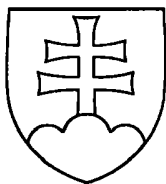


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

# 4044-91

- (22) Dátum podania: 23.12.1991  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 8720695, 8819382.6  
(32) Dátum priority: 03.09.1987, 15.08.1988  
(33) Krajina priority: GB, GB  
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000  
(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07D 471/04  
C 07D 487/04  
A 61K 31/435  
A 61K 31/55  
A 61P 25/18  
// (C 07D 471/04  
C 07D 221:00  
C 07D 209:00)  
(C 07D 487/04  
C 07D 223:00  
C 07D 209:00)

(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

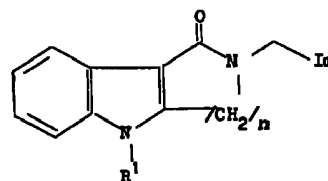
(72) Pôvodca vynálezu: Coates Ian Harold, Hertford, Hertfordshire, GB;  
Oxford Alexander William, Royston, Hertfordshire, GB;  
North Peter Charles, Ware, Hertfordshire, GB;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Tricyklické laktámové zlúčeniny, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané tricyklické laktámové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Im znamená imidazolylovú skupinu substituovanú substituentmi, ktorých význam je uvedený v opise, R<sup>1</sup> znamená H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> alkenyl, C<sub>3-10</sub> alkynyl, C<sub>3-7</sub> cykloalkyl, C<sub>3-7</sub> cykloalkylC<sub>1-4</sub>alkyl, fenyl alebo fenylC<sub>1-3</sub>alkyl, fenylmetoxymetyl, fenoxymetyl, fenoxymetyl, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, kde význam R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> je uvedený v opise, n znamená 2 alebo 3, a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty. Ďalej je opísaný farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na liečenie stavov spôsobených 5-HT<sub>3</sub> receptormi, ako je úzkosť a schizofrénia.



(I)

Tricyklické laktámové zlúčeniny,  
obsahom a ich použitie

farmaceutické prostriedky s ich

### Oblasť techniky

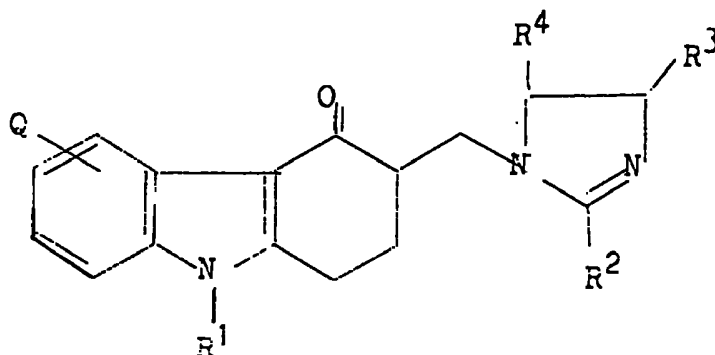
Predložený vynález sa týka laktámových derivátov, spôsobu ich výroby, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia v medicíne.

Vynález sa týka najmä zlúčenín, ktoré sú účinnými selektívnymi antagonistami 5-hydroxytryptamínu (5HT) na 5-HT receptoroch, ktoré sú umiestnené na zakončeníach primárnych prívodných nervov. Receptory tohto typu sú teraz označované ako 5-HT<sub>3</sub> receptory a sú tiež prítomné v centrálnom nervovom systéme. 5-HT v širokom rozsahu pôsobia v neuronálnych dráhach centrálného nervového systému a poruchy týchto 5-HT dráh, ako je známe, menia syndrómy chovania ako je nálada, psychomotrická aktivita, apetít a pamäť.

Zlúčeniny, ktoré majú aktivitu antagonistov 5-HT<sub>3</sub> receptorov už boli predtým opísané.

### Doterajší stav techniky

Napríklad opis zverejnenej GB patentovej prihlášky č. 2153821 a zverejnených európskych patentov č. 191562, 219193 a 210840 opisuje 3-imidazolylmetyltetrahydrokarbazolóny všeobecného vzorca



kde

R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka alebo skupinu vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>1-10</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 alebo fenyl-C<sub>1-3</sub>alkyl a v prípade, že Q znamená atóm vodíka, R<sup>1</sup> môže tiež znamenať

$-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{COR}^5$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$  alebo  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , kde  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl alebo  $\text{C}_{3-7}$ cykloalkyl alebo fenyly alebo fenylyl $\text{C}_{1-4}$ alkyl, kde fenylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými  $\text{C}_{1-4}$ alkylovými,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxylovými alebo hydroxylovými skupinami alebo atómami halogénu, s tou podmienkou, že  $\text{R}^5$  neznamená atóm vodíka, ak  $\text{R}^1$  znamená skupinu  $-\text{CO}_2\text{R}^5$  alebo  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,

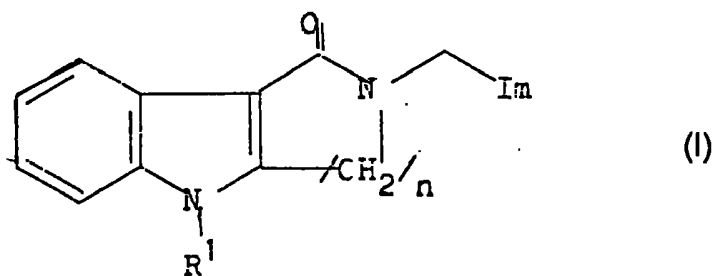
jedna zo skupín  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  je atóm vodíka alebo  $\text{C}_{1-6}$ alkylová,  $\text{C}_{3-7}$ cykloalkylová,  $\text{C}_{2-6}$ alkenylová alebo fenylyl $\text{C}_{1-3}$ alkylová skupina a každá zo zvyšných dvoch skupín, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamená atóm vodíka alebo  $\text{C}_{1-6}$ alkylovú skupinu,

Q znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxylovú,  $\text{C}_{1-4}$ alkoxylovú, fenylyl $\text{C}_{1-3}$ alkoxylovú alebo  $\text{C}_{1-6}$ alkylovú skupinu alebo skupinu  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  alebo  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ , kde  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka alebo  $\text{C}_{1-4}$ alkylovú alebo  $\text{C}_{3-4}$ alkenylovú skupinu alebo spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené tvoria nasýtený 5 až 7 členný kruh, a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

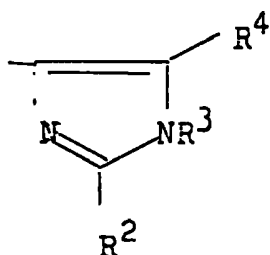
Teraz bola nájdená nová skupina zlúčenín, ktoré sa svojou štruktúrou líšia od zlúčenín vyššie opísaných a ktoré sú účinnými antagonistami pôsobenia 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptory.

### Podstata vynálezu

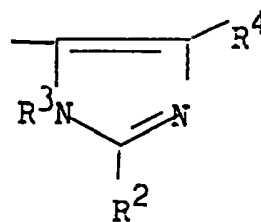
Podstatou vynálezu sú tricyklické laktámové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde Im znamená imidazolylovú skupinu všeobecného vzorca



alebo



kde

R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka alebo skupinu vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa 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 alebo fenyl-C<sub>1-3</sub>alkyl, fenylmetoxymetyl, fenoxetyl, fenoxymetyl, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> alebo -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, kde R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup>, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl alebo C<sub>3-7</sub>cykloalkyl alebo fenyl alebo fenylC<sub>1-4</sub>alkyl, kde fenylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C<sub>1-4</sub>-alkylovými, C<sub>1-4</sub>alkoxylovými alebo hydroxylovými skupinami alebo atómami halogénu, s tou podmienkou, že R<sup>5</sup> neznamená atóm vodíka, ak R<sup>1</sup> znamená skupinu -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> alebo -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

jedna zo skupín R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> je atóm vodíka alebo C<sub>1-6</sub>alkylová, C<sub>3-7</sub>cykloalkylová, C<sub>3-6</sub>alkenyllová, fenyllová alebo fenylC<sub>1-3</sub>alkylová skupina a každá z ďalších dvoch skupín, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamená atóm vodíka alebo C<sub>1-6</sub>-alkylovú skupinu,

n znamená 2 alebo 3,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

Podľa jedného uskutočnenia vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka alebo je vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa 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 alebo fenylC<sub>1-3</sub>alkyl, n a Im sú určené pre všeobecný vzorec I vyššie.

Vhodné fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňajú adičné soli s kyselinami organickými alebo anorganickými, napríklad ako sú hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, alkyl- alebo arylsulfonáty (napríklad metánsulfonáty) alebo *p*-toluénsulfonáty), fosfáty, octany, citrany, sukcináty, vánany, fumaráty a maleáty. Solváty môžu byť napríklad hydráty.

Do rozsahu vynálezu patria všetky optické izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi, zahrnujúce zmesi racemické a všetky geometrické izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vzhľadom na všeobecný vzorec I, môže byť alkylovou skupinou alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, napríklad metyl, etyl, *n*-propyl, prop-2-yl, *n*-butyl, but-2-yl, 2-metylprop-2-yl, *n*-pentyl, pent-3-yl alebo *n*-hexyl. C<sub>3-6</sub>-alkenylovou skupinou môže byť napríklad propenylová alebo butenylová skupina. Ak R<sup>1</sup> znamená C<sub>3-6</sub>alkenylovú alebo C<sub>3-6</sub>alkinylovú skupinu alebo R<sup>3</sup> znamená C<sub>3-6</sub>alkenylovú skupinu alebo R<sup>7</sup> alebo R<sup>8</sup> znamená C<sub>3-4</sub>alkenylovú skupinu, nie je dvojitá alebo trojitá väzba pripojená na atóm dusíka. Fenylic<sub>1-3</sub>alkylovou skupinou môže byť napríklad benzylová, fenyletylová alebo 3-fenylpropylová skupina. C<sub>3-7</sub>-cykloalkylovou skupinou môže byť napríklad cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová skupina.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie, kde R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka alebo C<sub>1-6</sub>alkylovú (napríklad metylovú, etylovú, *n*-propylovú, prop-2-yllovú), C<sub>3-4</sub>alkenylovú (napríklad prop-2-enylovú), C<sub>3-4</sub>alkinylovú (napríklad prop-2-inylovú), C<sub>5-6</sub>cykloalkylovú (napríklad cyklopentylovú), C<sub>5-6</sub>cykloalkylmetylovú (napríklad cyklopentylmetylovú), fenylic<sub>1-2</sub>alkylovú (napríklad benzylovú), fenylmetoxymetylovú, *N,N*-di-C<sub>1-3</sub>alkylkarboxamidovú (napríklad *N,N*-dimetylkarboxamidovú) alebo C<sub>1-3</sub>alkylsulfonylovú) skupinu. Výhodnejšie R<sup>1</sup> znamená C<sub>1-4</sub>alkyl (napríklad metyl alebo *n*-propyl), C<sub>3-4</sub>alkinyl (napríklad prop-2-inyl), C<sub>5-6</sub>cykloalkyl (napríklad cyklopentyl), C<sub>5-6</sub>cykloalkylmetyl (napríklad cyklopentylmetyl), fenylic<sub>1-2</sub>alkyl (napríklad benzyl), fenylmetoxymetyl alebo *N,N*-di-C<sub>1-3</sub>alkylkarboxamido (napríklad *N,N*-dimetylkarboxamido) skupinu.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie, kde R<sup>2</sup> znamená atóm vodíka alebo C<sub>1-3</sub>alkyl (napríklad metyl), výhodnejšie atóm vodíka.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie, kde R<sup>3</sup> znamená atóm vodíka alebo C<sub>1-3</sub>alkyl (napríklad metyl), výhodnejšie atóm vodíka.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie, kde R<sup>4</sup> znamená atóm vodíka alebo C<sub>1-3</sub>alkyl (napríklad metyl alebo *n*-propyl), najvýhodnejšie R<sup>4</sup> znamená metylovú skupinu.

Ak  $R^2$  a  $R^3$  znamenajú atómy vodíka,  $R^4$  je výhodne  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl alebo fenyl $C_{1-3}$ alkyl, výhodnejšie  $C_{1-6}$ alkyl.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie, kde  $n$  znamená 2.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie zlúčeniny, kde  $R^1$  znamená atóm vodíka alebo  $C_{1-4}$ alkylovú,  $C_{3-4}$ alkenylovú,  $C_{3-4}$ alkinylovú,  $C_{5-6}$ cykloalkylovú,  $C_{5-6}$ cykloalkylmetylovú, fenyl $C_{1-2}$ alkylovú skupinu, fenylmetoxymetylovú,  $N,N$ -di- $C_{1-3}$ alkylkarboxamidovú alebo  $C_{1-3}$ alkylsulfonylovú skupinu,  $R^2$  znamená atóm vodíka a  $R^3$  a  $R^4$  každý znamená atóm vodíka alebo  $C_{1-3}$ alkylovú skupinu.

Zvlášť výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú tie zlúčeniny, kde  $R^1$  znamená metyl,  $n$ -propyl, prop-2-ynyl, cyklopentyl, cyklopentylmetyl, benzyl alebo  $N,N$ -dimetylkarboxamidovú skupinu,  $R^2$  a  $R^3$  každý znamená atóm vodíka a  $R^4$  znamená metylovú skupinu.

Medzi vyššie uvedenými výhodnými a ešte výhodnejšími skupinami zlúčenín je zvlášť dôležitá skupina, v ktorej  $n$  znamená 2.

Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú:

2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón,

2,3,4,5-tetrahydro-5-(fenylmetyl)-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

5-cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-propyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón,

5-(cyklopentylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

3,4,5,6-tetrahydro-6-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]azepino[4,3-*b*]indol-1(2*H*)-ón,

2,3,4,5-tetrahydro- $N,N$ -dimetyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1-oxo-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-5-karboxamid,

2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propinyl)-1*H*-pyrido-

[4,3-b]indol-1-ón,

a jej fyziologicky prijateľné soli a solváty.

Účinný a selektívny antagonizmus 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptoroch u zlúčenín podľa vynálezu bol demonštrovaný ich schopnosťou inhibovať naviazanie 3-(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[1-(metyl-t<sub>3</sub>)-1*H*-indol-3-yl]-1-propanónu na homogenáty potkanieho entorhinálneho cortexu (podľa všeobecného postupu opísaného G. Kilpatrickom a spol., v Nature, 1987, 330, 746) a/alebo ich schopnosťou inhibovať 5-HT indukovanú depolarizáciu preparátov izolovaného potkanieho vagus nervu.

Naviac k ich aktivite ako účinných a selektívnych antagonistov 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptoroch, majú niektoré zlúčeniny podľa vynálezu výhodu v dlhšom trvaní vplyvu.

Zvlášť výhodnou zlúčeninou z oboch hľadísk tak účinnosti ako aj trvania akcie je 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-b]indol-1-ón a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty. Výhodnými soľami tejto zlúčeniny sú hydrochlorid a maleát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré antagonizujú pôsobenie 5-HT na 5-HT<sub>3</sub> receptoroch, sú použiteľné pri liečení stavov ako sú psychotické poruchy (napríklad schizofrénia a mánia), úzkosť, nausea a zvracanie, najmä pri spojení s chemoterapiou a rádioterapiou rakoviny. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú tiež použiteľné pri liečení gastrických stasií, symptómov gastrointestinálnej poruchy spojenej s dyspeziou, peptickým vredom, refluxnou oesofagitídou, flatulenciou a dráždivým črevným syndrómom, migrény a bolestí. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť použité pri liečbe závislosti na drogách a nadmerného užívania substancií, depresie a demencie a iných kognitívnych porúch.

V súlade s tým, vynález poskytuje aj farmaceutické prípravky, obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu, vybranú zo zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov (napríklad hydrátov) na použitie v humánnej a veterinárnej medicíne, pripravených akýmkoľvek bežným spôsobom.

Takéto prípravky môžu byť pripravené bežným spôsobom za použitia jednej alebo viacerých fyziologicky prijateľných prísad a/alebo nosičov.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť vo forme na orálne, bukálne, parenterálne alebo rektálne podanie alebo môžu byť vo forme vhodnej na podanie inhaláciou alebo vdychovaním (buď ústami alebo nosom).

Na orálne podanie môžu byť farmaceutické prípravky vo forme, napríklad tabliet alebo kapsúl pripravených bežnými spôsobmi s farmaceuticky prijateľnými prísadami ako sú spojivá (napríklad predželatinizovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza), plnivá (napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo hydrogenfosforečnan vápenatý), klzné látky (napríklad stearan horečnatý, mastenec alebo oxid kremičitý), dezintegračné činidlá (napríklad zemiakový škrob alebo sodná soľ glykolátu škrobu) alebo zmáčadlá (napríklad laurylsíran sodný). Tablety môžu byť potiahnuté použitím metód dobre známych v danej oblasti techniky. Kvapalné prípravky na orálne podanie môžu byť napríklad vo forme roztokov, sirupov alebo suspenzií alebo môžu byť predložené ako suché produkty na konštitúciu s vodou alebo inými vhodnými vehikulami pred použitím. Takéto kvapalné prípravky môžu byť pripravené bežnými postupmi s farmaceuticky prijateľnými prísadami ako sú suspenzačné činidlá (napríklad sorbitolový sirup, deriváty celulózy alebo hydrogenované jedlé tuky), emulgačné činidlá (napríklad lecitín alebo akácia), nevodné vehikulá (napríklad mandľový olej, olejové estery, etylakohol alebo frakcionovaný rastlinný olej), chrániace látky (napríklad metyl alebo propyl-*p*-hydroxybenzoáty alebo kyselina sorbová). Prípravky môžu tiež obsahovať pufrovacie soli, príchute, farbivá a sladiace činidlá podľa potreby.

Prípravky na orálne podanie môžu byť vhodne formulované tak, že poskytujú riadené uvoľňovanie účinnej zlúčeniny.

Na bukálne podanie môžu byť prípravky vo forme tabliet alebo lozengov, pripravených zvyčajným spôsobom.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť vo forme na parenterálne podanie injekciou bolusu alebo kontinuálnou infúziou. Prípravky pre injekcie môžu byť v jednotkovej dávkovej forme, napríklad v ampulách alebo multi-dávkových kontajneroch, s prídavkom chrániaceho prostriedku. Prípravky môžu byť tiež vo forme ako suspenzie, roztoky alebo emulzie v olejovom alebo vodnom vehikulu a môžu obsahovať činidlá ako sú suspenzačné, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá. Alternatívne môže byť zlúčenina, ktorá je účinná, vo forme prášku na

konštitúciu s vhodným vehikulom, napríklad sterilnou nepyrogénnou vodou, pred použitím.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež pripravené ako rektálne prípravky, napríklad ako sú čapíky alebo ako retenčné nálevy, napríklad obsahujúce bežné čapíkové bázy ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Ďalej môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu vo forme depotných prípravkov. Tieto dlhodobé pôsobiace prípravky môžu byť podávané implantáciu (napríklad subkutánne alebo intramuskulárne injekciou). Napríklad zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené s vhodnými polymernými alebo hydrofobnými materiálmi (napríklad ako emulzie v prijateľnom oleji) alebo ionovými živcami, alebo ako málo rozpustné deriváty, napríklad ako málo rozpustné soli.

Na podanie inhaláciou zlúčeniny podľa vynálezu sú bežne uvoľňované vo forme aerosolových sprejov v tlakových nádobkách alebo nebulizéri, za použitia vhodných propelantov, napríklad dichlórdifluórometánu, trichlórfuórometánu, dichlór-tetrafluóretánu, oxidu uhličitého alebo iného vhodného plynu. V prípade tlakovaného aerosolu môže byť dávková jednotka stanovená použitím ventilu, ktorý uvoľňuje odmerané množstvo. Kapsuly a patróny, napríklad želatínové na použitie v inhalátore alebo insuflátore môžu byť pripravené tak, že obsahujú prášok účinnej zlúčeniny podľa vynálezu zmiešaný s práškom vhodnej bázy ako je laktóza alebo škrob.

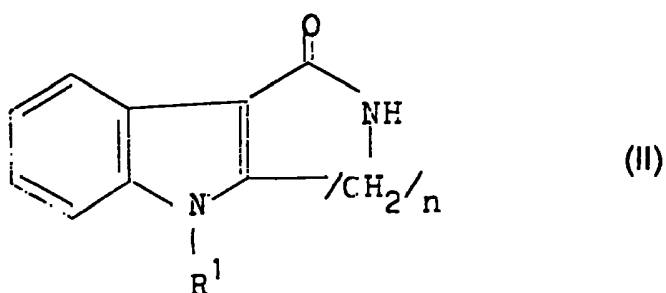
Na intranazálne podanie môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu vo forme roztokov na podanie vhodným dávkovacím zariadením alebo dávkovacím zariadením na odmeranie dávkovej jednotky alebo alternatívne ako prášková zmes s vhodným nosičom na podanie za použitia vhodného dávkovacieho zariadenia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť podávané aj v kombinácii s inými terapeutickými činidlami. Napríklad pri liečbe gastrických stasií, symptómov gastrointestinálnej poruchy a nausey a zvracania, môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I podávané spolu s antisekretorickými činidlami ako sú antagonisty histamín  $H_2$ -receptora (napríklad renitidín, sufotidín, 1-metyl-5-[[3-[3-(1-piperidinylmetyl)-fenoxy]propyl]amino]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol, cimetidín, famotidín, nizatidín alebo roxatidín) alebo inhibitory  $H^+K^+$  ATPázy (napríklad omeprazol).

Doporučená dávka zlúčenín podľa vynálezu na podanie človeku (približne 70 kg telesnej hmotnosti) je 0,001 až 100 mg, výhodne 0,01 až 50 mg, výhodnejšie 0,1 až 20 mg účinnej látky na jednotku dávky, vyjadrené ako hmotnosť voľnej bázy, ktorá by mala byť podávaná, napríklad 1 až 4 krát denne. Podľa veku a stavu pacienta bude potrebné uskutočňovať bežné zmeny v dávkovaní. Dávka bude závisieť aj na spôsobe podávania.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty môžu byť pripravené spôsobmi uvedenými nižšie. V nasledujúcom opise, pokiaľ nie je uvedené inak, majú skupiny  $R^1$ ,  $n$  a  $Im$  význam, ktorý je uvedený pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Podľa prvého všeobecného postupu A) môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravené alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



zlúčeninou všeobecného vzorca III



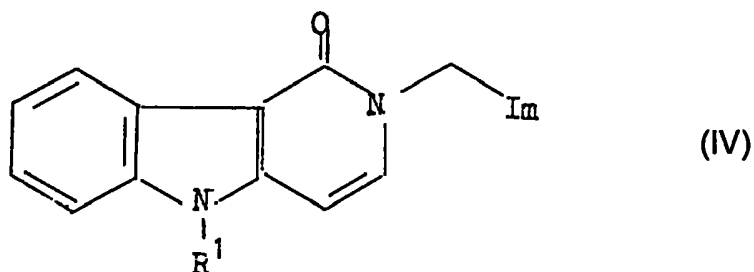
alebo jej chráneným derivátom,

kde L znamená odštiepiteľný atóm alebo skupinu, ako je atóm halogénu (napríklad chlóru, brómu alebo jódu) alebo acyloxyskupinu (napríklad trifluóracetyloxy alebo acetoxy) alebo sulfonyloxyskupinu (napríklad trifluórmetánsulfonyloxy, *p*-toluén-sulfonyloxy alebo metánsulfonyloxy) s nasledujúcim odstránením akýchkoľvek chrániacich skupín v prípade potreby. L je výhodne atóm halogénu (napríklad atóm chlóru).

Reakcia môže byť uskutočnená v inertnom rozpúšťadle ako je éter (napríklad dimetoxyetán, diglym alebo tetrahydrofurán) substituovaný amid (napríklad

dimetylformamid alebo *N*-metylpyrolidón), aromatický uhľovodík (napríklad toluén), ketón (napríklad acetón), alebo dimetylsulfoxid, pri teplote medzi teplotou okolia a 100 °C za prítomnosti bázy. Vhodné bázy zahŕňujú hydridy alkalických kovov (napríklad hydrid sodný), uhličitan alkalických kovov (napríklad uhličitan sodný), amidy alkalických kovov (napríklad amid sodný), alkoxidy alkalických kovov (napríklad *tert*-butoxid draselný) alebo hydroxidy alkalických kovov (napríklad hydroxid sodný alebo draselný).

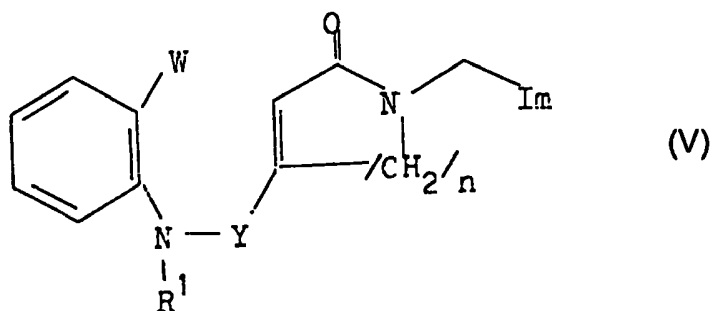
Podľa ďalšieho všeobecného postupu B), môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde *n* znamená 2, pripravené hydrogenáciou zlúčenín všeobecného vzorca IV



alebo ich chránených derivátov, s nasledujúcim odštiepením chrániacich skupín, ak je to nevyhnutné.

Hydrogenácia podľa všeobecného spôsobu B) môže byť uskutočnená za použitia bežných postupov, napríklad za použitia vodíka za prítomnosti katalyzátora na báze vzácneho kovu (napríklad paládia, Raney-niklu), platiny alebo ródia). Katalyzátor môže byť umiestnený na nosiči, napríklad na aktívnom uhlí alebo na oxide hlinitom alebo alternatívne môže byť použitý homogénny katalyzátor ako je tris(trifenylfosfín)ródiumchlorid. Hydrogenácia sa bude všeobecne uskutočňovať v rozpúšťadle ako je alkohol (napríklad metanol alebo etanol), éter (napríklad dioxán) alebo ester (napríklad etylacetát), alebo v zmesi alkoholu a buď uhľovodíka (napríklad toluénu) alebo halogenovaného uhľovodíka (napríklad dichlórmetánu) pri teplote v rozmedzí od -20 °C do 100 °C.

Podľa ďalšieho všeobecného postupu C), môže byť zlúčenina všeobecného vzorca I pripravená cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca V



kde W znamená atóm vodíka a Y znamená skupinu NH, alebo W znamená atóm halogénu a Y znamená väzbu, alebo jej soli alebo chráneného derivátu, s nasledujúcim odštiepením akýchkoľvek chrániacich skupín v prípade, ak je to nevyhnutné.

Podľa jedného uskutočnenia a) spôsobu C) sa reakcia uskutočňuje so zlúčeninou všeobecného vzorca V, kde W znamená atóm vodíka a Y znamená skupinu NH a cyklizácia môže byť uskutočnená vo vodnom alebo nevodnom médiu za prítomnosti kyslého katalyzátora.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V môžu existovať v zodpovedajúcej tautomérskej enol hydrazónovej forme.

Ak sa použije vodné médium, môže ním byť voda alebo zmes vody a organického rozpúšťadla, ako je alkohol (napríklad metanol, etanol alebo izopropanol) alebo éter (napríklad dioxán alebo tetrahydrofurán). Kyslým katalyzátorom môže byť napríklad anorganická kyselina ako je koncentrovaná kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová. V niektorých prípadoch môže kyslý katalyzátor pôsobiť ako reakčné rozpúšťadlo. V bezvodom reakčnom médiu, ktoré môže obsahovať jeden alebo viac alkoholov alebo éterov (napríklad opísaných vyššie), karboxylových kyselín (napríklad kyselina octová) alebo esterov (napríklad etylacetát), môže byť kyslým katalyzátorom alternatívne Lewisova kyselina ako je fluorid boritý, chlorid zinočnatý alebo chlorid horečnatý. Cyklizačná reakcia môže byť uskutočnená pri teplote od 20 °C do 200 °C, výhodne od 10 °C do 125 °C.

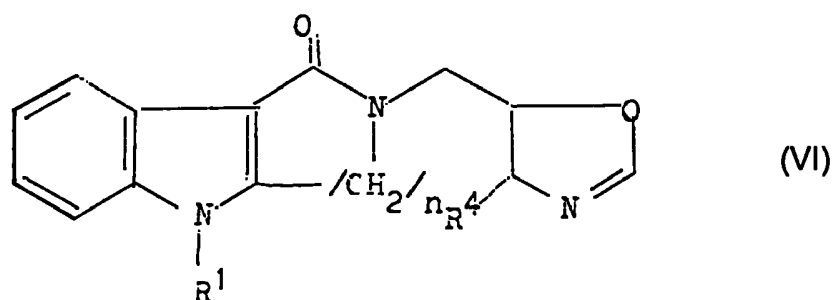
Alternatívne môže byť cyklizačná reakcia podľa uskutočnenia a) spôsobu C) uskutočnená za prítomnosti polyfosfátového esteru v reakčnom médiu, ktoré môže obsahovať jedno alebo viac organických rozpúšťadiel, výhodne halogenovaných uhľovodíkov ako je chloroform, dichlórmetán, dichlóretán, dichlórdifluórmetán alebo ich zmesi. Polyfosfátový ester je zmes esterov, ktoré môžu byť pripravené z oxidu

fosforečného, dietyléru a chloroformu podľa spôsobu opísaného v „Reagents for Organic Synthesis“, (Fieser a Fieser, John Wiley and Sons, 1967).

Podľa ďalšieho uskutočnenia b) spôsobu C) sa reakcia uskutočňuje so zlúčeninou všeobecného vzorca V, kde W znamená atóm halogénu, napríklad atóm chlóru alebo výhodnejšie atóm brómu alebo jódu, Y znamená väzbu a cyklizácia sa uskutočňuje fotochemicky.

Reakcia môže byť zvyčajne uskutočnená ožiareníem ortuťovou lampou, výhodne ortuťovou lampou stredného alebo vysokého tlaku. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú nitrily (napríklad acetonitril), chlorované uhľovodíky (napríklad tetrahydrochlorid uhličité) a cyklické étery (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán) a ich zmesi. Reakcia môže byť zvyčajne uskutočnená za prítomnosti bázy ako je terciárny amín (napríklad trietylamín).

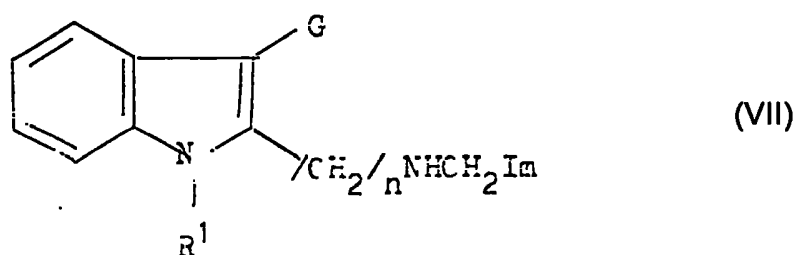
Podľa ďalšieho všeobecného postupu D) môže byť zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R<sup>3</sup> znamená atóm vodíka, pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VI



alebo jej chráneného derivátu,

s formamidom, pri teplote v rozmedzí od 150 °C do 200 °C, s nasledujúcim odstránením akýchkoľvek chrániacich skupín, ak je to nevyhnutné.

Podľa ďalšieho všeobecného postupu E) môže byť zlúčenina všeobecného vzorca I pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII



kde

G znamená atóm vodíka, alebo jej chráneného derivátu, s fosgénom za prítomnosti Lewisovej kyseliny, alebo reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde G znamená atóm jódu alebo brómu alebo jej chráneného derivátu s oxidom uhoľnatým za prítomnosti paládiovej soli, s nasledujúcim odstránením akýchkoľvek chrániacich skupín, ak je to nevyhnutné.

Podľa jedného uskutočnenia spôsobu E), reaguje zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde G znamená atóm vodíka, s fosgénom za prítomnosti Lewisovej kyseliny ako je bezvodý chlorid hlinitý alebo chlorid zinočnatý. Reakcia môže zvyčajne byť uskutočnená v inertnom rozpúšťadle ako je aromatický uhľovodík (napríklad toluén) alebo halogenovaný uhľovodík (napríklad dichlórmetán) alebo ich zmesi, pri teplote medzi teplotou okolia a teplotou 100 °C.

Podľa iného uskutočnenia spôsobu E), reaguje zlúčenina vzorca VII, kde G znamená atóm jódu alebo brómu s oxidom uhoľnatým za prítomnosti paládiovej soli (napríklad octanu paladnatého alebo chloridu paladnatého) a výhodne za prítomnosti trifenyfosfinu. Reakcia môže byť zvyčajne uskutočnená v rozpúšťadle ako je terciárny amín (napríklad tri-*n*-butylamín) prípadne za prítomnosti korozpúšťadla ako je éter (napríklad tetrahydrofurán) alebo aromatický uhľovodík (napríklad toluén), pri teplote v rozmedzí 100 °C až 150 °C a pri atmosferickom tlaku.

Podľa iného všeobecného spôsobu F) môže byť zlúčenina všeobecného vzorca I premenená na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I použitím bežných techník. Takéto bežné techniky zahŕňujú hydrogenáciu, alkyláciu a acyláciu za použitia chránenia a odstránenia chrániacich skupín, ak je to nevyhnutné.

Podľa jedného uskutočnenia interkonverzného spôsobu F) môže byť hydrogenácia použitá na premenu alkenylu alebo alkynylu na alkylový substituent alebo alkynylu na alkenylový substituent. Hydrogenácia môže byť tiež použitá na nahradenie fenylmetoxymetylovej skupiny atómom vodíka. Hydrogenácia podľa všeobecného spôsobu F) môže byť uskutočnená zvyčajnými postupmi, napríklad za použitia vodíka za prítomnosti katalyzátora ako je opísané vyššie vo všeobecnom spôsobe B).

Výraz „alkylácia“ podľa všeobecného spôsobu F) zahrnuje zavedenie skupín ako je cykloalkyl, alkenyl alebo fenylalkyl.

Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej  $R^1$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl,  $C_{3-10}$ alkynyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl $C_{1-4}$ alkyl, fenyl $C_{1-3}$ alkyl, fenylmetoxymetyl, fenoxymetyl alebo fenoxymetyl, môže byť pripravená alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka alebo zlúčenina, v ktorej  $R^3$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl alebo fenyl $C_{1-3}$ alkyl môže byť pripravená alkyláciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^3$  znamená atóm vodíka za použitia bežných spôsobov, napríklad opísaných v zverejnenom opise európskeho patentu č. 242973. Reakcia môže byť uskutočnená za použitia vhodného alkylačného činidla všeobecného vzorca  $R^7Z$  (kde  $R^7$  je zavedená skupina a Z je odštiepiteľný atóm alebo skupina), výhodne za prítomnosti bázy.

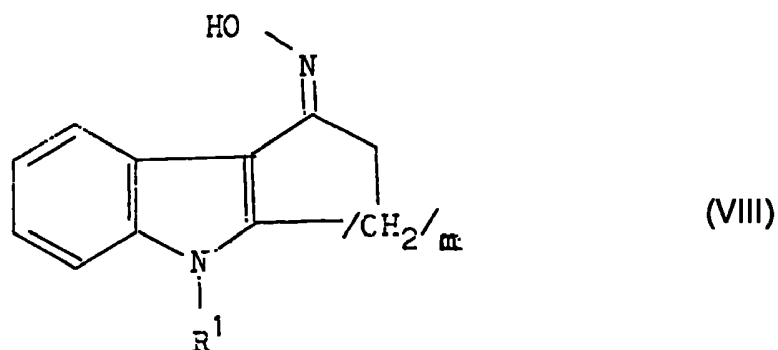
Podľa ďalšieho uskutočnenia všeobecného spôsobu F), zlúčenina všeobecného vzorca I, kde  $R^1$  znamená  $-CO_2R^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-CONR^5R^6$  alebo  $-SO_2R^5$  môže byť pripravená acyláciou alebo sulfonáciou podľa potreby, zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^1$  znamená atóm vodíka. Acylačné/sulfonylačné reakcie môžu byť uskutočnené za použitia vhodného acylačného/sulfonačného činidla bežnými spôsobmi, napríklad ako je opísané v zverejnenom opise európskeho patentu č. 210840.

Vo vyššie uvedených transformáciách môže byť nevyhnutné alebo žiadúce chrániť citlivé skupiny v molekule zlúčeniny kvôli zabráneniu nežiadúcim vedľajším reakciám. Napríklad môže byť nevyhnutné chrániť indolový a/alebo imidazolový atóm dusíka, napríklad arylmetylom (napríklad tritylom), arylmetoxymetylom (napríklad fenylmetoxymetylom), alkylom (napríklad *tert*-butylom), alkoxyetylom (napríklad metoxyetylom), acylom (napríklad benzyloxykarbonylom) alebo sulfonylom (napríklad *N,N*-dimetylamino-sulfonylom alebo *p*-toluénsulfonylom).

Podľa ďalšieho všeobecného spôsobu G), zlúčenina všeobecného vzorca I môže byť pripravená odstránením akýchkoľvek chrániacich skupín z chránenej formy zlúčeniny všeobecného vzorca I. Odstránenie chrániacich skupín môže byť uskutočnené za použitia bežných techník ako sú opísané v „Protective Groups in Organic Synthesis“ T. W. Greenom (John Wiley and Sons, 1981).

Napríklad arylmetoxymetyl *N*-chrániaca skupina môže byť ďalej odštiepená hydrogenolýzou za prítomnosti katalyzátora (napríklad paládia na uhlí). Třitylová skupina môže byť odštiepená kyslou hydrolyzou (napríklad za použitia zriedenej kyseliny chlorovodíkovej alebo octovej). Alkoxyalkylová skupina môže byť odstránená za použitia minerálnej kyseliny (napríklad zriedenej kyseliny chlorovodíkovej alebo bromovodíkovej). Acylová skupina môže byť odstránená hydrolyzou za kyslých alebo bázických podmienok (napríklad za použitia bromovodíka, zriedenej kyseliny chlorovodíkovej alebo hydroxidu sodného). Sulfonylová skupina môže byť tiež odstránená alkalickou alebo kyslou hydrolyzou a *N,N*-dimetylaminosulfonylová skupina môže byť tiež odstránená (napríklad z dusíkového atómu imidazolu (fotolýzou).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť získané Beckmannovým prešmyknutím oxímu všeobecného vzorca VIII

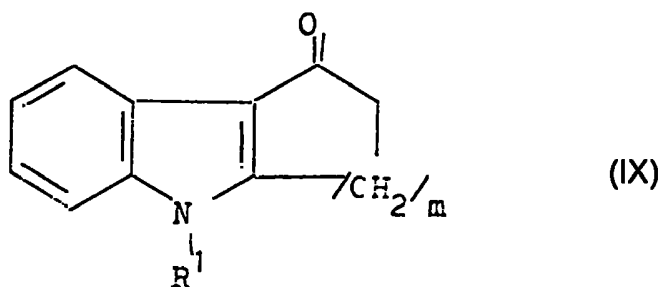


kde *m* znamená 1 alebo 2, jej chráneného derivátu.

Beckmannovo prešmyknutie môže byť uskutočnené za použitia bežných spôsobov, napríklad použitím kyseliny (napríklad kyseliny polyfosforečnej alebo sírovej alebo zmesi kyseliny chlorovodíkovej, acetanhydridu a kyseliny octovej) v inertnom rozpúšťadle ako je éter (napríklad dioxán), amid (napríklad dimetylformamid) alebo uhľovodík (napríklad toluén alebo cyklohexán), pri zvýšenej teplote, napríklad 50 až 120 °C. Alternatívne, hydroxyskupina oxímu vzorca VIII môže byť premenená na odštiepiteľnú skupinu ako je chlorid (použitím napríklad chloridu fosforečného) alebo hydrokarbylsulfonát (napríklad mesilátu alebo tosilátu) alebo trifluóracetát (použitím bežných acylačných metód). Nasledujúce zahriatie na

teplotu napríklad 20 až 150 °C v inertnom rozpúšťadle ako je opísané vyššie, poskytnete zlúčeninu všeobecného vzorca II.

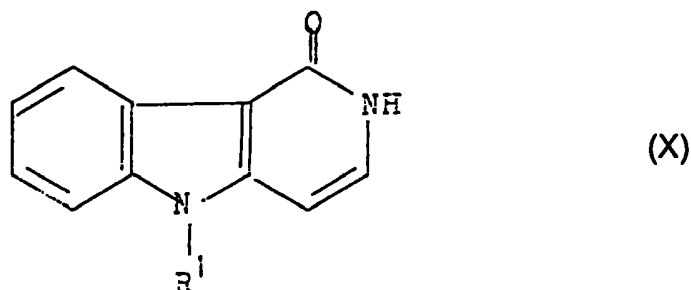
Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII môžu byť pripravené zo zodpovedajúcich tricyklických ketónov všeobecného vzorca IX



kde m znamená 1 alebo 2,

alebo ich chránených derivátov použitím bežných spôsobov, napríklad použitím hydrochloridu hydroxylamínu v rozpúšťadle ako je pyridín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV môžu byť pripravené napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X

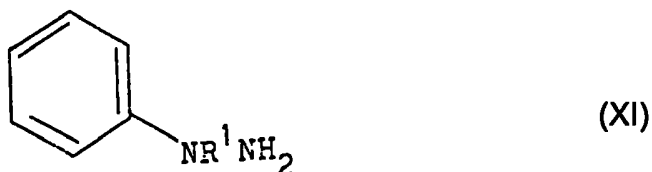


alebo jej chráneného derivátu,

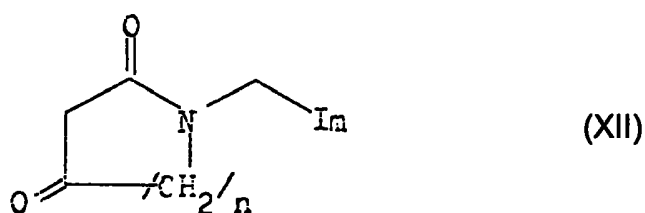
so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde L má vyššie uvedený význam, alebo jej chráneným derivátom, za použitia podmienok opísaných vyššie v spôsobe A).

Zlúčeniny všeobecného vzorca X môžu byť pripravené zahrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde n má hodnotu 2, s katalyzátorom na báze vzácneho kovu ako je oxid paladnatý, platina alebo nikel, na teplotu napríklad 300 až 350 °C. Katalyzátor môže byť umiestnený na nosiči, napríklad na aktívnom uhlí alebo na oxide hlinitom a reakcia môže byť výhodne uskutočnená za prítomnosti inertného rozpúšťadla ako je aromatický uhľovodík (napríklad *p*-cymén).

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde W znamená atóm vodíka a Y znamená skupinu NH môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XI



alebo jej solí, so zlúčeninou všeobecného vzorca XII

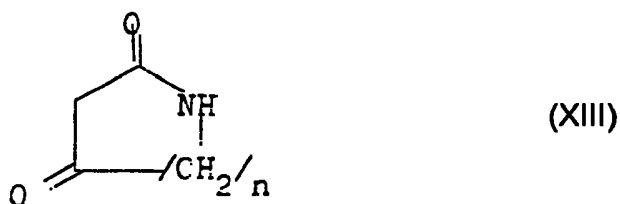


alebo jej chráneným derivátom,

vo vhodnom rozpúšťadle ako je vodný alkohol (napríklad metanol) a pri teplote napríklad v rozmedzí 20 až 100 °C.

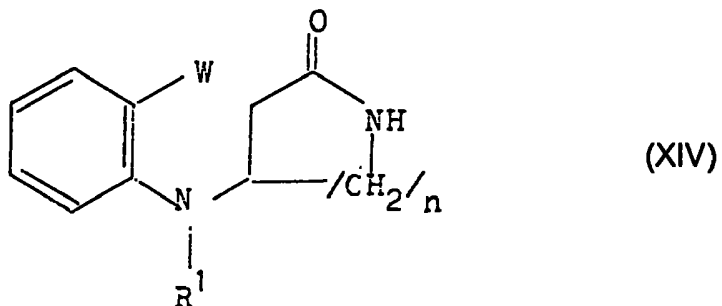
Chránený derivát zlúčeniny všeobecného vzorca XII môže mať napríklad chránenú ketokarbonylovú skupinu (napríklad ako je enoléter). Ak sa použije zlúčenina všeobecného vzorca XII, v ktorej je ketokarbonylová skupina chránená, môže byť nevyhnutné odstrániť chrániacu skupinu po reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca XI. Odstránenie chrániacej skupiny môže byť uskutočnené bežnými spôsobmi, napríklad kyslou hydrolyzou (napríklad použitím zriedenej kyseliny sírovej alebo chlorovodíkovej). Ak je to žiadúce, odstránenie môže byť uskutočnené *in situ*.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XII môžu byť pripravené napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



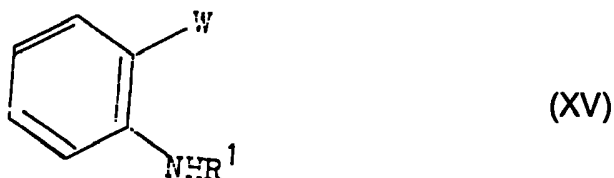
alebo jej chráneného derivátu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde L má vyššie definovaný význam, alebo jej chráneným derivátom, za použitia podmienok opísaných v spôsobe A).

Zlúčenina všeobecného vzorca V, kde W znamená atóm halogénu a Y znamená väzbu, môžu byť pripravené napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



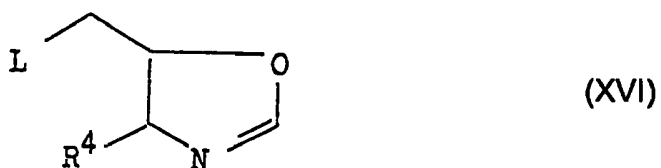
kde W znamená atóm halogénu, alebo jej chráneného derivátu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde L má vyššie určený význam, alebo jej chráneným derivátom, použitím podmienok opísaných v spôsobe A).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIV môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XV



so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII pri zvýšenej teplote.

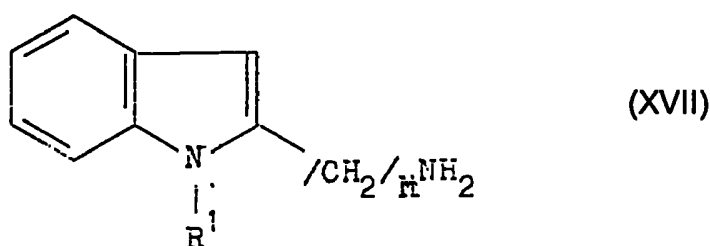
Zlúčeniny všeobecného vzorca VI môžu byť pripravené napríklad reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II alebo ich chránených derivátov, so zlúčeninami všeobecného vzorca XVI



kde L má vyššie určený význam, za použitia podmienok opísaných v spôsobe A).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, kde G znamená atóm halogénu môžu byť pripravené, napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde G znamená atóm vodíka alebo jej chráneného derivátu, s vhodným halogénom a halogenidom alkalického kovu (napríklad jódom a jodidom draselným) vo vhodnom rozpúšťadle ako je vodný alkohol (napríklad vodný etanol).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde H znamená atóm vodíka môžu byť pripravené napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVII



alebo jej chráneného derivátu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde L má vyššie určený význam alebo jej chráneným derivátom, za použitia podmienok opísaných v spôsobe A).

Zlúčeniny všeobecného vzorca III a ich chránené deriváty sú buď známe, alebo môžu byť pripravené napríklad spôsobmi opísanými v zverejnenej nemeckej prihláške č. 3740352.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX môžu byť pripravené napríklad spôsobmi, ktoré sú opísané v H. lidou a spol. v J. Org. Chem., 1980, 45, 2938 alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov XI, XIII, XV, XVI a XVII sú buď známe alebo môžu byť pripravené zo známych zlúčenín bežnými spôsobmi.

Ak je žiadúce izolovať zlúčeninu podľa vynálezu ako soľ, napríklad fyziologicky prijateľnú soľ, je možné toto dosiahnuť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej bázy, s vhodnou kyselinou, výhodne v ekvivalentnom množstve, vo vhodnom rozpúšťadle ako je alkohol (napríklad etanol alebo metanol), vodný alkohol (napríklad etanol), halogenovaný uhľovodík (napríklad dichlórmetán), ester (napríklad etylacetát) alebo éter (napríklad tetrahydrofurán).

Fyziologicky prijateľné soli môžu byť tiež pripravené z iných solí, zahrnujúcich fyziologicky prijateľných solí zlúčenín všeobecného vzorca I za použitia zvyčajných spôsobov.

Jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu môžu byť získané rozdelením zmesi enantiomérov (napríklad racemickej zmesi) za použitia bežných postupov ako je rozštiepenie opticky aktívnou kyselinou, pozri napríklad „Stereochemistry of Carbon Compounds“ od E. L. Eliela (McGraw Hill, 1962) a „Tablets of Resolving Agents“ (S. H. Wilena).

Spôsoby opísané vyššie na prípravu zlúčenín podľa vynálezu môžu byť použité na zavedenie požadovaných skupín v akomkoľvek stupni viacstupňovej prípravy požadovaných zlúčenín a tieto spôsoby môžu byť kombinované rôznymi spôsobmi takýchto viacstupňových príprav. Sekvencie reakcií vo viacstupňových spôsoboch by mali byť volené tak, aby použité reakčné podmienky neovplyvňovali skupiny v molekule, ktoré sú požadované v konečnom produkte.

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi medziproduktami a príkladmi uskutočnenia. Všetky teploty sú v °C. Chromatografia na tenkej vrstve (tlc) sa uskutočňuje na oxide kremičitom a rýchla stĺpcová chromatografia (FCC) na oxide kremičitom (Merch 9385). Rozpúšťadlový systém A použitý pre chromatografiu znamená dichlórmetán:etanol:0,88 amoniakový roztok. Organické extrakty boli sušené, pokiaľ nie je uvedené ako, nad síranom sodným alebo síranom horečnatým. Boli použité nasledujúce skratky: DMF - dimetylformamid, THF - tetrahydrofurán, DME - dimetoxetán. <sup>1</sup>H NMR spektrá boli získané pri 250 MHz pre zriedené roztoky v d<sub>6</sub>-dimetylsulfoxide.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Medziprodukt 1

#### 4-(Chlórmetyl)-1-(trifenylnetyl)-1*H*-imidazol

Tionylchlorid (0,82 g) sa počas 1 minúty pridá k miešanej suspenzii 1-(trifenylnetyl)-1*H*-imidazol-4-metanolu (1,3 g) v zmesi dichlórmetánu (50 ml) a DMF (1,0 ml) pri 23 °C. Takto získaný roztok sa mieša 15 minút a extrahuje sa 80

roztokom hydrogenuhličitanu sodného (80 ml). Organická fáza sa premyje vodou (50 ml), suší a odparením sa získa olej, ktorý tuhne. Tuhá látka sa rozmieša v hexáne a prefiltrovaním sa získa titulná zlúčenina (1,28 g), t. t. 139 až 141 °C

#### Medziprodukt 2

##### 4-Formyl-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Dimetylsulfamoylchlorid (0,67 ml) sa pridá k miešanému roztoku 5-propyl-1*H*-imidazol-4-karboxaldehydu (860 mg) a trietylamínu (0,87 ml) v suchom dichlórmetáne (10 ml) pod dusíkom. Roztok sa zahrieva na teplotu refluxu 24 hodín, ponechá sa vychladnúť, naleje sa do vody (50 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 25 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, získa sa olej (1,9 g), ktorý sa čistí FCC za elúcie etylacetát/hexánom (1:1) a získa sa titulná zlúčenina (50 mg), t. t. 57 až 58 °C.

#### Medziprodukt 3

##### 4-(Hydroxymetyl)-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Bórhydrid sodný (139 mg) sa pridá k miešanému roztoku 4-formyl-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (450 mg) v absolútnom etanole (5 ml) pod dusíkom. Po 3 hodinách sa zmes naleje do vody (30 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 15 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, získa sa tuhá látka (425 mg), ktorá sa tritureje s éterom (2 x 10 ml), získa sa titulná zlúčenina (350 mg), t. t. 86 až 88 °C.

#### Medziprodukt 4

##### 4-(Chlórmetyl)-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Roztok tionylchloridu (0,12 ml) v suchom dichlórmetáne (1,2 ml) sa prikvapká k studenému (0 °C) miešanému roztoku 4-(hydroxymetyl)-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (340 mg) v suchom dichlórmetáne (7,5 ml) pod dusíkom. Po 1,5 hodine sa roztok premyje 8% roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 15

ml) a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (15 ml), sušia sa a odparením sa získa titulná zlúčenina (180 mg) ako olej, tlc (etylacetát),  $R_f = 0,68$ .

#### Medziprodukt 5

##### 3,4-Dihydro-4-metylcyklopent[b]indol-1(2H)-ón-oxím

3,4-Dihydro-4-metylcyklopent[b]indol-1(2H)-ón (1,7 g) a hydrochlorid hydroxyamínu (1,925 g) v pyridíne za zahrievania na 60 °C 18 hodín a ochladí sa. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu na zvyšok, ku ktorému sa pridá 8% roztok hydrogenuhličitanu sodného (150 ml). Extrakciou etylacetátom (300 ml) sa získa suspenzia v organickej vrstve; táto vrstva a spojené tuhé látky sa oddelia z vodnej vrstvy. Vodná vrstva sa znova extrahuje etylacetátom (250 ml). Spojené organické extrakty (a suspendovaná tuhá látka) sa odparia na zvyšok, ktorý sa varí so zmesou etanolu (150 ml) a metanolu (150 ml) a ochladí sa na asi 50 °C. Zvyšok sa adsorbuje z tohto roztoku na FCC oxid kremičitý a aplikuje sa na FCC kolónu. Elúciou etylacetátom (3 až 10% metanolom) sa získa titulná zlúčenina (1,69 g), t. t. 219 až 224 °C (rozklad).

#### Medziprodukt 6

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-ón

3,4-Dihydro-4-metylcyklopent[b]-indol-1(2H)-ón-oxím (1,53 g), kyselina polyfosforečná (40 g) a dioxán (15 ml) sa zahrievajú na 110 °C až 120 °C 2,2 hodín pod dusíkom. Reakčná zmes sa ochladí a spracuje s 2N roztokom uhličitanu sodného (1 l). Suspenzia sa extrahuje etylacetátom (4 x 400 ml) a spojené extrakty sa sušia. Odparením sa získa tuhá látka (1,43 g), ktorá sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetát/cyklohexán. Táto tuhá látka sa čistí FCC, eluuje sa systémom A (200:10:1), získa sa tuhá látka (1,26 g), ktorá sa rekryštalizuje z etanolu a poskytne titulnú zlúčeninu (960 mg), t. t. 234 až 238 °C.

#### Medziprodukt 7

##### 3,4,5,6-Tetrahydro-6-metylazepino[4,3-b]indol-1(2*H*)-ón

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-1*H*-karbazol-4-ón-oxím (24 g) a kyselina polyfosforečná (600 mg) v dioxáne (500 ml) sa spracuje postupom opísaným pre medziprodukt 6. Tuhá látka, získaná odparením organických extraktov (22 g) sa rekryštalizuje z etylacetátu (300 ml), čím sa získa tuhá látka (19,2 g). Táto sa čistí FCC za elúcie systémom A (200:8:1), získa sa titulná zlúčenina (5,5 g), t. t. 212 až 215 °C.

#### Medziprodukt 8

##### 5,6-Dihydro-4-(fenylamino)-1(2*H*)-pyridinón

Zmes 2,4-dioxopiperidínu (1,13 g) a anilínu (930 mg) sa zahrieva na 120 °C pod prúdom dusíka počas 15 minút. Výsledná tuhá látka sa triture s éterom a filtráciou sa získa titulná zlúčenina (1,74 g), t. t. 235 až 238 °C.

#### Medziprodukt 9

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-b]indol-1-ón

Roztok 5,6-dihydro-4-(fenylamino)-1(2*H*)-pyridinónu (1,5 g) a octanu paladnatého (150 mg) v suchom DMF (50 ml) sa spracuje s chloridom meďnatým (3,2 g) a výsledná zmes sa zahrieva pod dusíkom na 120 až 130 °C 1,5 hodiny. Zmes sa potom zahustí vo vákuu, získa sa tuhá látka, ktorá sa tritureje 2*N* kyselinou chlorovodíkovou (250 ml). Kyselina sa dekantuje a zvyšná tuhá látka sa extrahuje etylacetátom 18 h. Dekantovaná kyselina sa alkalizuje 2*N* hydroxidom sodným a extrahuje sa etylacetátom (3 x 100 ml). Tieto organické extrakty sa spoja s predchádzajúcim etylacetátovým extraktom a adsorbujú sa na oxid kremičitý. Čistením FCC elúciou systémom A (100:8:1) sa získa titulná zlúčenina (874 mg), t. t. 212 až 215 °C.

#### Medziprodukt 10

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-5-[(fenylmetoxy)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (1,12 g) v suchom DMF (60 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 480 mg) a výsledná zmes sa mieša pod dusíkom pokiaľ dochádza k peneniu. Zmes sa potom ochladí na 0 °C a počas 10 minút sa pridá benzyl(chlórmetyl)éter (10% hmotn./objem. roztok v DMF, 0,835 ml). V miešaní sa pokračuje ďalších 5 minút a potom sa pridá voda (10 ml). Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zostane olej, ktorý sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje sa vodou (3 x 100 ml). Organická fáza sa suší a adsorbuje na FCC oxid kremičitý. Čistením FCC za elúcie systémom A (150:8:1) sa získa titulná zlúčenina (1,1 g), t. t. 133 až 135 °C.

Medziprodukty 11 až 14 boli pripravené podobným spôsobom ako medziprodukt 10. t.j. spracovaním 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu s hydridom sodným a ďalej s vhodným alkylačným činidlom. Izolácia a čistenie produktov bolo uskutočnené rovnako ako je opísané pre medziprodukt 10, pokiaľ nie je uvedené inak.

#### Medziprodukt 11

##### 5-Etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (931 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 400 mg) a potom sa mieša s etyljodidom (10% objemový roztok v DMF), získa sa titulná zlúčenina (758 mg), t. t. 203 až 204,5 °C.

#### Medziprodukt 12

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-5-(1-metyletyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (931 mg) sa spracuje s hydridom sodným (73% disperzia v oleji, 328 mg) a potom sa mieša s 2-brómpropánom (651 mg) pri teplote miestnosti počas 72 hodín. Čistením FCC za elúcie systémom A (200:8:1) sa získa pena (324 mg), ktorá sa ďalej čistí rekryštalizáciou z etylacetátu:hexánu (1:1), čím sa získa titulná zlúčenina (294 mg), tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,58$ .

#### Medziprodukt 13

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-5-(fenylmetyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (559 mg) sa spracuje s hydridom sodným (73% disperzia v oleji, 197 mg) a potom sa mieša s benzylbromidom (513 mg) pri teplote miestnosti počas 30 minút. Čistením FCC za elúcie dichlórmetán:etanol (80:1) sa získa titulná zlúčenina (347 mg), t. t. 209 až 212 °C.

#### Medziprodukt 14

##### 5-(Cyklopentylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (950 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 408 mg) a potom sa mieša s cyklopentánmetanolom, metánsulfonátom (909 mg) pri teplote miestnosti počas 7 dní. Tuhá látka (570 mg) získaná FCC sa ďalej čistí pomalým odparením z roztoku metanolu, získa sa titulná zlúčenina, t. t. 179 až 181 °C.

#### Medziprodukt 15

##### 2,3,4,5-Tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

Roztok trifenylylmetylchloridu (3,36 g) v suchom DMF (40 ml) sa prikvapká k miešanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (2,8 g) v suchom DMF (50 ml), obsahujúcom trietylamín

(1,52 g). Po ukončení pridávania sa zmes mieša cez noc. Zmes sa potom naleje do vody (1000 ml) a výsledná suspenzia sa extrahuje etylacetátom (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (2 x 500 ml), sušia sa a zahustia na oxide kremičitom. FCCC za elúcie systémom A (100:8:1) poskytne titulnú zlúčeninu (4,3 g), t. t. 235 až 236 °C.

#### Medziprodukt 16

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[[1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ón

Zmes 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ónu (0,3 g) a hydridu sodného (80% suspenzia v oleji, 0,05 g) v suchom DMF (5 ml) sa mieša pod dusíkom pri 50 °C pokiaľ sa pozoruje vývoj vodíka (asi 0,5 hodiny). Zmes sa ochladí na 40 °C a pridá sa roztok 4-(chlórmetyl)-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazolu (0,53 g) v suchom THF (3 ml). Zmes sa mieša pri 40 až 23 °C počas 2 hodín, naleje sa do vody (100 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 100 ml). Sušená organická fáza sa odparí, získa sa polotuhá látka, ktorá sa čistí FCC za elúcie zmesou dichlórmetán:etylacetát:trietylamín (50:50:1) čím sa získa tuhá látka. Táto sa suspenduje v hexáne a filtráciou sa získa titulná zlúčenina (0,37 g), t. t. 205 až 210 °C (rozklad).

#### Medziprodukt 17

2,5-Dihydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón

Zmes 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (500 mg) a 10% oxidu paladnatého na uhlí ako katalyzátora (50% vodná pasta, 250 mg) sa zahrieva na 320 °C počas 10 minút. Ochladená tuhá látka sa trituruje s etanolom (asi 100 ml), prefiltruje sa a výsledný filtrát sa odparí, čím sa získa titulná zlúčenina (470 mg), t. t. 242,5 °C.

#### Medziprodukt 18

**2,5-Dihydro-5-metyl-2-[[5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ón-  
maleát**

Hydrid sodný (73% disperzia v oleji, 80 mg) sa pridá k miešanej suspenzii 2,5-dihydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (440 mg) v suchom dimetoxetáne (25 ml) pod dusíkom a zmes sa zahrieva na 50 °C počas 6 hodín. Potom sa pridá 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol (910 mg) a v miešaní sa pokračuje pri 50 °C počas 20 hodín. Pridá sa voda (4,5 ml) a kyselina octová (4,5 ml) a roztok sa zahrieva pod refluxom 5 hodín. Zmes sa naleje do 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (80 ml) a extrahuje sa zmesou dichlórmetán:etanol (10:1, 3 x 40 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa tuhá látka (asi 1,5 g), ktorá sa čistí pomocou FCC elúciou systémom A (200:10:1), čím sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny ako tuhá látka (384 mg). Vzorka tejto tuhej látky (100 mg) sa rozpustí v absolútnom etanole (20 ml) a spracuje sa s roztokom kyseliny maleínovej (40 mg) v absolútnom etanole (1 ml). Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa tritureuje so suchým éterom (3 x 20 ml), čím sa získa tuhá látka (115 mg), ktorá sa rekryštalizuje z metanolu-etylacetátu a získa sa titulná zlúčenina (40 mg), t. t. 166 až 168 °C.

**Medziprodukt 19**

**2,5-Dihydro-4-metoxo-1-[[5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-2(1*H*)-  
pyridinón**

Hydrid sodný (80% disperzia v oleji, 360 mg) sa suspenduje v suchom DME (50 ml) pod dusíkom a pomaly sa pridá 5,6-dihydro-4-metoxo-2(1*H*)-pyridinón (1,27 g) v suchom DME (20 ml). Výsledná suspenzia sa mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Pridá sa 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol (3,72 g) v suchom DME (30 ml) a po upokojení počiatkovej reakcie sa zmes zahrieva na 50 °C počas 4 hodín a potom sa ochladí. Prikvapká sa metanol (5 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Ku zvyšku sa pridá 8% vodný hydrogenuhličitan sodný (300 ml) a výsledný roztok sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 300 ml), suší sa a odparí za vákuu a získa

sa olej, ktorý sa čistí FCC za elúcie systémom A (200:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (2,84 g), t. t. 181 až 184 °C.

#### Medziprodukt 20

##### 2,4-Dioxo-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]piperidín

K roztoku 5,6-dihydro-4-metoxo-1-[[5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-2(1*H*)pyridinónu (500 mg) v THF (4 ml) sa pridá kyselina chlorovodíková (5M, 1 ml) a zmes sa mieša pri 50 °C 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, pridá sa trietylamín (1 ml) a zmes sa opäť odparí do sucha. FCC zvyšku za elúcie zmesou etylacetát:metanol:trietylamín (8:4:1) sa získa titulná zlúčenina (139 mg), t. t. 100 až 106 °C (rozklad).

#### Medziprodukt 21

##### 5,6-Dihydro-1-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-4-(2-metyl-2-fenylhydrazino)-2(1*H*)-pyridinón

2,4-Dioxo-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]piperidín (20 mg) sa rozpustí v etanole (2 ml) a pridá sa *N*-metylfenylhydrazín (26 mg). Zmes sa mieša 1 hodinu a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa čistí FCC elúciou systémom A (75:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (24 mg) ako tuhá látka, tlc (systém A 75:8:1),  $R_f = 0,27$ .

#### Medziprodukt 22

##### *N,N*,5-Trimetyl-4-[[trimetylsilyl]oxy]metyl]-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Suspenzia hydrochloridu 4-(hydroxymetyl)-5-metylimidazolu (14,9 g) v suchom dichlórmetáne (500 ml), obsahujúcom trietylamín (50 g) sa spracuje s trimetylsilylchloridom (21,7 g) a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Dimetylsulfamoylchlorid (14,3 g) sa pridá a reakčná zmes sa opäť mieša pri teplote miestnosti cez noc. Výsledná suspenzia sa prefiltruje a oddelená tuhá

látka sa premyje dichlórmetánom (100 ml). Filtrát sa zahustí na oxide kremičitom a čistí FCC elúciou zmesou hexán:éter (4:1), čím sa získa titulná zlúčenina ako olej (7,2 g), tlc (éter),  $R_f = 0,5$ .

#### Medziprodukt 23

##### 4-(Hydroxymetyl)-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Roztok *N,N*,5-Trimetyl-4-[[trimetylsilyl]oxy]metyl]-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (2,59 g) v suchom THF (50 ml) sa spracuje s roztokom tetrabutylamóniumfluoridu (1M roztok z THF, 10 ml) a THF sa ihneď odstráni vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu (100 ml) a dichlórmetán (100 ml) a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (100 ml), čím sa získa titulná zlúčenina (1,63 g) ako tuhá látka, t. t. 134 až 136 °C.

#### Medziprodukt 24

##### 4-(Chlórmetyl)-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

K suspenzii 4-(hydroxymetyl)-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (2,86 g) v suchom dichlórmetáne (200 ml), obsahujúcom DMF (0,5 ml) sa prikvapká roztok tionylchloridu (1,178 g) v dichlórmetáne (10 ml). Reakčná zmes sa ochladí v ľade počas pridávania a zavádza sa k nej dusík. Po ukončení pridávania (asi 5 minút) sa v miešaní pokračuje pri 0 °C počas ďalších 30 minút. Potom sa pridá voda (200 ml) a organická fáza sa oddelí, premyje 8% hydrogenuhličitanom sodným (100 ml), suší a zahustením sa získa titulná zlúčenina (2,3 g) ako tuhá látka, t. t. 115 až 118 °C.

#### Medziprodukt 25

##### 5,6-Dihydro-4-[(2-jódfenyl(metylamino)-2(1*H*)-pyridinón

Zmes 2-jód-(*N*-metyl)anilínu (1,17 g) a 2,4-dioxopiperidínu (565 mg) sa zahrieva pod prúdom dusíka 7 hodín pri 110 °C až 120 °C. Po ochladení sa reakčná

zmes rozpustí v metanole a roztok sa adsorbuje na oxid kremičitý. Čistením FCC za elúcie systémom A (150:8:1) sa získa titulná zlúčenina (1,03 g), t. t. 163 až 164 °C.

#### Medziprodukt 26

*N,N,5-Trimetyl-4-[1,2,3,6-tetrahydro-4-[(2-jódfenyl)metylamino]-6-oxo-1-pyridinyl]-metyl-1H-imidazol-1-sulfónamid*

Suspenzia 5,6-dihydro-4-[(2-jódfenyl(metylamino)-2(1H)-pyridinónu (984 mg) v suchom DME (50 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzie v oleji, 140 mg) a zmes sa mieša pod dusíkom 6 hodín. Potom sa pridá 4-(chlórmetyl)-*N,N,5-trimetyl-1H-imidazol-1-sulfónamid* (832 mg) a výsledná zmes sa mieša cez noc pri 60 °C. Po vychladnutí reakčnej zmesi sa táto naleje do vody (100 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa zahustia a výsledná tuhá látka sa čistí FCC za elúcie systémom A (150:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (712 mg), tlc (systém A, 150:8:1), R<sub>f</sub> = 0,41).

#### Medziprodukt 27

*N,N,5-Trimetyl-4-[(2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1-oxo-1H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl)-metyl]-1H-imidazol-1-sulfónamid*

Roztok dimetylsulfamoylchloridu (0,107 ml) v suchom dichlórmetáne sa pridá k miešanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-ónu (0,294 g) a trietylamínu (0,2 ml) v suchom dichlórmetáne (30 ml) pod dusíkom a zmes sa zahrieva pod refluxom asi 24 hodín. Po ochladení sa roztok zahustí na FCC oxide kremičitom a čistí FCC za elúcie systémom A (150:8:1), čím sa získa olej. Tento olej sa trituruje s éterom a získa sa tuhá látka, ktorá sa ďalej čistí pomalým odparením z roztoku v etylacetáte za vzniku titulnej zlúčeniny (122 mg), t. t. 194 až 196 °C, tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,43.

#### Medziprodukt 28

**Fenylmetyl-5-metyl-4-[(2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1-oxo-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-2-yl)-metyl]-1*H*-imidazol-1-karboxylát**

Roztok benzylchlórformiátu (0,28 ml) v dichlórmetáne (10 ml) sa pridá k miešanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (294 mg) a trietylamínu (0,4 ml) v dichlórmetáne (30 ml) pri 20 °C pod dusíkom a zmes sa mieša cez noc. Potom sa zahustí FCC na oxide kremičitom a čistí FCC za elúcie systémom A (200:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (62 g), tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,50$ .

**Medziprodukt 29**

**2,3,4,5-tetrahydro-2-[[1-(metoxymetyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón a 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[1-(metoxymetyl)-4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl]metyl]-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón**

Roztok chlórmetyléteru (0,26 ml) v dichlórmetáne (10 ml) sa pridá k miešanému roztoku 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (500 mg) a trietylamínu (0,49 ml) v dichlórmetáne (50 ml) pri 20 °C pod dusíkom a roztok sa mieša 4 dni. Potom sa rozdelí medzi dichlórmetán (50 ml) a roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml). Organické extrakty sa sušia, zahustia FCC na oxide kremičitom a potom sa čistia FCC za elúcie systémom A (100:8:1), čím sa získajú titulné zlúčeniny (139 mg). Časť titulných zlúčenín (64 mg) sa vyberie do horúceho etylacetátu a čistí pomalým odparením z etylacetátu, čím sa získajú titulné zlúčeniny.

**Analýza pre  $C_{19}H_{22}N_4O_2$**

vypočítané: 67,4 % C, 6,6 % H, 16,6 % N,

nájdené: 67,3 % C, 6,9 % H, 16,5 % N.

**Medziprodukt 30**

**2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(4-metyloxazol-5-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón**

Hydrid sodný (60% disperzia v oleji, 600 mg) sa pridá k miešanej suspenzii 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (1,5 g) v suchom DME (150 ml) a potom sa zmes mieša pri 60 °C 5 hodín pod dusíkom. Pridá sa 5-chlórmetyl-4-metyloxazol (1,2 g) a zmes sa mieša cez noc. Pridá sa ďalší hydrid sodný (60% disperzia v oleji, 600 mg) a zmes sa mieša pri 60 °C počas 4 hodín, potom sa opatrene spracuje s vodou (100 ml). Zmes sa extrahuje dichlórmetánom obsahujúcim metanol (asi 1%) (3 x 100 ml) a spojené extrakty sa odparia. Zvyšok sa čistí FCC za elúcie systémom A (100:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (300 mg) ako tuhá látka, tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,4$ .

#### Medziprodukt 31

*N*-[(1-Metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]-trifluóracetamid

Roztok 2-(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etánamínu (3,48 g) v suchom dichlórmetáne (50 ml), obsahujúcom trietylamín (2,53 g) sa ochladí na ľadovom kúpeli a počas 15 minút sa k nemu prikvapká anhydrid kyseliny trifluóroctovej (5,25 g). Zmes sa potom nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalšie 3 hodiny. Po tejto dobe sa reakčná zmes naleje do vody (100 ml), organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa premyje dichlórmetánom (2 x 50 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa zahustia FCC na oxide kremičitom a čistia FCC za elúcie éterom. Získa sa titulná zlúčenina (4,2 g) ako tuhá látka. Vzorka tejto zlúčeniny sa ďalej čistí pomalým odparením z roztoku v dichlórmetáne, t. t. 124 až 126 °C.

#### Medziprodukt 32

*N,N*,5-trimetyl-4-[[[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)-*N*-trifluóracetylamino]etyl]-imidazol-1-sulfónamid

Roztok *N*-[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]trifluóracetamid (2,7 g) v suchom DMF (100 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 480 mg) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti 30 minút. Potom sa pridá 4-(chlórmetyl)-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid (2,37 g) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc.

Po tejto dobe sa reakčná zmes naleje do vody (500 ml) a výsledná suspenzia sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (5 x 250 ml) a po vysušení sa adsorbujú na FCC oxid kremičitý. Čistením FCC za elúcie systémom A (150:8:1) sa získa titulná zlúčenina (1,9 g), t. t. 156 až 158 °C.

#### Medziprodukt 33

4-[[[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Zmes *N,N*,5-trimetyl-4-[[[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)-*N*-trifluóracetyl]amino]etyl]-imidazol-1-sulfónamidu (260 mg), metanolu (10 ml) a nasýteného roztoku uhličitanu draselného (5 ml) sa zahrieva na 60 °C 1,5 hodiny. Po ochladení sa zmes naleje do vody (50 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa zahustia na FCC oxide kremičitom a čistia FCC za elúcie systémom A (150:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (143 mg) ako olej, tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,51$ .

#### Medziprodukt 34

4-[[[(3-jód-1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]trifluóracetyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

Roztok 4-[[[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (471 mg) v metanole (25 ml), obsahujúcom uhličitan draselný (138 mg) sa spracuje s roztokom jódu a jodidu draselného (138 mg) (254 mg a 166 mg) vo vode (30 ml) počas 30 minút. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes mieša ďalšie 2 hodiny. Potom sa odstráni ďalší metanol vo vákuu a výsledná suspenzia sa extrahuje etylacetátom (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty sa zahustia na FCC oxide kremičitom a čistia sa FCC za elúcie systémom A (150:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (367 mg), t. t. 141 až 143 °C.

#### Medziprodukt 35

4-[[[(3-jód-1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid

4-[[[(3-jód-1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]trifluóracetylaminometyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamid (199 mg) sa zbaví chrániacich skupín metódou opísanou v medziprodukte 33, čím sa získa titulná zlúčenina (59 mg) ako olej, tlc (systém A, 150:8:1),  $R_f = 0,51$ .

#### Príklad 1

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

Zmes 2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (0,6 g) a asi 78% disperzia hydridu sodného v minerálnom oleji (0,109 g) v suchom DMF (15 ml) sa mieša pod dusíkom pri 50 °C pokiaľ je pozorovaný vývoj vodíka (asi 1,5 hodiny). Zmes sa ochladí na 40 °C a pridá sa roztok 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazolu (1,12 g) v suchom THF (15 ml). Reakčná zmes sa potom mieša pri 40 °C počas 3 hodín, pri 20 °C počas 16 hodín a pridá sa ďalší podiel 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazolu (1,12 g) v suchom THF (15 ml). Výsledná zmes sa zahrieva na 40 °C 3 hodiny, reakcia sa preruší vodou (20 ml) a kyselinou octovou (20 ml) a zahrieva sa na 100 °C 2 hodiny. Zmes sa potom zahustí vo vákuu na asi 60 ml, zriedi sa 1M kyselinou chlorovodíkovou (40 ml) a premyje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Organická fáza sa odloží a kyslá vodná fáza sa zalkalizuje (pH 9) uhličitanom draselným a extrahuje zmesou etylacetát:etanol (20:1, 3 x 100 ml). Extrakty sa spoja, zahustia a odparením sa získa hnedá guma (asi 1 g). Táto guma sa adsorbuje na oxide kremičitom a čistí FCC za elúcie systémom A (11:8:1), čím sa získa svetlohnedá tuhá látka (0,8 g), t. t. 238 až 240 °C (rozklad). Táto tuhá látka sa rozpustí v horúcom etanole a metanole (1:1) a spracuje sa s etanolickým roztokom kyseliny maleínovej (318 g). Výsledný roztok sa zahustí na asi 20 ml a zriedi sa suchým dietyléterom (asi 8 ml) na vyzrážanie titulnej zlúčeniny (0,75 g) ako špinavobielej tuhej látky, t. t. 160 až 162 °C.

Analýza pre  $C_{17}H_{18}N_4 \cdot C_4H_4O_4$

vypočítané: 61,5 % C, 5,4 % H, 13,8 % N,

nájdené: 61,6 % C, 5,5 % H, 13,6 % N.

#### Príklad 2

3,4,5,6-Tetrahydro-6-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]azepino[4,3-*b*]indol-1(2*H*)-ón-maleát

3,4,5,6-Tetrahydro-6-metylazepino[4,3-*b*]indol-1(2*H*)-ón (0,64 g) sa spracuje s hydridom sodným (asi 75 až 80% disperzia v oleji, 0,108 g) a potom sa mieša so 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazolom ako je opísané v príklade 1. Reakčná zmes sa naleje do vody (300 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (4 x 250 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa polotuhá látka (asi 1,8 g), ktorá sa čistí FCC za elúcie systémom A (200:8:1), čím sa získa guma (0,7 g). Táto guma (0,7 g) sa rozpustí v zmesi kyseliny octovej, THF a vody (1:1:1, asi 70 ml) a zahrieva sa na parnom kúpeli 1 hodinu. Spracuje sa ako je opísané v príklade 1, čím sa získa guma (0,22 g), ktorá sa čistí FCC za elúcie systémom A (200:8:1), čím sa získa tuhá látka (0,11 g). Tvorba maleátu vedie ku gume, ktorá sa suší vo vákuu, získa sa pena, ktorá sa trituruje so zmesou éteru a etanolu (50:1, asi 25 ml) za získania titulnej zlúčeniny (0,145 g) ako tuhá látka, t. t. 132 až 133 °C.

$^1H$  NMR - udáva prítomnosť 0,39 ml etanolu.

Stanovenie vody - nájdené 0,583 % hmotn.  $\equiv$  0,14 mol  $H_2O$ .

Analýza pre  $C_{18}H_{20}N_4 \cdot 0,39EtOH \cdot 0,14H_2O$

vypočítané: 61,4 % C, 6,0 % H, 12,6 % N,

nájdené: 61,4 % C, 5,7 % H, 12,6 % N.

#### Príklad 3

2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-[(fenylnmetoxy)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

Suspenzia 2,3,4,5-Tetrahydro-5-[(fenylmetoxy)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (920 mg) v suchom DME (75 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 180 mg) pod dusíkom a reakčná zmes sa mieša pri 60 °C 6 hodín. Potom sa pridá 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol (1,11 g) a zmes sa mieša pri 60 °C cez noc. Potom sa pridá kyselina octová (10 ml), voda (10 ml) a THF (10 ml) a výsledný roztok sa zahrieva na teplotu refluxu 6 hodín. PO ochladení sa pridá 2N hydroxid sodný (100 ml) a výsledná suspenzia sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa adsorbujú na FCC oxide kremičitom a FCC za elúcie systémom A (150:8:1) sa získa titulná zlúčenina (1,08 g) ako pena. Malé množstvo tejto zlúčeniny (200 mg) sa rozpustí v metanole (30 ml) a výsledný roztok sa spracuje s kyselinou maleínovou (58 mg). Roztok sa 10 minút zahrieva, ochladí sa a prídavkom suchého éteru sa vyzráža titulná zlúčenina (170 mg), t. t. 165 až 168 °C.

Stanovenie vody- nájdené 0,22 % hmotn.  $\equiv$  0,06 ml H<sub>2</sub>O.

Analýza pre C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.0,06H<sub>2</sub>O

vypočítané: 65,0 % C, 5,5 % H, 10,8 % N,

nájdené: 64,5 % C, 5,6 % H, 10,8 % N.

Príklady 4 až 7 boli pripravené podobným spôsobom ako v príklade 3.

#### Príklad 4

5-Etyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

5-Etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (500 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 138mg) a potom sa mieša so 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazolom (927,5 mg), čím sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny (320 mg) ako tuhá látka. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (380 mg), t. t. 175,5 až 177 °C.

Analýza pre 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>

vypočítané: 62,2 % C, 5,7 % H, 13,2 % N,

nájdené: 62,1 % C, 5,7 % H, 13,0 % N.

#### Príklad 5

2,3,4,5-Tetrahydro-5-(1-metyletyl)-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido-  
[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

2,3,4,5-Tetrahydro-5-(1-metyletyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (228 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 60 mg) a potom sa mieša so 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazolom (371 mg), čím sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny (180 mg) ako tuhá látka. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (172 mg), t. t. 203 až 205 °C.

Analýza pre C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

vypočítané: 63,0 % C, 6,0 % H, 12,8 % N,

nájdené: 62,6 % C, 6,0 % H, 12,6 % N.

#### Príklad 6

2,3,4,5-Tetrahydro-5-(fenylmetyl)-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido-  
[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát monohydrát

2,3,4,5-Tetrahydro-5-(fenylmetyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (960 mg) sa spracuje s hydridom sodným (73% disperzia v oleji, 132 mg) a potom sa mieša so 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazolom (1,3 g). Získa sa voľná báza titulnej zlúčeniny (571 mg) ako tuhá látka pomocou FCC za elúcie systémom A (175:8:1). Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (420 mg), t. t. 198 až 200 °C, tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,3.

#### Príklad 7

5-(cyklopentylmetyl)-2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-  
pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

5-(cyklopentylmetyl)-2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (200 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 60 mg) a potom sa mieša so 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazolom (280 mg). Získa sa voľná báza titulnej zlúčeniny ako tuhá látka (96 mg) FCC za elúcie systémom A (200:8:1). Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (60 mg), t. t. 81 až 83 °C, tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,20$ .

#### Príklad 8

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

Hydrid sodný (60% disperzia v oleji, 25 mg) sa pridá k miešanej suspenzii 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (124 mg) v suchom DME (5 ml) pod dusíkom. Zmes sa zahrieva na 50 °C počas 7 hodín a potom sa spracuje s roztokom 4-(chlórmetyl)-*N,N*-dimetyl-5-propyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (165 mg) v suchom DME (3 ml) a v miešaní sa pokračuje 20 hodín pri 50 °C. Pridá sa 2*N* kyselina chlorovodíková (5 ml) a roztok sa zahrieva na teplotu refluxu 6 hodín. Roztok sa naleje do 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 25 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa tuhá látka (200 mg), ktorá sa čistí FCC elúciou systémom A (200:10:1), za poskytnutia voľnej bázy titulnej zlúčeniny (58 mg) ako tuhej látky. Táto sa rozpustí v teplom absolútnom etanole (5 ml) a spracuje sa s roztokom kyseliny maleínovej (21 mg) v etanole (0,5 ml). Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi etanol:éter, čím sa získa titulná zlúčenina (58 mg), t. t. 137 až 138 °C.

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

vypočítané: 63,0 % C, 6,0 % H, 12,8 % N,

nájdené: 62,7 % C, 5,9 % H, 12,4 % N.

#### Príklad 9

**2,3,4,5-Tetrahydro-*N,N*-dimetyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1-oxo-5*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-5-karboxamid-maleát**

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ónu (261 mg) v suchom DMF (25 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 30 mg) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod dusíkom počas 15 minút. Potom sa pridá *N,N*-dimetylkarbamoylchlorid (1M roztok v DMF, 1 ml) a roztok sa mieša pri teplote miestnosti ďalších 15 minút. Opatrne sa pridá voda (1 ml) a reakčná zmes sa potom naleje do vody (100 ml). Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml) a spojené organické extrakty sa premyjú vodou (2 x 100 ml) a zahustením sa získa olej. Tento olej sa rozpustí v zmesi vody (10 ml), ľadovej kyseliny octovej (10 ml) a THF (10 ml) a roztok sa zahrieva na teplotu refluxu 1,5 h. Po ochladení sa roztok zalkalizuje prídavkom 2N hydroxidu sodného (100 ml) a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 75 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa adsorbujú na FCC oxide kremičitom a voľná báza titulnej zlúčeniny (110 mg) sa získa FCC elúciou systémom A (100:8:1) ako tuhá látka. Táto sa rozpustí v suchom metanole (10 ml) a zahrieva sa s kyselinou maleínovou (36 mg) na parnom kúpeli 5 minút. Ochladí sa a pridá sa suchý éter (3 ml) na vyzrážanie titulnej zlúčeniny (105 mg), t. t. 161 až 163 °C.

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

Analýza pre C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,49H<sub>2</sub>O

vypočítané: 68,0 % C, 5,5 % H, 14,7 % N,

nájdené: 57,8 % C, 5,4 % H, 14,3 % N.

Príklady 10, 11 a 12 boli pripravené podobným spôsobom ako je uvedený v príklade 9, pokiaľ nie je uvedené inak.

Príklad 10

**2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(metylsulfonyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát**

2,3,4,5-Tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (261 mg) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 30 mg) a potom sa mieša s metánsulfonylchloridom (1M roztok v suchom DMF, 1 ml) počas 45 minút. Odstránenie chrániacej skupiny, spracovanie a čistenie poskytne voľnú bázu titulnej zlúčeniny (60 mg) ako tuhú látku. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (57 mg), t. t. 152 až 155 °C.

Analýza pre  $C_{17}H_{18}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

vypočítané: 53,2 % C, 4,7 % H, 11,8 % N,

nájdené: 53,2 % C, 4,7 % H, 11,7 % N.

**Príklad 11**

**2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propinyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát**

Suspenzia 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (522 mg) a uhličitanu draselného (276 mg) v suchom acetóne (75 ml) sa spracuje s propargylbromidom (1M roztok v acetóne, 2 ml) a zmes sa zahrieva na teplotu refluxu cez noc. Po ochladení sa prebytok acetónu odstráni vo vákuu, čím sa získa olej, ktorý sa rozdelí medzi vodu (100 ml) a etylacetát (100 ml). Vodná fáza sa premyje etylacetátom (50 ml) a spojené organické extrakty sa zahustia vo vákuu, odstránenie chrániacej skupiny, spracovanie a čistenie poskytne voľnú bázu titulnej zlúčeniny (100 mg) ako tuhej látky. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (89 mg), t. t. 202 až 205 °C, tlc (systém A, 100:8:1),  $R_f = 0,29$ .

**Príklad 12**

2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propenyl)-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

2,3,4,5-Tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (1,0 g) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 114 mg) a potom sa mieša s alylbromidom (460 mg) počas 1 hodiny. Odstránenie chrániacej skupiny, spracovanie a čistenie poskytne voľnú bázu titulnej zlúčeniny (380 mg) ako tuhej látky. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (160 mg), tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,3.

Analýza pre 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>

vypočítané: 63,3 % C, 5,5 % H, 12,8 % N

nájdené: 63,2 % C, 5,5 % H, 12,5 % N.

Príklad 13

5-Cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido-[4,3-*b*]indol-1-ón-maleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (523 mg) v suchom DMF (300 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 46 mg) a mieša sa 15 minút pri 21 °C pod dusíkom. Potom sa prikvapká cyklopentylbromid (298 mg) a zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa zahreje pod refluxom 4 hodiny. Roztok sa ponechá pri 21 °C 2 dni a potom sa spracuje so zmesou kyseliny octovej (7 ml), vody (7 ml) a THF (8 ml). Výsledný roztok sa zahrieva na teplotu refluxu 4 hodiny, potom sa alkalizuje 2N hydroxidom sodným a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 50 ml), zahustí sa vo vákuu a čistí FCC za elúcie systémom A (100:8:1), čím sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny (42 mg) ako tuhá látka. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (38 mg), t. t. 180 °C (rozklad), tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,3.

Príklad 14

**2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-propyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón-maleát**

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propenyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (248 mg) v zmesi etanolu (20 ml) a 2N kyseliny chlorovodíkovej (0,5 ml) sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a atmosferickom tlaku nad vopred zredukovaným 10% oxidom paládia na uhlí ako katalyzátotom (50% vodná pasta, 50 mg). Zmes sa prefiltruje a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa zalkalizuje 2N hydroxidom sodným (10 ml) a extrahuje dichlórmetánom (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (30 ml) a odparením sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny (258 mg) ako tuhej látky. Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (345 mg), tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,4.

Analýza pre C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.0,28H<sub>2</sub>O

vypočítané: 62,2 % C, 6,0 % H, 12,6 % N,

nájdené: 62,1 % C, 5,9 % H, 12,5 % N.

**Príklad 15**

**2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón-maleát**

Suspenzia 2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(fenyl-(metoxymetyl))-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (400 mg) v etanole (20 ml) a ľadovej kyseliny octovej (5 ml) sa hydrogenuje cez noc pri teplote miestnosti a atmosferickom tlaku nad vopred zredukovaným katalyzátorom 10% oxide paladnatom na uhlí (50% vodná pasta, 100 mg). Reakčná zmes sa prefiltruje a zvyšok sa premyje etanolom (100 ml). Filtrát sa zahustí vo vákuu, získa sa olej, ku ktorému sa pridá 2N hydroxid sodný (50 ml). Výsledná suspenzia sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 50 ml) a spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa tuhá látka. Táto sa čistí FCC elúciou systémom A (75:8:1), čím sa získa voľná báza titulnej zlúčeniny ako tuhá látka (240 mg), ktorá sa potom rozpustí

v suchom metanole (50 ml). Tvorbou maleátu sa získa titulná zlúčenina (261 mg), tlc (systém A, 75:8:1), R<sub>f</sub> = 0,2.

Analýza pre C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

vypočítané: 60,6 % C, 5,1 % H, 14,1 % N,

nájdené: 60,3 % C, 5,2 % H, 13,8 % N.

#### Príklad 16

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(1,5-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón-maleát

Hydrid sodný (73% disperzia v oleji, 40 mg) sa pridá k miešanej suspenzii 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (300 mg) v suchom DMF (3 ml) pod dusíkom. Po 30 minútach sa suspenzia ochladí na 0 °C a prikvapká sa jódmétán (0,076 ml). Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, mieša sa 1,5 hodiny, potom sa naleje do vody (30 ml) a extrahuje sa dichlórmétánom (3 x 15 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa olej (asi 545 mg), ktorý sa čistí FCC elúciou systémom A (200:8:1), čím sa získa tuhá látka (95 mg). Podiel tohto materiálu (90 mg) sa rozpustí v absolútnom etanole (3 ml) a spracuje sa s roztokom kyseliny maleínovej (35 mg) v absolútnom etanole (1 ml). Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa spracuje suchým éterom (3 x 5 ml), čím sa získa titulná zlúčenina (122 mg), t. t. 178 až 180 °C.

Analýza pre 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>

vypočítané : 62,3 % C, 5,7 % H, 13,2 % N,

nájdené: 62,1 % C, 5,7 % H, 13,1 % N.

#### Príklad 17

2,3,4,5-Tetrahydro-2-[(1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón-dimaleát

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[[1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (0,22 g) v zmesi kyseliny octovej, THF a vody (1:1:1) (10 ml) sa zahrieva na pernom kúpeli 30 minút. Takto získaná suspenzia sa zriedi 1M kyselinou chlorovodíkovou (20 ml) a premyje sa etylacetátom (3 x 20 ml). Kyslá vodná fáza sa zalkalizuje tuhým uhličitanom sodným a extrahuje sa zmesou dichlórmétán:metanol (9:1, 3 x 20 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia, čím sa získa pena, ktorá sa rozpustí v metanole (5 ml) a spracuje sa s roztokom kyseliny maleínovej (0,15 g) v metanole (5 ml). Číry roztok sa odparí, čím sa získa guma, ktorá trituráciou s éterom poskytne titulnú zlúčeninu (0,17 g) ako tuhú látku, t. t. 117 až 118 °C.

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

vypočítané: 56,2 % C, 4,7 % H, 10,9 % N,

nájdené: 56,1 % C, 4,3 % H, 10,5 % N.

#### Príklad 18

Hydrochlorid 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón (1,00 g) sa suspenduje v etanole (40 ml) a pridá sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1,00 ml). Zmes sa zahrieva na 40 °C a pridá sa aktívne uhlie (0,25 g). Výsledná suspenzia sa mieša a zahrieva 5 minút a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí vo vákuu na asi 20 ml a potom sa nechá vychladnúť na 20 °C. Éter (40 ml) sa pridá počas 5 minútového miešania a zmes sa uchová pri 4 °C cez noc. Výsledná zrazenina sa prefiltruje, premyje sa éterom (2 x 10 ml), suší sa vo vákuu pri teplote miestnosti 2 hodiny a potom pri 70 °C 7 hodín, čím sa získa titulná zlúčenina (0,95 g), t. t. 288 až 291 °C.

Analýza pre  $C_{17}H_{18}N_4O \cdot HCl$

vypočítané: 61,7 % C, 5,8 % H, 16,9 % N, 10,7 % Cl,

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

**Príklad 19**

**2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón-sulfát**

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón (0,81 g) sa suspenduje v absolútnom etanole (6 ml) a potom sa nechá zohriať na 50 °C s koncentrovanou kyselinou sírovou (0,15 ml). Pridá sa ďalší etanol (4 ml) a zmes sa mieša s aktívnym uhlím (0,1 g). Suspenzia sa potom prefiltruje a oddelená tuhá látka sa premyje etanolom (asi 3 ml). Výsledný filtrát sa mieša asi 1 hodinu pri teplote miestnosti, pomaly sa pridá *terc*-butylmetyléter (10 ml) a zmes sa mieša 20 minút. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa zmesou etanol:*terc*-butyl-metyléter (1:1, 6 ml), potom *terc*-butylmetyléterom (6 ml) a suší sa vo vákuu pri teplote 40 °C 4 dni. Získa sa titulná zlúčenina (0,4 g), t. t. 205 až 209 °C.

**Analýza pre C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O.1,1H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**

**vypočítané: 49,9 % C, 5,4 % H, 13,3 % N, 8,4 % S,**

**nájdene: 49,5 % C, 5,6 % H, 13,5 % N, 8,4 % S.**

**Príklad 20**

**2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón**

Suspenzia 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (400 mg) v suchom DME (50 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 100 mg) a zmes sa mieša pri 60 °C pod dusíkom 6 hodín. Pridá sa 4-(chlórmetyl)-5-metyl-1-(trifenylnmetyl)-1*H*-imidazol (474 mg) a reakčná zmes sa mieša pri 60 °C pod dusíkom cez noc. Potom sa pridá 2N kyselina chlorovodíková (10 ml) a voda (10 ml) a zmes sa zahrieva na teplotu refluxu 6 hodín. Po ochladení sa zmes zalkalizuje 2N hydroxidom sodným a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa zahustia na FCC oxide kremičitom a čistia FCC elúciou systémom A (150:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (352 mg) ako tuhá látka, tlc (systém A, 100:8:1), R<sub>f</sub> = 0,28.

$^1\text{H}$  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 - 8,93 (1H, dd).

#### Príklad 21

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Zmes 2,5-dihydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (50 mg) a 10% oxidu paládia na uhlí ako katalyzátora (50% vodná pasta, 25 mg) v absolútnom etanole (10 ml) sa zahrieva na 80 °C v atmosfére vodíka pri 5,6 MPa počas 24 hodín. Suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa odparí, čím sa získa olej (49 mg), ktorý sa čistí cez krátky stĺpec chromatografiou na silikagéli (Merck 7739), elúciou systémom A (150:10:1), čím sa získa titulná zlúčenina (8 mg) ako tuhá látka, tlc (systém A, 150:10:1),  $R_f = 0,36$ .

$^1\text{H}$  NMR dáta získané pre tento materiál sú v zhode s dátami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 22

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[5-metyl-1-(trifenyilmetyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (261 mg) v suchom DMF (25 ml) sa spracuje s hydridom sodným (60% disperzia v oleji, 30 mg) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod dusíkom počas 15 minút. Potom sa pridá jódmetán (0,5M roztok v DMF, 2 ml) a v miešaní sa pokračuje ďalších 15 minút. Reakčná zmes sa potom naleje do vody (100 ml) a výsledná suspenzia sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou (2 x 100 ml), sušia sa zahustením sa získa tuhá látka. Táto sa rozpustí v zmesi vody (10 ml), THF (10 ml) a fadovej kyseliny octovej (10 ml) a zahrieva sa pod refluxom 2 hodiny. Po ochladení sa zvyšný THF odstráni vo vákuu a zvyšný roztok sa zalkalizuje (na pH 14) prídavkom

2N hydroxidu sodného. Výsledná suspenzia sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml) a spojené, sušené organické extrakty sa zahustia na oxide kremičitom (Merck 7385). FCC elúciou systémom A (100:8:1) sa získa titulná zlúčenina (81 mg) ako tuhá látka.

<sup>1</sup>H NMR a tlc dáta získané pre tento materiál sú rovnaké ako tie, ktoré boli získané pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 23

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

5,6-Dihydro-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-4-(2-metyl-2-fenylhydrazino)-2(1*H*)-pyridinón (20,0 mg) sa rozpustí v 98% kyseline sírovej (1 ml) a roztok sa mieša pri 25 °C počas 5 minút. Zmes sa starostlivo naleje do 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (60 ml) a extrahuje sa 10% zmesou metanol:dichlórmetán (2 x 60 ml). Spojené, sušené organické extrakty sa odparia vo vákuu, zostane olej, ktorý sa čistí FCC elúciou systémom A (100:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (13,5 mg) ako tuhá látka.

<sup>1</sup>H NMR a tlc dáta získané pre tento materiál sú rovnaké ako tie, ktoré sú získané pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 24

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok *N,N*,5-trimetyl-4-[[1,2,3,6-tetrahydro-4-[(2-jódfenyl)metylamino]-6-oxo-1-pyridinyl]metyl]-1*H*-imidazol-1-sulfónamid (264 mg) v zmesi dioxánu a acetonitrilu (2:1, 200 ml), obsahujúci trietylamín (2 ml) sa ožiarí v pyrexovej nádobe na ponorenie s tlakovým médiom 125 W ortuťovou lampou pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Reakčná zmes sa potom zahustí na FCC oxide kremičitom a čistí

sa FCC elúciou systémom A (150:8:1). Získa sa titulná zlúčenina (87 mg) ako tuhá látka.

$^1\text{H}$  NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 25

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok *N,N*,5-trimetyl-4-[(2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1-oxo-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-2-yl)metyl]-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (86 mg) v 2N kyseline chlorovodíkovej (10 ml) a absolútnom etanole (2 ml) sa zahrieva na 100 °C až 110 °C 4 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí a pridá sa 2N hydroxid sodný (50 ml). Výsledný roztok sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 50 ml) a spojené, sušené organické extrakty sa zahustia na FCC oxide kremičitom a čistia sa FCC za elúcie systémom A (100:8:1), čím sa získa tuhá látka (36 mg). Táto sa vyberie do horúceho etylacetátu a čistí sa pomalým odparením. Získa sa titulná zlúčenina (12 mg).

$^1\text{H}$  NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 26

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok *N,N*,5-trimetyl-4-[(2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1-oxo-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-2-yl)metyl]-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (401 mg) v zmesi dioxánu (150 ml) a acetonitrilu (150 ml), obsahujúci trietylamín (1 ml) sa ožaruje pri teplote miestnosti vysokotlakovou ortuťovou lampou počas 24 hodín. Reakčná zmes sa potom zahustí vo vákuu na FCC oxide kremičitom a čistí sa FCC elúciou systémom A (100:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (203 mg) ako tuhá látka).

$^1\text{H}$  NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 27

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok fenylmetyl-5-metyl-4-[(2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-1-oxo-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-2-yl)metyl]-1*H*-imidazol-1-karboxylátu (134 mg) v zmesi absolútneho etanolu a 2N kyseliny chlorovodíkovej (2:1, 30 ml) sa zahrieva na parnom kúpeli počas 15 minút. Po ochladení sa roztok zahustí vo vákuu na asi 20 ml a zriedi sa vodou (40 ml). Zmes sa potom premyje etylacetátom (2 x 40 ml) a kyslý vodný roztok sa zalkalizuje roztokom uhličitanu draselného. Roztok sa potom extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml) a spojené, sušené organické extrakty sa zahustia na FCC oxide kremičitom a čistia sa FCC elúciou systémom A (150:8:1). Získa sa tuhá látka. Táto sa rozpustí v horúcom metanole a trituruje sa éterom, čím sa získa titulná zlúčenina (69 mg).

$^1\text{H}$  NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 28

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[1-(metoxymetyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-metyl]-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu a 2,3,4,5-tetrahydro-2-[[1-(metoxy-metyl)-4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl]-metyl]-5-metyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ónu (34 mg) v 49% kyseline bromovodíkovej (2 ml) sa zahrieva na parnom kúpeli asi 3 hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes zalkalizuje prídavkom roztoku uhličitanu draselného a extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Spojené sušené organické extrakty sa zahustia vo vákuu, čím sa získa titulná zlúčenina (6 mg) ako tuhá látka.

<sup>1</sup>H NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 29

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Zmes 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(4-metyl-oxazol-5-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ónu (100 mg) vo formamide (20 ml) sa zahrieva na asi 180 °C počas 24 hodín. Zmes sa potom ochladí, zriedi sa vodou (100 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa zahustia vo vákuu a zvyšok sa čistí FCC za elúcie systémom A (100:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (40 mg) ako tuhá látka.

<sup>1</sup>H NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

#### Príklad 30

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Roztok 4-[[[(1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (140 mg) v suchom dichlórmetáne (15 ml) sa ochladí na 5 °C a zmes sa mieša pod dusíkom, prikvapká sa pritom fosgén (12% hmotn. roztok v toluéne, 1 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny, pridá sa práškový chlorid hlinitý (60 mg) a v miešaní sa pokračuje cez noc. Po tejto dobe sa pridá metanol (1 ml) a reakčná zmes sa adsorbuje na FCC oxid kremičitý a čistí sa FCC elúciou systémom A (150:8:1), čím sa získa chránený derivát titulnej zlúčeniny (42 mg) ako tuhá látka, identická (tlc a t. t.) s medziproduktom 27. Odstránením chrániacej skupiny buď podľa príkladu 25 alebo 26 sa získa titulná zlúčenina.

### Príklad 31

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

Zmes 4-[[[(3-jód-1-metyl-1*H*-indol-2-yl)etyl]amino]metyl]-*N,N*,5-trimetyl-1*H*-imidazol-1-sulfónamidu (70 mg), trifenyfosfínu (52 mg) a octanu paladnatého (22 mg) v tri-*n*-butylamíne (5 ml) a suchom THF (1 ml) sa zahrieva pod atmosférou oxidu uhľoňatého na 120 °C počas 1 hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do 2N kyseliny chlorovodíkovej (50 ml) a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml, odloží sa). Kyslý roztok sa potom alkalizuje 2N uhličitanom draselným a výsledná bázičká suspenzia sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené sušené organické extrakty sa zahustia vo vákuu, čím sa získa olej a zvyškový tri-*n*-butylamín sa odstráni destiláciou, zostane tuhá látka. Táto sa adsorbuje na FCC oxid kremičitý a čistí sa FCC elúciou systémom A (150:8:1), čím sa získa chránený derivát titulnej zlúčeniny (21 mg) ako tuhá látka, identická (podľa tlc a t. t.) s medziproduktom 27. Odstránením chrániacej skupiny buď podľa príkladu 25 alebo 26 sa získa titulná zlúčenina.

### Príklad 32

2,3,4,5-Tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón

5,6-Dihydro-1-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-4-(2-metyl-2-fenylhydrazín)-2(1*H*)-pyridinón (60 mg) sa rozpustí v ľadovej kyseline octovej (4 ml). Pridá sa bezvodý chlorid zinočnatý (600 mg) a zmes sa zahrieva na 85 °C počas 1,5 hodiny. Ochladená zmes sa naleje do 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a extrahuje sa zmesou etylacetát:metanol (10:2, 2 x 100 ml). Spojené sušené organické extrakty sa odparia vo vákuu, zostane tuhá látka, ktorá sa čistí FCC elúciou systémom A (100:8:1). Táto sa čistí FCC elúciou systémom A (100:8:1), čím sa získa titulná zlúčenina (26 mg).

$^1\text{H}$  NMR a tlc dáta získané pre tento produkt sú zhodné s hodnotami získanými pre produkt z príkladu 20.

Nasledujúce príklady ilustrujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu, obsahujúce ako účinnú zložku 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón. Podobným spôsobom môžu byť formulované fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty tejto zlúčeniny a iné zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty.

#### Tablety na orálne podanie

Tablety môžu byť pripravené bežnými spôsobmi ako je priame lisovanie alebo mokrá granulácia.

Tablety môžu byť potiahnuté filmom za použitia vhodných filmotvorných materiálov ako je hydroxypropylmetylcelulóza za použitia štandardných techník. Alternatívne môžu byť tablety potiahnuté cukrom.

#### Priame lisovanie

Tableta	mg/tabletu
účinná zložka	0,50
hydrogenfosforečnan vápenatý BP*	87,25
sodná soľ zosietenej karmelózy NF	1,80
stearan horečnatý BP	0,45
lisovaná hmotnosť	90,00

\*čistota vhodná na priame lisovanie

Účinná zložka sa nechá prejsť sitom 60 mesh, zmieša sa s hydrogenuhlíčanom vápenatým, sodnou soľou zosietenej karmelózy a stearanom horečnatým. Výsledná zmes sa zlisuje do tabliet za použitia tabletovacieho stroja Manesty F3, opatreného 5,5 mm plochou raznicou so skosenými hranami.

<b>Sub-linguálne tablety</b>	<b>mg/tabletu</b>
účinná zložka	0,5
lisovaný cukor NF	64,5
stearan horečnatý BP	<u>0,5</u>
lisovaná hmotnosť	65,0

Účinná zložka sa preoseje vhodným sitom, zmieša sa prísadami a zlisuje sa za použitia vhodnej raznice. Tablety inej sily môžu byť pripravené zmenou buď pomeru účinnej zložky k prísadám alebo lisovanej hmotnosti s použitím príslušných razníc.

#### Mokrú granuláciu

<b>Bežná tableta</b>	<b>mg/tabletu</b>
účinná zložka	0,5
laktóza BP	153,5
škrob BP	30,0
predželatinizovaný kukuričný škrob BP	15,0
stearan horečnatý BP	<u>1,5</u>
lisovaná hmotnosť	200,0

Účinná zložka sa preoseje vhodným sitom a zmieša sa s laktózou, škrobom a predželatinizovaným kukuričným škrobom. Pridajú sa vhodné objemy purifikovanej vody a prášok sa granuluje. Po sušení sa granuly preosejú a zmiešajú so stearanom horečnatým. Granuly sa potom zlisujú do tabliet za použitia razníc s priemerom 7 mm.

Tablety inej sily môžu byť pripravené zmenou pomeru účinnej látky k laktóze alebo lisovanej hmotnosti a použitím vhodných razníc.

<b>Sub-linguálne tablety</b>	<b>mg/tabletu</b>
účinná zložka	0,5
manitol BP	58,5

hydroxypropylmetylcelulóza	5,0
stearan horečnatý BP	<u>1,0</u>
lisovaná hmotnosť	65,0

Účinná látka sa preoseje vhodným sitom a zmieša sa s manitolom a hydroxypropylmetylcelulózu. Pridá sa vhodný objem purifikovanej vody a prášky sa granulujú. Po sušení sa granuly preosejú a zmiešajú, tablety sa pripravíva použitím vhodných razníc.

Tablety inej sily môžu byť pripravené zmenou pomeru účinnej zložky k manitolu alebo lisovacej hmotnosti a vhodných razníc.

<u>Kapsuly</u>	<u>mg/kapsulu</u>
účinná zložka	0,5
*škrob 1500	98,5
stearan horečnatý BP	<u>1,0</u>
plniaca hmotnosť	100,0

\*forma priamo lisovateľného škrobu

Účinná látka sa preoseje a zmieša sa s prísadami. Zmes sa plní do tvrdých želatínových kapsúl č. 2 za použitia vhodného zariadenia. Iné dávky môžu byť pripravené zmenou plniace hmotnosti a ak je to nevyhnutné zmenou veľkosti kapsuly.

#### Sirup

Môže ním byť sirup so sacharózou alebo bez nej.

<u>A. Sirup so sacharózou</u>	<u>mg/5ml dávku</u>
účinná zložka	0,5
sacharóza BP	2750,0
glycerín BP	500,0
pufor	

príchut'	
farbivo	
ochranné látky	podľa potreby
purifikovaná voda BP do	5,0 ml

Účinná zložka, pufor, príchut', farbivo a ochranné látky sa rozpustia v časti vody a pridá sa glycerín. Zvyšok vody sa zahreje na rozpustenie sacharózy a potom sa ochladí. Uvedené dva roztoky sa spoja, upravia na objem a premiešajú sa. Sirup sa vyčerí filtráciou.

<u>B. Sirup bez sacharózy</u>	<u>mg/5ml dávku</u>
účinná zložka	0,5
hydroxypropylmetylcelulóza USP (viskozita typ 4000)	22,5
pufor	
príchut'	
farbivo	
ochranné látky	podľa potreby
sladidlo	
purifikovaná voda BP do	5,0 ml

Hydroxypropylmetylcelulóza sa disperguje v horúcej vode, ochladí sa a potom sa zmieša s vodným roztokom obsahujúcim účinnú zložku a iné zložky prípravku. Výsledný roztok sa upraví na požadovaný objem a premieša sa. Sirup sa vyčerí filtráciou.

Injekcie na intravenózne podanie

	<u>mg/ml</u>	
účinná zložka	0,05	0,5
chlorid sodný BP	podľa potreby	podľa potreby
voda pre injekcie BP do	1,0 ml	1,0 ml

Na upravenie tonicity sa pridá chlorid sodný a pH sa upraví za použitia kyseliny alebo alkálie tak, aby sa dosiahla optimálna stabilita a/alebo sa dosiahlo uľahčenie rozpustnosti účinnej zložky. Alternatívne môže byť použitá vhodná pufrovaná soľ.

Roztok sa pripraví, vyčerí a naplní do ampúl vhodnej veľkosti uzavretých zatavením. Injekcia sa sterilizuje zahriatím v autokláve za použitia prijateľného cyklu. Alternatívne môže byť roztok sterilizovaný filtráciou a naplnený do sterilných ampúl za aseptických podmienok. Roztok môže byť balený pod inertnou atmosférou dusíka alebo iného vhodného plynu.

#### Odmerná dávka tlakového aerosolu

Suspenzia aerosolu	mg/odmernú dávku	na nádobku
mikronizovaná účinná zložka	0,050	12,0 mg
kyselina olejová BP	0,020	4,80 mg
trichlórfluórmétán BP	23,64	5,67 g
dichlórdifluórmétán BP	61,25	14,70 g

Účinná zložka sa mikronizuje vo fluidnom mlyne na častice jemnej veľkosti. pri teplote 10 až 15 °C sa zmieša kyselina olejová s trichlórfluórmétánom a do tohto roztoku sa primieša mikronizované liečivo mixérom s vysokým strihom. Suspenzia sa odmeria do hliníkovej aerosolovej nádoby a opatrí sa vhodným odmerným ventilom, uvoľňujúcim 85 mg suspenzie a týmto ventilom sa natlakuje do nádobiek dichlórdifluórmétán.

#### Aerosolový roztok

	mg/odmerná dávka	na nádobku
účinná zložka	0,05	12,0 mg
etanol BP	7,500	1,8 g
trichlórfluórmétán BP	18,875	4,53 g

dichlórdifluórmétán BP	48,525	11,65 g
------------------------	--------	---------

Môžu byť použité aj kyselina olejová BP, aj vhodná povrchovo aktívna látka, napríklad Span 85 (sorbitantrioleát).

Účinná zložka sa rozpustí v etanole spolu s kyselinou olejovou alebo s povrchovo aktívnou látkou, ak sú použité. Alkoholický roztok sa odmeria do vhodných aerosolových kontajnerov, potom sa pridá trichlórfuórmétán. Na kontajnery sa umiestnia vhodné odmerné ventily a nimi sa naplní do kontajnerov dichlórdifluórmétán.

#### Inhalačné patróny

	<u>mg/patrónu</u>
účinná zložka (mikronizovaná)	0,05
laktóza BP do	25,00

Účinná zložka sa mikronizuje vo fluidnom mlyne na častice jemnej veľkosti pred zmiešaním s laktózou na tabletovanie v mixéri s vysokou energiou. Prášková zmes sa naplní do tvrdých želatínových kapsúl č. 3 vhodným zariadením na plnenie kapsúl. Obsah patrón sa podáva za použitia práškoveho inhalátora.

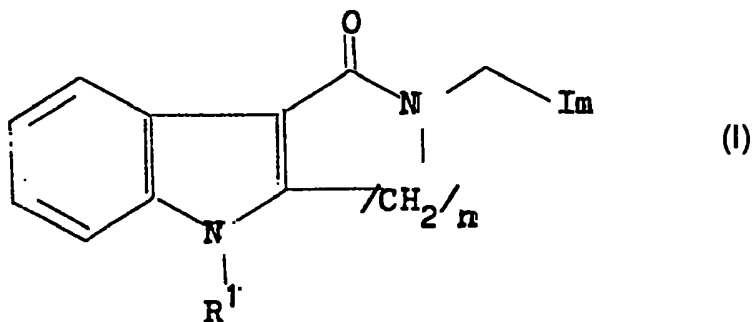
#### Čapíky

účinná zložka	0,5 mg
*Witepsol H15 do	1,0 g
*Witepsol H15 je Adeps Solidus Ph. Eur. vhodnej čistoty	
Withepsol je ochranná známka	

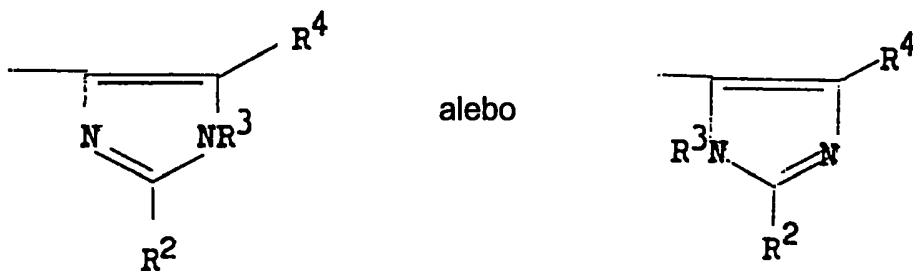
Pripraví sa suspenzia účinnej zložky v roztavenom Withepsole a naplní sa za použitia vhodného zariadenia do čapíkových foriem veľkosti 1 g.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Tricyklické laktámové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde Im znamená imidazolylovú skupinu všeobecného vzorca



kde

$R^1$  znamená atóm vodíka alebo skupinu vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-6}$ alkenyl,  $C_{3-10}$ alkynyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl,  $C_{3-7}$ cykloalkyl $C_{1-4}$ alkyl, fenyľ alebo fenyľ- $C_{1-3}$ alkyl, fenyľmetoxymetyl, fenoxyetyl, fenoxyetyl,  $-CO_2R^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-CONR^5R^6$  alebo  $-SO_2R^5$ , kde  $R^5$  a  $R^6$ , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú každý atóm vodíka,  $C_{1-6}$ alkyl alebo  $C_{3-7}$ cykloalkyl alebo fenyľ alebo fenyľ $C_{1-4}$ alkyl, kde fenylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými  $C_{1-4}$ alkylovými,  $C_{1-4}$ alkoxylovými alebo hydroxylovými skupinami alebo atómami halogénu, s tou podmienkou, že  $R^5$  neznamená atóm vodíka, ak  $R^1$  znamená skupinu  $-CO_2R^5$  alebo  $-SO_2R^5$ ,

jedna zo skupín  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  je atóm vodíka alebo  $C_{1-6}$ alkylová,  $C_{3-7}$ cykloalkylová,  $C_{3-6}$ alkenyllová, fenylová alebo fenyľ $C_{1-3}$ alkylová skupina a každá z ďalších dvoch skupín, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamená atóm vodíka alebo  $C_{1-6}$ alkylovú skupinu,

$n$  znamená 2 alebo 3,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

2. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých  $R^1$  znamená  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-4}$ alkynyl,  $C_{5-6}$ cykloalkyl,  $C_{5-6}$ cykloalkylmetyl, fenylyl $C_{1-2}$ alkyl, fenyloxyalkyl alebo *N,N*-di $C_{1-3}$ alkylkarboxamid skupinu.

3. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 2, v ktorom  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  znamená každý nezávisle na druhom atóm vodíka alebo  $C_{1-3}$ alkylovú skupinu.

4. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka alebo  $C_{1-4}$ alkylovú,  $C_{3-4}$ alkenylovú,  $C_{3-4}$ alkinylovú,  $C_{5-6}$ cykloalkylovú,  $C_{5-6}$ cykloalkylmetylovú, fenylyl $C_{1-2}$ alkylovú, fenyloxyalkylovú, *N,N*-di- $C_{1-3}$ alkylkarboxamidovú alebo  $C_{1-3}$ alkylsulfonylovú skupinu,  $R^2$  znamená atóm vodíka a  $R^3$  a  $R^4$  každý znamená atóm vodíka alebo  $C_{1-3}$ alkylovú skupinu.

5. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých  $R^1$  znamená metylovú, *n*-propylovú, prop-2-ynylovú, cyklopentylovú, cyklopentylmetylovú, benzylovú alebo *N,N*-dimetylkarboxamidovú skupinu,  $R^2$  a  $R^3$  každý znamená atóm vodíka a  $R^4$  znamená metylovú skupinu.

6. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 4 alebo 5, v ktorých  $n$  znamená 2.

7. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1, ktorými sú 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

8. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa nároku 1, ktorými sú 2,3,4,5-tetrahydro-5-(fenylmetyl)-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón, 5-cyklopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-propyl-1*H*-pyrido[4,3-*b*]-indol-1-ón,

5-(cyklopentylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

3,4,5,6-tetrahydro-6-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]azepino[4,3-*b*]indol-1(2*H*)-ón,

2,3,4,5-tetrahydro-*N,N*-dimetyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1-oxo-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-5-karboxamid,

2,3,4,5-tetrahydro-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propinyl)-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

9. Tricyklické laktámové zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde zlúčenina všeobecného vzorca I je vo forme hydrochloridovej, hydrobromidovej, sulfátovej, alkylsulfonátovej, arylsulfonátovej, fosfátovej, acetátovej, citrátovej, jantárovej, vínnej, fumarátovej alebo maleátovej soli.

10. Tricyklická laktámová zlúčenina podľa nároku 7, ktorá je vo forme hydrochloridovej soli.

11. Tricyklická laktámová zlúčenina podľa nároku 7, ktorá je vo forme maleátovej soli.

12. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ alebo solvát, spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo prísadou.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme upravenej na orálne alebo parenterálne podanie.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12 alebo 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že účinnou zložkou je 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón alebo jeho fyziologicky prijateľná soľ alebo solvát.

15. Použitie tricyklických laktámových zlúčenín všeobecného vzorca I podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 11 alebo ich fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiva na liečenie stavov spôsobených 5-HT<sub>3</sub> receptormi.

16. Použitie podľa nároku 15, kde zlúčeninou všeobecného vzorca I je 2,3,4,5-tetrahydro-5-metyl-2-[(5-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ón alebo jeho fyziologicky prijateľná soľ alebo solvát.

17. Použitie podľa nároku 15 alebo 16, kde stavom spôsobeným 5-HT<sub>3</sub> receptormi je úzkosť.

18. Použitie podľa nároku 15 alebo 16, kde stavom spôsobeným 5-HT<sub>3</sub> receptormi je schizofrénia.