0,15 g/ v methanolu /5 ml/. Čirý roztok se odpaří, získá se tak guma, která triturací s etherem poskytne titulní sloučeninu /0,17 g/ jako pevnou látku, t.t. 117 až 118°.

Analýza pro  $C_{16}H_{16}N_4O \cdot 2C_4H_4O_4$

vypočteno 56,2 % C, 4,7 % H, 10,9 % N

nalezeno 56,1 % C, 4,3 % H, 10,5 % N.

Příklad 18

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\zeta$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-hydrochlorid

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\zeta$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /1,00 g/ se suspenduje v ethanolu /40 ml/ a přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková /1,00 ml/. Směs se zahřívá na 40° a přidá se aktivní uhlí /0,25 g/. Výsledná suspenze se míchá a zahřívá 5 minut a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu na asi 20 ml a pak se nechá vychladnout na 20°. Ether /40 ml/ se přidá během 5 minutového míchání a směs se uchovává při 4° přes noc. Výsledná sraženina se zfiltruje, promyje se etherem /2 x 10 ml/, suší se ve vakuu při teplotě místnosti 2 h a pak při 70° 7 h, získá se titulní sloučenina /0,95 g/, t.t. 288 až 291°.

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O.HCl

vypočteno 61,7 % C, 5,8 % H, 16,9 % N, 10,7 % Vl

nalezeno 61,4 % C, 5,8 % H, 16,7 % N, 10,7 % Cl.

Příklad 19

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\zeta$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on-sulfát

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\zeta$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on /0,81 g/ se suspenduje v absolutním ethanolu /6 ml/ a pak nechá ohřát na 50° s koncentrovanou kyselinou sírovou /0,15 ml/. Přidá se další ethanol /4 ml/ a směs se míchá s aktivním uhlím /0,1 g/. Suspenze se pak zfiltruje a oddělená pevná látka se promyje ethanolem /asi 3 ml/. Výsledný filtrát se míchá asi 1 h při teplotě místnosti, přidá se terc.butylmethylether /10 ml/ /pomalu/ a směs se míchá 20 min. Sraženina se odfiltruje, promyje ethanolem:terc.butyl-methyletherem /1:1, 6 ml/, pak terc.butyl-methyletherem /6 ml/ a suší se ve vakuu při 40° 4 dny. Získá se titulní sloučenina /0,4 g/, t.t. 205 až 209°.

Analýza pro  $C_{17}H_{18}N_4O \cdot 1,1H_2SO_4$

vypočteno 49,9 % C, 5,4 % H, 13,3 % N, 8,4 % S

nalezeno 49,5 % C, 5,6 % H, 13,5 % N, 8,4 % S.

#### Příklad 20

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Suspenze 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /400 mg/ v suchém DME /50 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 100 mg/ a směs se míchá při 60° pod dusíkem 6 h. Přidá se 4-/chlor-methyl/-5-methyl-1-/trifenylmethyl/-1H-imidazol /474 mg/ a reakční směs se míchá při 60° pod dusíkem přes noc.

Potom se přidá 2N kyselina chlorovodíková /10 ml/ a voda /10 ml/ a směs se zahřívá na teplotu refluxu 6 h. Po ochlazení se směs zalkalizuje 2N hydroxidem sodným a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí FCC elucí systémem A /150:8:1/, získá se titulní slouženina /352 mg/ jako pevná látka, tlc /systém A, 100:8:1/ Rf 0,28.

$^1H$ -NMR:  $\delta$  2,2 /3H,s/, 3,04 /2H,t/, 3,62 /2H,t/, 3,72 /3H,s/,  
4,53 /2H,s/, 7,1-7,28 /2H,m/, 7,43 /1H,s/,  
7,47-7,55 /1H,dd/, 7,94-8,03 /1H,dd/.

#### Příklad 21

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Směs 2,5-dihydro-5-methyl-2- $\square$  $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /50 mg/ a 10% oxidu palladia na uhlí jako katalyzátoru /50% vodná pasta, 25 mg/ v absolutním ethanolu /10 ml/ se zahřívá na 80° v atmosféře vodíku při 5,6 MPa po 24 h. Suspenze

se zfiltruje a filtrát se odpaří, získá se olej /49 mg/, který se čistí přes krátký sloupeček chromatografií na silikagelu /Merck 7739/, elucí systémem A /150:10:1/ se získá titulní sloučenina /8 mg/ jako pevná látka, tlc /systém A, 150:10:1/ R<sub>f</sub> 0,36. <sup>1</sup>H-NMR data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s daty získanými pro produkt z příkladu 20.

#### Příklad 22

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ 5-methyl-1-/trifenylylmethyl/-1H-imidazol-4-yl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/-indol-1-onu /261 mg/ v suchém DMF /25 ml/ se zpracuje s hydridem sodným /60% disperze v oleji, 30 mg/ a směs se míchá při teplotě místnosti pod dusíkem po 15 min. Potom se přidá jodmethan /0,5M roztok v DMF, 2 ml/ a v míchání se pokračuje dalších 15 min. Reakční směs se pak nalije do vody /100 ml/ a výsledná suspenze se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /2 x 100 ml/, suší a zahuštěním se získá pevná látka. Tato se rozpustí ve směsi vody /10 ml/, THF /10 ml/ a ledové kyseliny octové /10 ml/ a zahřívá pod refluxem 2 h. Po ochlazení se zbylý THF odstraní ve vakuu a zbylý roztok se zalkalizuje /na pH 14/ přidávkem 2N hydroxiidu sodného. Výsledná suspenze se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/ a spojené, sušené organické extrakty se zahustí na oxidu křemičitém /Merck 7385/. FCC elucí systémem A /100:8:1/ se získá titulní sloučenina /81 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito daty získanými pro produkt z příkladu 20.

Příklad 23

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

5,6-Dihydro-1- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -4-/2-methyl-2-fenylhydrazino/-2/1H/-pyridinon /20,0 mg/ se rozpustí v 98% kyselině sírové /1 ml/ a roztok se míchá při 25<sup>o</sup> po 5 min. Směs se pečlivě nalije do 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného /60 ml/ a extrahuje se 10% methanolem:dichlormethanem /2 x 60 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří ve vakuu, zbyde olej, který se čistí FCC elucí systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /13,5 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito daty získanými pro produkt z příkladu 20.

Příklad 24

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok N,N,5-trimethyl-4- $\square$  $\square$ 1,2,3,6-tetrahydro-4- $\square$ /2-jodfenyl/methylamino $\square$ -6-oxo-1-pyridinyl $\square$ -1H-imidazol-1-sulfonamid /264 mg/ ve směsi dioxanu a acetonitrilu /2:1, 200 ml/, obsahující triethylamin /2 ml/ se ozáří w nádobě pyrexové pro ponoření s tlakovým mediem 125 W rtuťovou lampou při teplotě místnosti po 24 h. Reakční směs se pak zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC elucí systémem A /150:8:1/. Získá se titulní sloučenina /87 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

Příklad 25

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok N,N,5-trimethyl-4- $\square$ /2,3,4,5-tetrahydro-

5-methyl-1-oxo-1H-pyrido/4,3-b/indol-2-yl/methyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /86 mg/ ve 2N kyselině chlorovodíkové /10 ml/ a absolutním ethanolu /2 ml/ se zahřívá na 100 až 110° 4 h. Reakční směs se pak ochladí a přidá se 2N hydroxid sodný /50 ml/. Výsledný roztok se extrahuje dichlormethanem /2 x 50 ml/ a spojené, sušené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se pevná látka /36 mg/. Tato se vyjme do horkého ethylacetátu a čistí se pomalým odpařením. Získá se titulní sloučenina /12 mg/. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito údaji získanými pro produkt z příkladu 20.

Příklad 26:

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Rožtok N,N,5-trimethyl-4- $\zeta$ 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-oxo-1H-pyrido/4,3-b/indol-2-yl/methyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /401 mg/ ve směsi dioxanu /150 ml/ a acetonitrilu /150 ml/, obsahující triethylamin /1 ml/ se ozařuje při teplotě místnosti vysokotlakovou rtuťovou lampou po 24 h. Reakční směs se pak zahustí ve vakuu na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC elucí systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /203 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

Příklad 27

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Rožtok fenylmethyl-5-methyl-4- $\zeta$ /2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-oxo-1H-pyrido/4,3-b/indol-2-yl/methyl-1H-imidazol-1-karboxylátu /134 mg/ ve směsi absolutního

ethanolu a 2N kyseliny chlorovodíkové /2:1, 30 ml/ se zahřívá na parní lázni po 15 min. Po ochlazení se roztok zahustí ve vakuu na asi 20 ml a zředí se vodou /40 ml/. Směs se pak ~~pročistí~~ ~~pročišuje~~ ethylacetátem /2 x 40 ml/ a kyselý vodný roztok se zalkalizuje roztokem uhličitanu draselného. Roztok se pak extrahuje ethylacetátem /3 x 50 ml/ a spojené, sušené organické extrakty se zahustí na FCC oxidu křemičitém a čistí se FCC elucí systémem A /150:8:1/. Získá se pevná látka. Tato se rozpustí v horkém methanolu a trituruje se s etherem, získá se titulní sloučenina /69 mg/, <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

#### Příklad 28

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ -1-/methoxymethyl/-5-methyl-1H-imidazol-4-yl $\square$ -5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu a 2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$  $\square$ -1-/methoxymethyl/-4-methyl-1H-imidazol-5-yl $\square$ -5-methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /34 mg/ ve 49% kyselině bromovodíkové /2 ml/ se zahřívá na parní lázni asi 3 h. Po ochlazení se reakční směs zalkalizuje přidávkou roztoku uhličitanu draselného a extrahuje se ethylacetátem /3 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí ve vakuu, získá se titulní sloučenina /6 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s těmito hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

#### Příklad 29

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Směs 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /4-methyl-oxazol-5-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-onu /100 mg/

ve formamidu /20 ml/ se zahřívá na 180° po 24 h. Směs se pak ochladí, zředí vodou /100 ml/ a extrahuje dichlormethanem /3 x 100 ml/. Spojené organické extrakty se zahustí ve vakuu a zbytek se čistí FCC za eluce systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /40 mg/ jako pevná látka. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data pro tento materiál jsou ve shodě s těmito hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

#### Příklad 30

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Roztok 4- $\square$  $\square$  $\square$ /1-methyl-1H-indol-2-yl/ethyl-7-amino-7-methyl-7-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /140 mg/ v suchém dichlormethanu /15 ml/ se ochladí na 5° a směs se míchá pod dusíkem, přikapává se přitom fosgen /12% hmotn./hmotn. roztok v toluenu, 1 ml/. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po 2 h, upráškuje se chlorid hlinitý /60 mg/ a přidá se a v míchání se pokračuje přes noc. Po této době se přidá methanol /1 ml/ a reakční směs se adsorbuje na FCC oxid křemičitý a čistí se FCC elucí systémem A /150:8:1/, získá se chráněný derivát titulní sloučeniny /42 mg/ jako pevná látka, identická /tlc a t.t./ s produktem Mezproduktu 27. Odstranění chránicí skupiny buď podle příkladu 25 nebo 26 se získá titulní sloučenina.

#### Příklad 31

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

Směs 4- $\square$  $\square$  $\square$ /3-jod-1-methyl-1H-indol-2-yl/ethyl-7-amino-7-methyl-7-N,N,5-trimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamidu /70 mg/, trifenylfosfinu /52 mg/ a octanu palladnatého /22 mg/ v tri-n-butylaminu /5 ml/ a suchém THF /1 ml/ se zahřívá pod atmosférou oxidu uhelnatého na 120° po

1 h. Po ochlazení se reakční směs nalije do 2N kyseliny chlorovodíkové /50 ml/ a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml, odloží se/. Kyselý roztok se pak zalkalizuje 2N uhličitánem draselným a výsledná bázičná suspenze se extrahuje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se zahustí ve vakuu, získá se olej a zbytkový tri-n-butylemin se odstraní destilací, zbyde pevná látka. Tato se adsorbuje na FCC oxid křemičitý a čistí se FCC elucí systémem A /150:8:1/, získá se chráněný derivát titulní sloučeniny /21 mg/ jako pevná látka, identická /podle tlc a t.t./ s produktem z Meziproduktu 27. Odstranění chránicí skupiny se provede buď podle příkladu 25 nebo 26, získá se titulní sloučenina.

#### Příklad 32

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\lrcorner$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\lrcorner$ 1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on

5,6-Dihydro-1- $\lrcorner$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\lrcorner$ 4-/2-methyl-2-fenylhydrazinu/-2/1H/-pyridinon /60 mg/ se rozpustí v ledové kyselině octové /4 ml/. Přidá se bezvodý chlorid zinečnatý /600 mg/ a směs se zahřívá na 85° po 1,5 h. Ochlazená směs se nalije do 8% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného /100 ml/ a extrahuje se ethylacetátem:methanolem /10:1//2 x 100 ml/. Spojené, sušené organické extrakty se odpaří ve vakuu, zbyde pevná látka, která se čistí FCC elucí systémem A /100:8:1/. Tato se čistí FCC elucí systémem A /100:8:1/, získá se titulní sloučenina /26 mg/. <sup>1</sup>H-NMR a tlc data získaná pro tento materiál jsou ve shodě s hodnotami získanými pro produkt z příkladu 20.

Následující příklady ilustrují farmaceutické přípravky podle vynálezu, obsahující jako účinnou složku 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\zeta$ /5-methyl-1H-imidazol-1-yl/methyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on. Podobným způsobem mohou být formulovány fyziologicky přijatelné soli a/neno solváty této sloučeniny a jiné sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty.

#### Tablety pro orální podání

Tablety mohou být připraveny běžnými metodami jako je přímé slisování nebo mokrá granulace.

Tablety mohou být potaženy filmem za použití vhodných filmotvorných materiálů jako je hydroxypropylmethylceluloza, za použití standardních technik. Alternativně mohou být tablety potaženy cukrem.

#### Přímé lisování

Tableta	mg/tableta
účinná složka	0,50
hydrogenfosforečnan vápenatý BP <sup>x</sup>	87,25
sodná sůl zesítné karmelozy NF	1,80
stearát hořečnatý BP	0,45
lisovaná hmotnost	<hr/> 90,00

<sup>x</sup>čistota vhodná pro přímé lisování

Účinná složka se nechá projít sítím 60 mesh, smísí se s hydrogenuhlíčanem vápenatým, sodnou solí zesítné karmelozy a stearátem hořečnatým. Výsledná směs se slisuje do tablet za použití tabletovacího stroje Manesty F3, opatřeného 5,5 mm plochou raznicí se zkosenými hranami.

Sub-linguální tablety	mg/tableta
účinná složka	0,5
lisovatelný cukr NF	64,5
stearát hořečnatý BP	<u>0,5</u>
lisovaná hmotnost	65,0

Účinná složka se prosije vhodným sítem, smísí s přísadami a slisuje za použití vhodné raznice. Tablety jiné síly mohou být připraveny změnou buď poměru účinné složky k přísadám nebo lisované hmotnosti a použitím příslušných raznic.

#### Mokrá granulace

Běžná tableta	mg/tableta
účinná složka	0,5
laktoza BP	153,5
škrob BP	30,0
předželatinovaný kukuřičný škrob BP	15,0
stearát hořečnatý BP	<u>1,5</u>
lisovaná hmotnost	200,0

Účinná složka se prosije vhodným sítem a smísí se s laktozou, škrobem a předželatinovaným kukuřičným škrobem. Přidají se vhodné objemy purifikované vody a prášek se granuluje. Po sušení se granule prosijí a smísí se stearátem hořečnatým. Granule se pak slisují do tablet za použití raznice o průměru 7 mm.

Tablety jiné síly mohou být připraveny změnou poměru účinné látky k laktoze nebo lisované hmotnosti a použitím vhodných raznic.

Sublinguální tableta	mg/tableta
účinná složka	0,5
mannitol EP	58,5
hydroxypropylmethylceluloza	5,0
stearát hořečnatý EP	1,0
	<hr/>
lisovaná hmotnost	65,0

Účinná látka se prosije vhodným sítem a smísí se s mannitolem a hydroxypropylmethylcelulozou. Přidá se vhodný objem purifikované vody a prášky se granulují. Po sušení se granule prosijí a smísí, tablety se připraví použitím vhodných raznic.

Tablety jiné síly mohou být připraveny změnou poměru účinné složky k mannitolu nebo lisovací hmotnosti a vhodných raznic.

Kapsle	mg/kapsle
účinná složka	0,5
<sup>x</sup> škrob 1500	98,5
stearát hořečnatý EP	1,0
	<hr/>
plnicí hmotnost	100,0

<sup>x</sup>forma přímo lisovatelného škrobu.

Účinná látka se prosije a smísí s přísadami. Směs se plní do tvrdých želatinových kapslí č. 2 za použití vhodného zařízení. Jiné dávky mohou být připraveny změnou plnicí hmotnosti a je-li to nezbytné změnou velikosti kapsle.

## Sirup

Může jím být sirup se sacharózou nebo bez ní.

A. Sirup se sacharózou	mg/ 5 ml dávku
účinná složka	0,5
sacharóza BP	2750,0
glycerin BP	500,0
pufr	
příchuť	
barvivo	
ochranné látky	podle potřeby
purifikovaná voda BP do	5,0 ml

Účinná složka, pufr, příchuť, barvivo a ochranné látky se rozpustí v části vody a přidá se glycerin. Zbytek vody se zahřeje pro rozpuštění sacharózy a pak se ochladí. Uvedené dva roztoky se spojí, upraví na objem a promísí. Sirup se cyčeří filtrací.

B. Sirup bez sacharózy	mg/ 5 ml dávku
účinná složka	0,5
hydroxypropylmethylceluloza USP /viskozita typ 4000/	22,5
pufr	
příchuť	
barvivo	
ochranné látky	podle potřeby
sladidlo	
purifikovaná voda BP do	5,0 ml

Hydroxypropylmethylceluloza se disperguje v horké vodě, ochladí a pak se smísí s vodným roztokem, obsahu-

jícím účinnou složku a jiné složky přípravku. Výsledný roztok se upraví na požadovaný objem a promísí. Sirup se vyčeří filtrací.

Injekce pro intravenozní podání

	mg/ml	
účinná složka	0,05	0,5
chlorid sodný BP	podle potřeby	podle potřeby
voda pro injekce BP do	1,0 ml	1,0 ml

Pro upravení tonicity se přidá chlorid sodný a pH se upraví za použití kyseliny nebo alkalie tak, aby se dosáhlo optima stability a/nebo usnadnění rozpustnosti účinné složky. Alternativně může být použit vhodná pufrovací sůl.

Roztok se připraví, vyčeří a naplní do ampulí vhodné velikosti uzavřených zatavením. Injekce se sterilizuje zahřátím v autoklávu za použití přijatelného cyklu. Alternativně může být roztok sterilizován filtrací a naplněn do sterilních ampulí za aseptických podmínek. Roztok může být balen pod inertní atmosférou dusíku nebo jiného vhodného plynu.

Odměřená dávka tlakovaného aerosolu

Suspenze aerosolu	mg/odměřená dávka	na nádobu
mikronizovaná účinná složka	0,050	12,0 mg
kyselina olejová BP	0,020	4,80 mg
trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

Účinná složka se mikronizuje ve fluidním mlýmu na částice jemné velikosti. Při teplotě 10 až 15°C se smísí kyselina olejová s trichlorfluormethanem a do tohoto roztoku se přimísí mikronizované léčivo mixérem s vysokým střihem. Suspenze se odměří do hliníkové aerosolové nádoby a opatří vhodným odměrným ventilem, uvolňujícím 85 mg suspenze tímto ventilem se natlakuje do nádobek dichlordifluormethan.

#### Aerosolový roztok

	mg/odměřená dávka na nádobku	
účinná složka	0,05	12,0 mg
ethanol BP	7,500	1,80 g
trichlorfluormethan BP	18,875	4,53 g
dichlordifluormethan BP	48,525	11,65 g

Mohou být také použity kyselina olejová BP, i vhodná povrchově aktivní látka např. Span 85 /sorbitantrioleát/.

Účinná složka se rozpustí v ethanolu spolu s kyselinou olejovou nebo povrchově aktivní látkou, jsou-li použity. Alkoholický roztok se odměří do vhodných aerosolových kontejnerů, pak se přidá trichlorfluormethan. Na kontejnery se umístí vhodné odměrné ventily a jimi se naplní do kontejnerů dichlordifluormethan.

#### Inhalační patrony

	mg/patrona
účinná složka /mikronizovaná/	0,05
laktoza BP do	25,00


Účinná složka se mikronizuje ve fluidním mlýnu na částice jemné velikosti před smísením s laktózou pro tabletování v mixéru s vysokou energií. Prášková směs se naplní do tvrdých želatinových kapslí č. 3 vhodným kapslovacím zařízením. Obsah ústřední se podává za použití práškového inhalátoru.

### Čípky

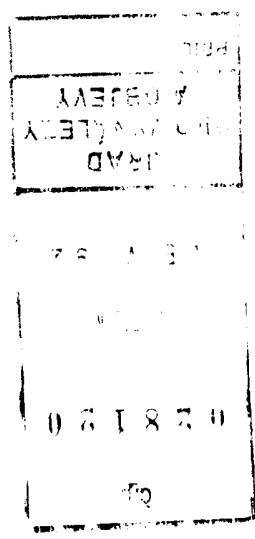
účinná složka	0,5 mg
*Witepsol H15 do	1,0 g

\*Witepsol H15 je Adeps Solidus Ph.Eur. vhodné čistoty  
Witepsol je ochranná známka

Připraví se suspenze účinné složky v roztaveném Witepsolu a naplní se za použití vhodného zařízení do čípkových forem velikosti 1 g.

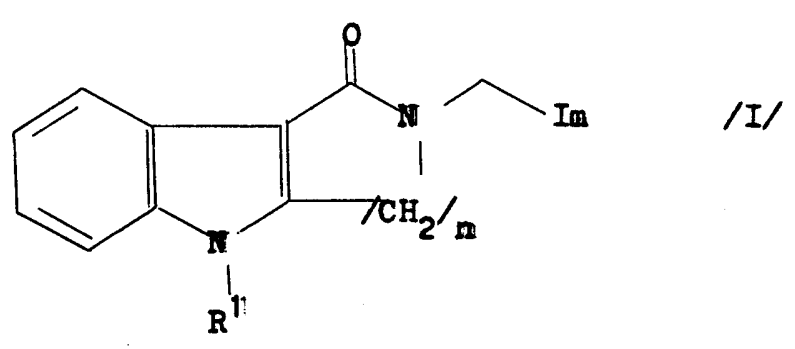
  
JUDr. Zdeňka Kopejzová  
advokátka

4045-91

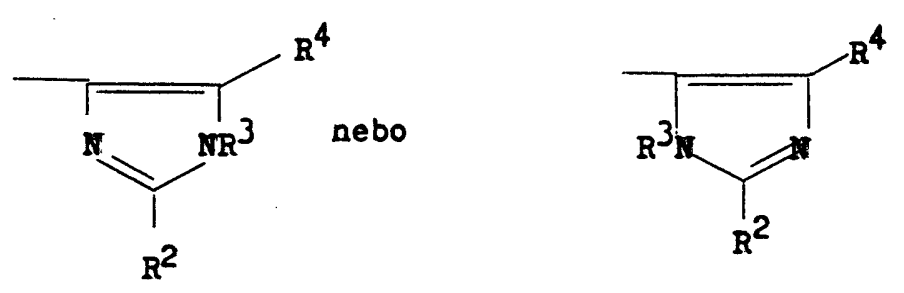


P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde Im představuje imidezolylovou skupinu vzorce



a R<sup>1</sup> představuje atom vodíku nebo skupinu vybranou ze souboru, který zahrnuje C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>alkenyl, C<sub>3-10</sub>alkinyl, C<sub>3-7</sub>cykloalkyl, C<sub>3-7</sub>cykloalkylC<sub>1-4</sub>alkyl, fenyl, fenylC<sub>1-3</sub>alkyl, fenyl,ethoxymethyl-fenoxyethyl, fenoxy-methyl-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> nebo -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup>, které mohou být stejné nebo rozdílné, každý představuje atom vodíku, C<sub>1-6</sub>alkyl nebo C<sub>3-7</sub>cykloalkyl nebo fenyl nebo fenylC<sub>1-4</sub>alkyl, ve kterých je fenylová skupina popřípadě substituována jednou nebo více C<sub>1-4</sub>alky-

lovými,  $C_{1-4}$ alkoxylovými nebo hydroxylovými skupinami nebo atomy halogenu s tou podmínkou, že  $R^5$  neznamená atom vodíku když  $R^1$  znamená skupinu  $-CO_2R^5$  nebo  $-SO_2R^5$ ,

jedna ze skupin představovaných  $R^2, R^3$  a  $R^4$  je atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylová,  $C_{3-7}$ cykloalkylová,  $C_{3-6}$ alkenylová, fenylová nebo fenyl $C_{1-3}$ alkylová skupina a každá z dalších dvou skupin, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,

n znamená 2 nebo 3

ajejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

2. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých  $R^1$  znamená  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{3-4}$ alkinyl,  $C_{5-6}$ cykloalkyl,  $C_{5-6}$ cykloalkylmethyl, fenyl $C_{1-2}$ alkyl, fenylmethoxymethyl nebo N,N-di $C_{1-3}$ alkylkarboxamid skupinu.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, ve kterém  $R^2, R^3$  a  $R^4$  znamená každý nezávisle na druhém atom vodíku nebo  $C_{1-3}$ alkylovou skupinu.

4. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterém  $R^1$  představuje atom vodíku nebo  $C_{1-4}$ alkylovou,  $C_{3-4}$ alkenylovou,  $C_{3-4}$ alkinylovou,  $C_{5-6}$ cykloalkylovou,  $C_{5-6}$ cykloalkylmethylou, fenyl $C_{1-2}$ alkylovou, fenylmethoxymethylou, N,N-di $C_{1-3}$ alkylkarboxamidovou nebo  $C_{1-3}$ alkylsulfonylovou skupinu,  $R^2$  představuje atom vodíku a  $R^3$  a  $R^4$  každý představuje atom vodíku nebo  $C_{1-3}$ alkylovou skupinu.

5. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých R<sup>1</sup> znamená methylovou, n-propylovou, prop-2-inylovou, cyklopentylovou, cyklopentylmethylovou, benzylovou nebo N,N-dimethylkarboxamidovou skupinu,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> každý představuje atom vodíku a R<sup>4</sup> představuje methylovou skupinu.

6. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5, ve kterých n znamená 2.

7. 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on a jeho fyziologicky přijatelné sole a solváty.

8. 2,3,4,5-Tetrahydro-5-/fenylmethyl/-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

5-cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -5-propyl-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

5-/cyklopentylmethyl/-2,3,4,5-tetrahydro-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

3,4,5,6-tetrahydro-6-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -azepino/4,3-b/indol-1/2H/-on,

2,3,4,5-tetrahydro-N,N-dimethyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl $\square$ -1-oxo-5H-pyrido/4,3-b/indol-5-karboxamid,

2,3,4,5-tetrahydro-2-[5-methyl-1H-imidazol-4-yl]-  
methyl-5-/2-propinyl/-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on,

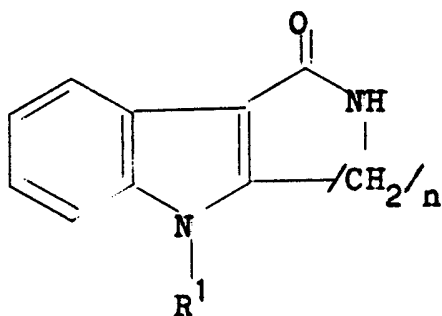
a jejich fyziologicky přijatelné sole a solváty.

9. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde sloučenina obecného vzorce I je ve formě hydrochloridové, hydrobromidové, sulfátové, alkylsulfonátové, arylsulfonátové, fosfátové, acetátové, citrátové, jantaranové, vlnanové, fumarátové nebo maleátové soli.

10. Sloučenina podle nároku 7 ve formě hydrochloridové soli.

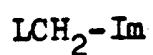
11. Sloučenina podle nároku 7 ve formě maleátové soli.

12. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I definovaných podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje  
A/ alkylaci sloučeniny obecného vzorce II



/II/

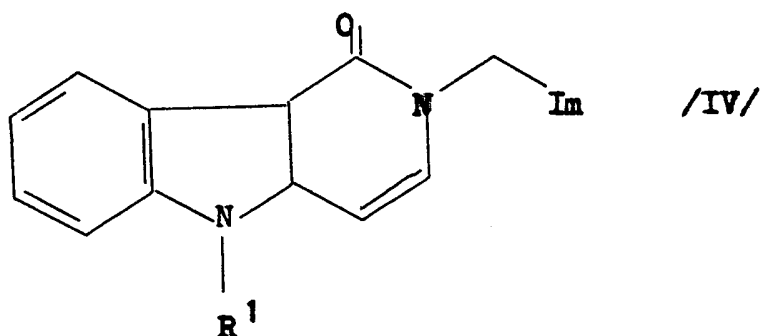
sloučeninou obecného vzorce III



/III/

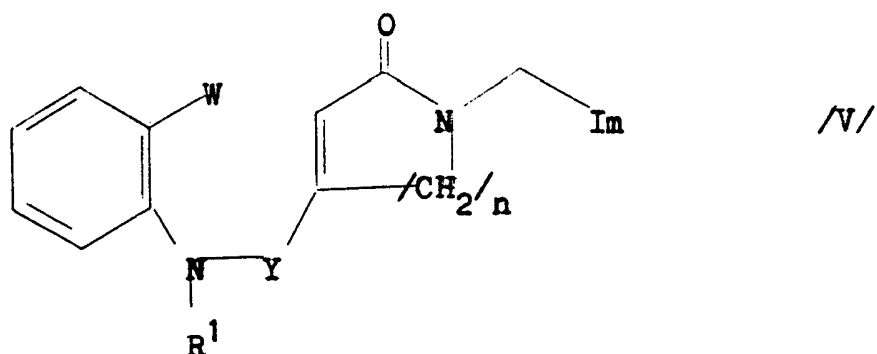
nebo jejím chráněným derivátem, kde L znamená odštěpitelný atom nebo skupinu, s následujícím odstraněním jakýchkoliv přítomných chránících skupin, je-li to nezbytné, nebo

B/ pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n je 2,  
hydrogenací sloučenin obecného vzorce IV



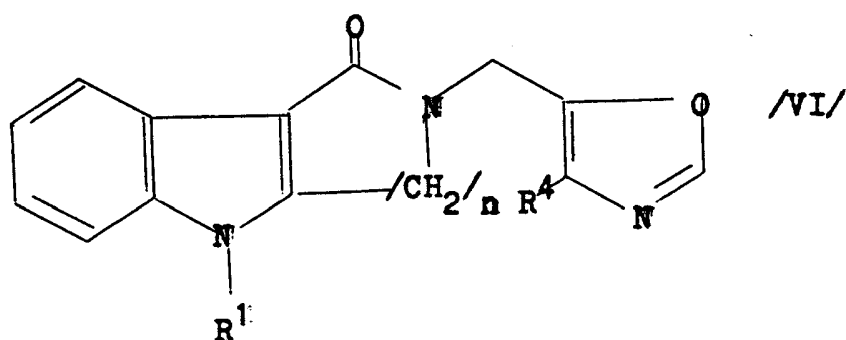
nebo jejího chráněného derivátu, s následujícím odštěpením jakýchkoliv chránících skupin v případě, že je to nutné, nebo

C/ cyklizací sloučeniny obecného vzorce V



kde W znamená atom vodíku a Y znamená skupinu NH, nebo W znamená atom halogenu a Y znamená vazbu, nebo její soli nebo jejího chráněného derivátu, s následujícím odstraněním jakýchkoliv chráněných skupin, je-li to nezbytné, nebo

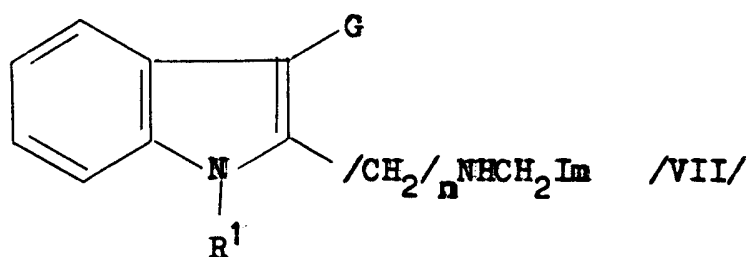
D/ pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, reakci sloučenin obecného vzorce VI



nebo jejich chráněných derivátů,

s formamidem, s následujícím odštěpením jakýchkoliv chránících skupin, které jsou přítomny, je-li to nezbytné, nebo

E/ reakci sloučenin obecného vzorce VII



kde G znamená atom vodíku, nebo jejich chráněných derivátů,

s fosgenem za přítomnosti Lewisovy kyseliny, nebo

kde G znamená atom bromu nebo jodu, nebo jejich chráněných derivátů, s oxidem uhelnatým za přítomnosti palladnaté soli, s následujícím odstraněním jakýchkoliv přítomných chránících skupin, je-li to nezbytné, nebo

F/ převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I za použití obvyklých technik, nebo

G/ odstranění chránících skupin/y/ z chráněné formy sloučeniny obecného vzorce I,

a získá-li se sloučenina obecného vzorce I jako směs enantiomerů, rozštěpí se popřípadě směs pro získání požadovaného enantiomeru,

a/nebo jestliže je sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze, převede se popřípadě tato volná báze na sůl.

13. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její fyziologicky přijatelnou sůl nebo solvát, spolu s alespoň jedním fyziologicky přijatelným nosičem nebo přísadou.

14. Farmaceutický přípravek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě upravené pro orální nebo parenterální podání.

15. Farmaceutický přípravek podle nároku 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinnou složkou je 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on nebo jeho fyziologicky přijatelná sůl nebo solvát.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce I jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 11 nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu léčiva pro léčbu stavů způsobených 5-HT<sub>3</sub> receptory.

17. Použití podle nároku 16, kde sloučeninou obecného vzorce I je 2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2- $\square$ /5-methyl-1H-imidazol-4-yl/methyl-7-1H-pyrido/4,3-b/indol-1-on nebo jeho fyziologicky přijatelná sůl nebo solvát.

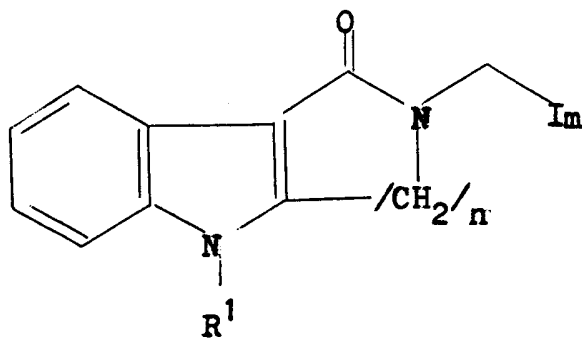
18. Použití podle nároku 16 nebo 17, kde stavem způsobeným 5-HT<sub>3</sub> receptory je úzkost.

19. Použití podle nároku 16 nebo 17, kde stavem způsobeným 5-HT<sub>3</sub> receptory je schizofrenie.

*Zdeňka Kopejzová*  
JUDr. Zdeňka KOPEJZOVÁ  
advokátka

4044-97

Vzorec pro anotaci /I/



/I/

PRIL
PROVNÁLEZY A OBJEVY
ÚŘAD
25. V 92
028120
5

*des*