



Patentdirektoratet
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 0357/85 (51) Int.Cl.5 C 07 D 403/06
 (22) Indleveringsdag: 25 jan 1985
 (41) Alm. tilgængelig: 26 jul 1985
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 21 nov 1994
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 25 jan 1984 GB 8401888 15 okt 1984 GB 8425959

(73) Patenthaver: *GLAXO GROUP LIMITED; Clarges House, 6/12 Clarges Street; London, WLY 8DH, GB
 (72) Opfinder: Ian Harold *Coates; GB, James Angus *Bell; GB, David Cedric *Humber; GB, Georges Blanch *Ewan; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) 3-Imidazolymethyltetrahydrocarbazoloner, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne

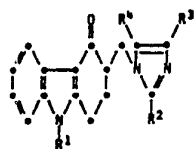
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3634420, 3740404
 Andre publikationer: Journal of Medicinal Chemistry, vol. 15, no. 8, side 875-876, 1972.

(57) Sammendrag:

357-85

Heterocycliske forbindelser med den almene formel I



hvor R¹ er hydrogen, C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₆-alkenyl, phenyl eller phenyl-C₁₋₃-alkyl, og én af grupperne R², R³ og R⁴ er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₂₋₆-alkenyl eller phenyl-C₁₋₃-alkyl, og hver af de to andre grupper, der kan være ens eller forskellige, er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl; og fysiologisk acceptable salte og solvater, fx hydrater, deraf.

Forbindelserne er potente selektive antagonistter ved "neuronale" 5-hydroxytryptaminreceptorer og er nyttige ved behandling af migræne og psykotiske forstyrrelser såsom skizofreni.

Den foreliggende opfindelse angår heterocycliske forbindelser, fremgangsmåder til deres fremstilling samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne. Opfindelsen angår især forbindelser, der virker på visse 5-hydroxytryptamin-
5 (5HT)-receptorer.

5HT, der endogent forekommer i stor mængde i perifere nerver og i blodplader, vides at forårsage smerte hos mennesket gennem en specifik virkning på 5HT-receptorer, der er anbragt på terminaler af primære tilførende nerver. Det er blevet
10 påvist, at forbindelser, der antagoniserer de neuronale virkninger af 5HT, besidder analgetisk virkning, fx til lindring af migrænesmerte. 5HT forårsager også depolarisering af et isoleret rottevagusnervepræparat gennem den samme 5HT-receptormekanisme, og inhibering af denne virkning korrelerer
15 med en analgetisk virkning in vivo.

5HT forekommer også almindeligt i neuronale baner i centralnervesystemet, og forstyrrelse af disse 5HT-holdige baner vides at ændre adfærdssyndromer såsom humør, psykomotorisk aktivitet, appetit og hukommelse. Eftersom "neuronale" 5HT-
20 receptorer af samme type som dem, der er til stede på de primære tilførende terminaler, også er til stede i centralnervesystemet, menes det, at forbindelser, der antagoniserer de neuronale virkninger af 5HT vil være nyttige ved behandling af sådanne tilstande som skizofreni, angst, fedme og
25 mani.

Eksisterende behandlinger for sådanne tilstande har en række ulemper. Således omfatter fx kendte behandlinger mod migræne indgivelse af en vasokonstriktor såsom ergotamin, som er ikke-selektiv og sammentrækker blodkar i hele kroppen. Ergo-
30 tamin har derfor uønskede og potentielt farlige bivirkninger. Migræne kan også behandles ved at give et analgetikum såsom aspirin eller paracetamol, sædvanligvis i kombination med et antiemetisk middel såsom metaclopramid, men disse behandlinger har kun begrænset værdi.

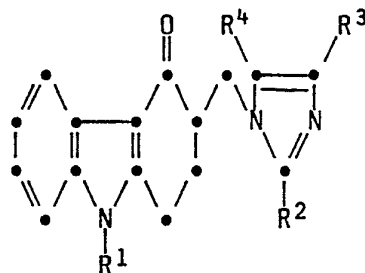
På samme måde udviser eksisterende behandlinger mod psykotiske forstyrrelser såsom skizofreni en række alvorlige bivirkninger såsom ekstrapyrimidale bivirkninger.

Der er således behov for et sikkert og effektivt middel til
5 behandling af tilstande, hvor forstyrrelse af 5HT-holdige baner er indblandet såsom migræne eller psykotiske tilstande såsom skizofreni. Det antages, at en forbindelse, der er en potent og selektiv antagonist ved "neuronale" 5HT-receptorer, vil udfylde en sådan rolle.

10 Ansøgerne har nu fundet en klasse 3-imidazolylmethylnetrahydrocarbazoloner, der er potente og selektive antagonister ved "neuronale" 5HT-receptorer.

Ved den foreliggende opfindelse tilvejebringes et tetrahydrocarbazolon med den almene formel I

15



I

15 hvor R^1 er hydrogen, C_{1-10} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-6} -alkenyl, phenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{2-6} -alkenyl eller phenyl- C_{1-6} -alkyl, og
20 hver af de to andre, der kan være ens eller forskellige, er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;
og fysiologisk acceptable salte og solvater, fx hydrater, deraf.

25 Det vil være klart, at når R^1 er C_{3-6} -alkenyl, kan dobbeltbindingen ikke sidde ved siden af nitrogenatomet.

Idet der henvises til den almene formel I, kan alkylgrupperne repræsenteret ved R^1 , R^2 , R^3 og R^4 være ligekædede eller forgrenede alkylgrupper, fx methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, butyl, but-2-yl, 2-methylprop-2-yl, pentyl, pent-3-yl eller
5 hexyl.

En alkenylgruppe kan fx være propenyl.

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

En cycloalkylgruppe kan fx være cyclopentyl, cyclohexyl eller
10 cycloheptyl.

Det vil være klart, at carbonatomet i tetrahydrocarbazolon-ringens 3-stilling er asymmetrisk og kan eksistere i R- eller S-konfiguration. Den foreliggende opfindelse omfatter begge de individuelle isomere former af forbindelserne med den
15 almene formel I og alle blandinger deraf, deriblandt racemiske blandinger.

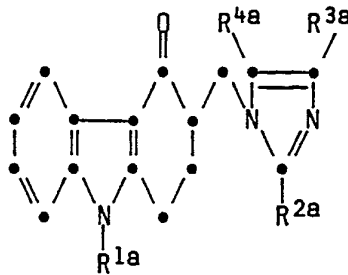
Egnede fysiologisk acceptable salte af indolerne med den almene formel I omfatter syreadditionssalte dannet med organiske eller uorganiske syrer, fx hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, phosphater, citrater, fumarater og maleater.
20 Solvaterne kan fx være hydrater.

En foretrukken klasse af forbindelser med den almene formel I er sådanne, hvor R^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl eller C_{3-6} -alkenyl.

25 En anden foretrukken klasse forbindelser med den almene formel I er sådanne, hvor én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl eller C_{3-6} -alkenyl, og hver af de to andre grupper, der kan være ens eller forskellige, er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl.

Endnu en foretrukken klasse forbindelser med den almene formel I er sådanne, hvor R^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{5-6} -cycloalkyl eller C_{3-4} -alkenyl, og hvor enten R^2 er hydrogen, og R^3 og/eller R^4 er C_{1-3} -alkyl, eller R^2 er C_{1-3} -alkyl, og
 5 både R^3 og R^4 er hydrogen.

En særligt foretrukken klasse forbindelser ifølge opfindelsen er forbindelser med den almene formel Ia



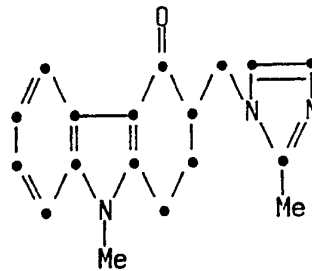
10 hvor R^{1a} er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, prop-2-enyl eller cyclopentyl;
 R^{3a} er hydrogen; og hvor enten R^{2a} er methyl, ethyl, propyl eller prop-2-yl, og R^{4a} er hydrogen, eller R^{2a}
 er hydrogen, og R^{4a} er methyl eller ethyl
 og fysiologisk acceptable salte og solvater (fx hydrater)
 15 deraf.

Foretrukne forbindelser er følgende:

1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-(prop-2-enyl)-4H-carbazol-4-on,
 9-cyclopentyl-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on, og
 20 1,2,3,9-tetrahydro-3-[2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-(prop-2-yl)-4H-carbazol-4-on og deres fysiologisk acceptable salte og solvater.

En specielt foretrukken forbindelse er 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on, der kan angives ved formlen Ib

25



Ib

og fysiologisk acceptable salte og solvater (fx hydrater) deraf. En foretrukken form af denne forbindelse er hydrochloriddihydratet.

- 5 Det vil være klart, at opfindelsen udstrækker sig til andre fysiologisk acceptable ækvivalenter af forbindelserne ifølge opfindelsen, dvs. fysiologisk acceptable forbindelser, der in vivo omdannes til den oprindelige forbindelse med den almene formel I.
- 10 Forbindelser ifølge opfindelsen er potente og selektive antagonister for 5HT-inducerede reaktioner i det isolerede rottevagusnervepræparat og fungerer således som potente og selektive antagonister af den "neuronale" 5HT-receptortype, der er lokaliseret på primære tilførende nerver.
- 15 Forbindelser ifølge opfindelsen er nyttige som analgetika, fx til lindring af smerte, der er forbundet med migræne, hovedpine og mange andre former for smerte, for hvilke 5HT er den endogene formidler.

- Eksperimenter i dyr har vist, at forbindelser ifølge opfindelsen også er nyttige ved behandling af skizofreni og andre psykotiske forstyrrelser. Som anført i det ovenstående forekommer 5HT almindeligt i de neuronale baner i centralnervesystemet, og forstyrrelse af disse 5HT-holdige baner vides at ændre mange andre adfærdssyndromer såsom humør, appetit og
- 25 hukommelse. Eftersom "neuronale" 5HT-receptorer af samme type, som dem der er til stede på primære tilførende terminaler, også er til stede i centralnervesystemet, kan forbindel-

serne ifølge opfindelsen også være nyttige ved behandling af sådanne tilstande som angst, fedme og mani.

Fra USA patent nr. 3.634.420 og nr. 3.470.404 samt R. Littell, "Mannich bases of 2,3-dihydro-4(1H)carbazolones as potential psychotropic agents" Journal of Medicinal Chemistry, bind 15, nr. 8, 1971 side 875-876 kendes forbindelser, som i visse henseender er strukturelt beslægtede med de foreliggende forbindelser. Imidlertid er de kendte forbindelser egentlige beroligende midler, som nedsætter lokomotisk aktivitet, hvorimod der ikke om forbindelserne er anført noget om anxiolytiske virkninger.

Især har forbindelserne med den almene formel Ia som defineret ovenfor vist sig at være yderst selektive og stærkt potente i deres virkning. De absorberes godt fra mave-tarmkanalen og er egnede til oral eller rektal administration. Forbindelserne med den almene formel Ia forlænger ikke sovetiden hos pentobarbitonbedøvede mus, hvilket antyder, at der ikke er nogen uønsket vekselvirkning med lægemiddelmetaboliserende enzymer. De udviser faktisk ingen virkning på normal adfærd, er ikke-toxiske og udviser ingen uønskede virkninger i mus ved doser på op til 1 mg/kg intravenøst.

Udover at udvise de fortræffelige egenskaber, der ses hos forbindelserne med den almene formel Ia, udviser forbindelserne med den almene formel Ib, når de administreres til mennesker, ingen uheldige virkninger.

Ifølge et andet aspekt muliggør opfindelsen en fremgangsmåde til behandling af et menneske eller dyr, der lider af en tilstand, der er forårsaget af en forstyrrelse af "neuronal" 5HT-funktion. Således udgør opfindelsen fx en fremgangsmåde til behandling af mennesker, der lider af migrænesmerter eller af en psykotisk forstyrrelse såsom skizofreni.

Opfindelsen tilvejebringer følgelig også et farmaceutisk præparat, der omfatter mindst én forbindelse valgt blandt 3-

imidazolymethyltetrahydrocarbazolonderivater med den almene formel I, deres fysiologisk acceptable salte og solvater, fx hydrater, tilpasset til anvendelse inden for human- eller veterinærmedicin, og formuleret til administration ad en
5 hvilken som helst hensigtsmæssig vej.

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

Således kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres til
10 oral, buccal, parenteral eller rectal administration eller i en form, der er egnet til administration ved inhalering eller insufflering (enten gennem munden eller næsen).

Til oral administration kan de farmaceutiske præparater være i form af fx tabletter eller kapsler fremstillet på konventionel måde med farmaceutisk acceptable excipienser såsom
15 bindemidler, (fx forgelatineret majsstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroxypropylmethylcellulose); fyldstoffer (fx lactose, mikrokrySTALLINSK cellulose eller calciumhydrogenphosphat); smøremidler (fx magnesiumstearat, talkum eller
20 silica); sprængmidler (fx kartoffelstivelse eller natriumstivelsesglycolat); eller befugtningsmidler (fx natriumlaurylsulfat). Tabletterne kan være overtrukket ved fremgangsmåder, der er velkendte inden for teknikken. Væskeformige præparater til oral administration kan være i form af fx
25 opløsninger, sirupper eller suspensioner, eller de kan være i form af et tørt produkt til konstituering med vand eller en anden egnet bærer før anvendelse. Sådanne væskeformige præparater kan fremstilles på konventionel måde ved farmaceutisk acceptable additiver såsom suspensionsmidler (fx sorbitol-
30 sirup, cellulosederivater eller hydrogenerede spiselige fedtstoffer); emulgeringsmidler (fx lecithin eller acacia); ikke-vandige bærere (fx mandelolie, olieagtige estere, ethylalkohol eller fraktionerede vegetabiliske olier); og konserveringsmidler (fx methyl- eller propyl-p-hydroxybenzoater

eller sorbinsyre). Præparaterne kan også indeholde puffersalte, smagsstoffer, farvestoffer og sødemidler efter behov.

Præparater til oral administration kan hensigtsmæssigt være formuleret til at give kontrolleret frigivelse af den aktive
5 forbindelse.

Til buccal administration kan præparaterne være i form af tabletter eller piller, der er formuleret på konventionel måde.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til par-
10 enteral administration ved injektion. Formulering til injektion kan præsenteres på enhedsdosisform, fx i ampuller eller i multi-dosisbeholdere samt med et tilsat konserveringsmiddel. Præparaterne kan antage sådanne former som suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller
15 vandige bærere og kan indeholde formuleringsmidler såsom suspensionsmidler, stabiliseringsmidler og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være på pulverform til rekonstituering med en passende bærer, fx sterilt pyrogenfrit vand, før anvendelse.

20 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også formuleres i rektale præparater såsom suppositorier eller retentionslavementer, fx indeholdende konventionelle suppositoriebaser såsom kakaosmør eller andre glycerider.

Udover de tidligere beskrevne formuleringer kan forbindelser-
25 ne ifølge opfindelsen også formuleres som et depotpræparat. Sådanne længevirkende formuleringer kan administreres ved implantering (fx subkutan eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injektion. Således kan forbindelserne ifølge opfindelsen fx formuleres med passende polymerer eller hydro-
30 fobe materialer (fx som emulsion i en acceptabel olie) eller ionbytningsharpikser, eller som tungtopløselige derivater, fx som et tungt opløseligt salt.

Til administration ved inhalering kan forbindelserne ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt videregives i form af et aerosolspraypræparat fra trykpakninger eller en forstøver under anvendelse af et passende drivmiddel, fx dichlordifluor-

5 methan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbon-dioxid eller en anden hensigtsmæssig gas. For en trykaerosol kan doseringsenheden bestemmes ved at anvende en ventil, der afgiver en udmålt mængde. Kapsler eller patroner af fx gelatine til anvendelse i en inhalator eller insufflator kan for-

10 muleres indeholdende en pulverblanding af en forbindelse ifølge opfindelsen og en passende pulverbasis såsom lactose eller stivelse.

En foreslået dosis af forbindelsen ifølge opfindelsen til administration til mennesker (med en legemsvægt på ca. 70 kg)

15 er fra 0,05 mg til 20 mg, fortrinsvis fra 0,1 mg til 10 mg af den aktive bestanddel pr. enhedsdosis, som fx kan administreres 1-4 gange daglig. Dosen vil afhænge af administrationsvejen og patientens legemsvægt. Det vil være klart, at det kan være nødvendigt at foretage rutinemæssige variationer

20 af dosen afhængig af patientens alder og vægt samt alvorligheden af den tilstand, der skal behandles.

Til oral administration vil en enhedsdosis fortrinsvis indeholde fra 0,5 mg til 10 mg aktiv bestanddel. En enhedsdosis til parenteral administration vil fortrinsvis indeholde fra

25 0,1 mg til 10 mg aktiv bestanddel.

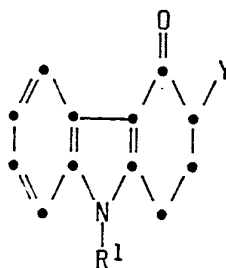
Aerosolformuleringer arrangeres fortrinsvis således, at hver udmålt dosis eller "pust" afgivet fra en trykaerosol indeholder fra 0,2 mg til 2 mg af en forbindelse ifølge opfindelsen, og hver dosis administreret via kapsler og patroner i en

30 insufflator eller en inhalator indeholder fra 0,2 mg til 20 mg af en forbindelse ifølge opfindelsen. Den totale daglige dosis ved inhalering vil være i området fra 0,4 mg til 80 mg. Administrering kan ske flere gange daglig, fx fra 2 til 8 gange, idet der gives fx 1, 2 eller 3 doser hver gang.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan, hvis det ønskes, administreres i kombination med ét eller flere andre terapeutiske midler såsom anti-kvalmemidler.

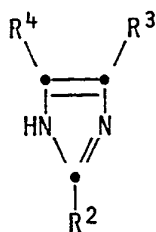
Ifølge endnu et aspekt af opfindelsen kan forbindelser med den almene formel I og fysiologisk acceptable salte eller solvater eller fysiologisk acceptable ækvivalenter deraf fremstilles ved hjælp af de i det følgende angivne generelle fremgangsmåder.

Ifølge en første generel fremgangsmåde (A) kan en forbindelse med den almene formel I eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat eller en fysiologisk acceptabel ækvivalent deraf fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel II



II

(hvor R^1 er som defineret tidligere, og Y er en reaktiv substituent) eller et beskyttet derivat deraf, omsættes med imidazol med den almene formel III



III

(hvor R^2 , R^3 og R^4 er som defineret tidligere) eller et salt deraf.

Eksempler på forbindelser med den almene formel II, der i fremgangsmåde (A) anvendes som udgangsmateriale, omfatter forbindelser, hvor Y er en gruppe valgt blandt alkenyl $=CH_2$ eller en gruppe med den almene formel CH_2Z , hvor Z er et let fraspalteligt atom eller gruppe såsom halogen, fx chlor eller

brom, acyloxy såsom acetoxy, trifluormethansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy eller methansulfonyloxy; en gruppe $-^+NR^5R^6R^7X^-$, hvor R^5 , R^6 og R^7 , der kan være ens eller forskellige, hver er lavere alkyl, fx methyl, aryl, fx phenyl, eller aralkyl, fx benzyl, eller R^5 og R^6 tilsammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, kan danne en 5- eller 6-leddet ring, fx en pyrrolidinring, og X er en anion såsom en halogenidion, fx chlorid, bromid eller iodid; eller en gruppe $-NR^5R^6$, hvor R^5 og R^6 er som defineret ovenfor, fx $-N(CH_3)_2$.

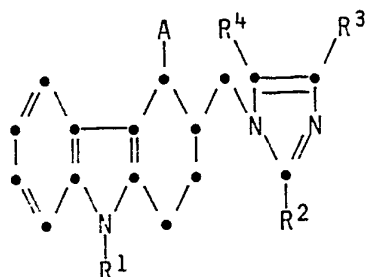
Hvis Y er gruppen $=CH_2$, kan processen hensigtsmæssigt udføres i et passende opløsningsmiddel, eksempler på hvilke omfatter vand; estere, fx ethylacetat; ketoner, fx acetone; eller methylisobutylketon; amider, fx dimethylformamid; alkoholer, fx ethanol; og ethere, fx dioxan eller tetrahydrofuran; eller blandinger deraf. Processen kan udføres ved en temperatur på fx 20-100°C.

Hvis Y er gruppen CH_2Z , hvor Z er halogen eller acyloxy, kan processen hensigtsmæssigt udføres i et passende opløsningsmiddel såsom et amid, fx dimethylformamid; en alkohol, fx ethanol eller industriel denatureret sprit; eller en halogenalkan, fx dichlormethan, og ved en temperatur på fra -10°C til 150°C, fx fra 20°C til 100°C.

Omsætning af en forbindelse med den almene formel II, hvor Y er gruppen CH_2Z , hvor Z er gruppen $-^+NR^5R^6R^7X^-$, kan hensigtsmæssigt udføres i et passende opløsningsmiddel såsom vand, et amid, fx dimethylformamid; en keton, fx acetone, eller en ether, fx dioxan, og ved en temperatur på fra 20°C til 150°C.

Reaktionen, der omfatter en forbindelse med den almene formel II, hvor Y er gruppen $-CH_2Z$, hvor Z er gruppen $-NR^5R^6$, kan hensigtsmæssigt udføres i et passende opløsningsmiddel såsom vand eller en alkohol, fx methanol, eller blandinger deraf, og ved en temperatur på fra 20°C til 150°C.

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (B) kan en forbindelse med den almene formel I fremstilles ved at oxidere en forbindelse med den almene formel IV



IV

- 5 (hvor A er hydrogen eller hydroxy, og R¹, R², R³ og R⁴ er som defineret tidligere) eller et salt eller et beskyttet derivat deraf.

Oxidationsprocessen kan udføres under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder, og reagenserne og reaktionsbetingelserne bør vælges således, at de ikke forårsager oxidation af indolgruppen. Oxidationsprocessen udføres således fortrinsvis under anvendelse af et mildt oxidationsmiddel.

Når der foretages oxidation af en forbindelse med den almene formel IV, hvor A er hydrogen, omfatter egnede oxidationsmidler quinoner i nærværelse af vand, fx 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon eller 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzoquinon; selendioxid; et cerium(IV)-oxidationsmiddel såsom cerium(IV)-ammoniumnitrat eller et chrom(VI)-oxidationsmiddel, fx en opløsning af chromsyre i acetone (fx Jones's reagens) eller chromtrioxid i pyridin.

Når der oxideres en forbindelse med den almene formel IV, hvor A er hydroxy, omfatter egnede oxidationsmidler quinoner i nærværelse af vand, fx 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon eller 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzoquinon; ketoner, fx acetone, methylethylketon eller cyclohexanon i nærværelse af en base, fx aluminium-tert.butoxid; et chrom(VI)-oxidationsmiddel, fx en opløsning af chromsyre i acetone (fx Jones's reagens) eller chromtrioxid i pyridin; et N-halogen-succinimid, fx N-chlorsuccinimid eller N-bromsuccinimid; et

dialkylsulfoxid, fx dimethylsulfoxid, i nærværelse af et aktiveringsmiddel såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid eller et acylhalogenid, fx oxalylchlorid eller tosylchlorid; pyridin-svovltrioxidcomplex; eller en dehydrogeneringskatalysator
5 såsom kobberchromit, zinkoxid, kobber eller sølv.

Egnede opløsningsmidler kan vælges blandt ketoner, fx acetone eller butanon; ethere, fx tetrahydrofuran eller dioxan; amider, fx dimethylformamid; alkoholer, fx methanol; carbonhydrider, fx benzen eller toluen; halogenerede carbonhy-
10 drider, fx dichlormethan og vand eller blandinger deraf.

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

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (C) kan en forbindelse
15 med den almene formel I ifølge opfindelsen eller et salt eller et beskyttet derivat deraf omdannes til en anden forbindelse med den almene formel I under anvendelse af konventionelle teknikker. Sådanne konventionelle teknikker omfatter alkylering, der kan udføres i en hvilken som helst
20 stilling i forbindelse med den almene formel I, hvor én eller flere af R^1 og R^2 er hydrogen, og hydrogenering, der fx kan anvendes til at omdanne en alkenylsubstituent til en alkylsubstituent. Udtrykket "alkylering" omfatter indføring af andre grupper såsom cycloalkyl eller alkenyl. Således kan fx
25 en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er hydrogen, omdannes til den tilsvarende forbindelse, hvor R^1 er C_{1-10} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-6} -alkenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl.

De ovenstående alkyleringsreaktioner kan udføres under anvendelse af et passende alkyleringsmiddel valgt blandt forbindelser med den almene formel R^aX^a , hvor R^a er C_{1-10} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-6} -alkenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og X^a er en fraspaltelig enhed såsom et halogenid eller en acyloxygruppe som defineret tidligere for Z, eller et sulfat med den almene formel $(R^a)_2SO_4$.
30

Alkyleringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et amid, fx dimethylformamid; en ether, fx tetrahydrofuran; eller et aromatisk carbonhydrid, fx toluen, fortrinsvis i nærværelse af en base. Egnede
5 baser omfatter fx alkalimetahydrider såsom natriumhydrid, alkalimetalamider såsom natriumamid, alkalimetalscarbonater såsom natriumcarbonat eller et alkalimetalkoxid såsom natrium- eller kaliummethoxid, -ethoxid eller -tert.butoxid. Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur i området
10 fra -20°C til $+100^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis fra 0°C til 50°C .

Hydrogenering ifølge den almene fremgangsmåde (C) kan udføres under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder, fx under anvendelse af hydrogen i nærværelse af en ædelmetalkatalysator, fx palladium, Raney-nikkel, platin, platinoxid eller
15 rhodium. Katalysatoren kan være båret på fx trækul, eller der kan anvendes en homogen katalysator såsom tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid. Hydrogeneringen vil i almindelighed blive udført i et opløsningsmiddel såsom en alkohol, fx ethanol; et amid, fx dimethylformamid; en ether, fx dioxan;
20 eller en ester, fx ethylacetat og ved en temperatur i området fra -20°C til 100°C , fortrinsvis fra 0°C til 50°C .

Det vil være klart, at det ved visse af de ovenstående omdannelser, kan være nødvendigt eller ønskeligt at beskytte eventuelle følsomme grupper i forbindelsen for at undgå
25 uønskede sidereaktioner. Beskyttende grupper, der anvendes ved fremstilling af forbindelserne med den almene formel I, er fortrinsvis grupper, der let kan spaltes fra på et passende trin i reaktionssekvensen, hensigtsmæssigt ved det sidste trin. Fx kan det, under en hvilken som helst af de ovenfor
30 beskrevne reaktionssekvenser, være nødvendigt at beskytte ketogruppen, fx som ketal eller en thioketal.

Forbindelser med den almene formel I kan således fremstilles ifølge endnu en generel fremgangsmåde (D), der omfatter fjernelse af eventuelle beskyttende grupper fra en beskyttet
35 form af en forbindelse med den almene formel I. Afbeskyttelse

kan udføres under anvendelse af konventionelle teknikker såsom dem, der er beskrevet i "Protecting Groups in Organic Chemistry", redigeret af J.F.W McOmie (Plenum Press, 1973). Således kan en ketal såsom en alkylenetal fjernes ved be-
5 handling med en mineralsyre såsom saltsyre. Thioketalgruppen kan spaltes ved behandling med et mercurisalt, fx mercuri-chlorid, i et egnet opløsningsmiddel såsom ethanol.

Forbindelserne med den almene formel I kan omdannes til deres fysiologisk acceptable salte i overensstemmelse med konven-
10 tionelle metoder. Således kan fx den fri base med den almene formel I behandles med en passende syre, fortrinsvis med en ækvivalent mængde i et egnet opløsningsmiddel (fx vandig ethanol).

Fysiologisk acceptable ækvivalenter af en forbindelse med den
15 almene formel I kan fremstilles i overensstemmelse med konventionelle metoder.

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

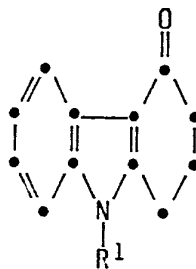
Eksempler på optisk aktive resolverende syrer, der kan anvendes til at danne salte med de racemiske forbindelser,
25 omfatter (R)- og (S)-formerne af organiske carboxyl- og sulfonsyrer såsom vinsyre, di-p-toloylvinsyre, camphersulfonsyre og mælkesyre. Den resulterende blanding af isomere salte kan, fx ved fraktioneret krystallisation, opspaltes til diastereoisomererne, og hvis det ønskes, kan den ønskede
30 optisk aktive isomer omdannes til en fri base.

De ovenfor beskrevne metoder til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som det sidste hovedtrin i fremstillingssekvensen. De samme generelle metoder kan

anvendes til indføring af de ønskede grupper på et mellem-
 liggende trin i den trinvis dannelse af den ønskede for-
 bindelse, og det vil være klart, at disse generelle metoder
 kan kombineres på forskellige måder i sådanne multi-trinpro-
 5 cesser. Rækkefølgen af reaktionerne i multi-trinprocesser bør
 naturligvis vælges således, at reaktionsbetingelserne ikke
 påvirker grupper i molekylet, som er ønskede i det endelige
 produkt.

Udgangsmaterialerne med den almene formel II, hvor Y er
 10 gruppen $=CH_2$, kan fremstilles ud fra forbindelser med den
 almene formel II, hvor Y er gruppen $-CH_2^+NR^5R^6R^7X^-$ ved reak-
 tion med en base i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel.
 Eksempler på baser omfatter alkalimetahydroxider, fx kalium-
 hydroxid, eller alkalimetahydroxider eller -hydrogencarbona-
 15 ter, fx natriumhydrogencarbonat.

De kvaternære salte kan dannes ud fra den tilsvarende terti-
 ære amin ved omsætning med et alkyleringsmiddel såsom methyl-
 iodid eller dimethylsulfat, og, hvis det foretrækkes, i et
 egnet opløsningsmiddel, fx dimethylformamid. Den tertiære
 20 amin kan fremstilles ved, at en tetrahydrocarbazolon med den
 almene formel V



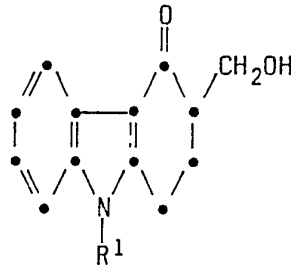
V

omsættes med formaldehyd og den tilsvarende sekundære amin,
 hvis det ønskes i et egnet opløsningsmiddel såsom en alkohol,
 25 fx ethanol.

Forbindelser med den almene formel V kan fremstilles ved
 metoden beskrevet af H. Iida et al., J. Org. Chem., 45, nr.
 15. s. 2938-2942, 1980.

Udgangsmaterialerne med den almene formel II, hvor Y er $-\text{CH}_2\text{Z}$, hvor Z er halogen eller acyloxy, kan fremstilles ud fra det tilsvarende hydroxymethylderivat med den almene formel VI

5



VI

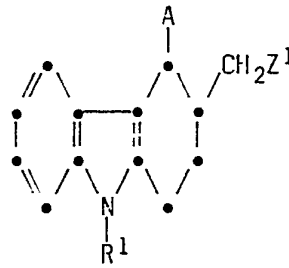
som kan fås ved at omsætte tetrahydrocarbazolonen med den almene formel V med formaldehyd, fortrinsvis i et egnet opløsningsmiddel såsom en alkohol, fx ethanol, og fortrinsvis i nærværelse af en base.

- 10 Således kan forbindelserne, hvor Z er halogen, fås ved at omsætte en forbindelse med den almene formel VI med et halogeneringsmiddel såsom et phosphortrihalogenid, fx phosphor-trichlorid.

- 15 Forbindelserne, hvor Z er acyloxy, kan fås ved at omsætte en forbindelse med den almene formel VI med et passende acyleringsmiddel såsom et anhydrid eller et sulfonylhalogenid såsom sulfonylchlorid.

- 20 Forbindelser med den almene formel II, hvor Y er $-\text{CH}_2\text{Z}$, hvor Z er halogen, kan også fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel II, hvor Y er gruppen $=\text{CH}_2$, med det passende hydrogenhalogenid, fx hydrogenchlorid, hensigtsmæssigt i et egnet opløsningsmiddel såsom en ether, fx diethylether.

- 25 Forbindelser med den almene formel IV kan fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel VII



VII

(hvor R^1 og A er som defineret tidligere, og Z^1 er et let fraspalteligt atom eller gruppe såsom halogen, acyloxy eller gruppen $-^+NR^5R^6R^7-$, som defineret tidligere for Z) omsættes
 5 med en imidazol med den almene formel III ifølge fremgangsmåden (A) beskrevet tidligere.

Forbindelser med den almene formel VII kan fremstilles ved at reducere forbindelser med den almene formel II under anvendelse af fx lithiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid.

10 Forbindelser med den almene formel VII, hvor A er hydrogen, kan også fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel VII, hvor A er hydroxy, med et tosylhalogenid (fx tosylchlorid) og derefter reducere det resulterende tosylat ved hjælp af lithiumaluminiumhydrid.

15 Forbindelser med den almene formel IV er hidtil ukendte forbindelser, og de udgør derfor endnu et aspekt af opfindelsen.

De antagonistiske virkninger hos forbindelserne ifølge opfindelsen over for responser induceret af 5-HT ved "neurona-
 20 le" 5-HT-receptorer kan bestemmes in vitro ved metoden beskrevet af S.J. Ireland, D.W. Straughan og M.B. Tyers; British Journal of Pharmacology, 75, 16P, 1982. Resultaterne af sådanne tests er udtrykt som en pA_2 -værdi i tabellen nedenfor. Denne værdi er defineret som den negative logaritme af
 25 den molære koncentration antagonist, der er nødvendig for at reducere virkningen af to gange ED_{50} af 5-HT til ED_{50} -værdien i fravær af antagonist.

Forbindelse fra eksempel nr.	Isoleret vagusnerve fra rotter	Beregnet pA ₂
5	1a	8,6
	1c	8,9
	1d	8,0
	1g	6,4
	3c	8,6
10	4d	8,7
	4e	8,2
	4f	7,7
	5	8,5
	6	8,7
15	9	9,1
	11	8,8

Forbindelserne ifølge opfindelsens antagonisme over for responser induceret af 5-HT ved "neuronale" 5-HT-receptorer kan bedømmes in vivo ved at bestemme virkningen af forbindelserne på den 5-HT-inducerede Bezold-Jarisch-refleks. Denne test er beskrevet af D.P. Collins og R.H. Fortune i British Journal of Pharmacology 80, 570P, 1983. Resultaterne er udtrykt i nedenstående tabel som en ED₅₀-værdi, som er den dosis, der er nødvendig for at inhibere den 5-HT-inducerede refleks med 50% (jfr. J.R. Fozard og M. Host, British Journal of Pharmacology, 77, 520P, 1982).

Forbindelse fra eksempel nr.	ED ₅₀ (µg/kg)	
30	1a	7
	5	3,2
	6	2,5
	9	11,6

Opfindelsen illustreres ved følgende eksempler. Hvor det er anført, blev opløsninger tørret over Na_2SO_4 , og faste stoffer blev tørret i vakuum over P_2O_5 ved 50°C natten over. Chromatografi blev udført under anvendelse af teknikken beskrevet af W.C. Still et al. (J. Org. Chem., 43, s. 2923-2925, 1978) på Kieselgel 9385.

FREMSTILLING 1

2,3,4,9-Tetrahydro-N,N,N-trimethyl-4-oxo-1H-carbazol-3-methanaminiumiodid

- 10 En opløsning af 0,53 g 3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on i 15 ml iodmethan blev opvarmet under tilbagesvaling i 5 timer og inddampet til tørhed, hvilket gav titelforbindelsen som 0,84 g af et hvidt fast stof, smeltepunkt $202-205^\circ\text{C}$.

15 FREMSTILLING 2

2,3,4,9-Tetrahydro-N,N,N,9-tetramethyl-4-oxo-1H-carbazol-3-methanaminiumiodid

- 20 En suspension af 3,80 g 3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on i 100 ml iodmethan blev omrørt under tilbagesvaling i 57 timer. Den resulterende suspension blev koncentreret i vakuum, hvilket gav 5,72 g af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt $192-195^\circ\text{C}$.

FREMSTILLING 3

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-methylen-4H-carbazol-4-on

- 25 En opløsning af 5,0 g af produktet fra fremstilling 2 i 20 ml vand blev behandlet med 6,55 ml 2N natriumcarbonat og opvarmet ved 35°C i 45 minutter. Den resulterende opløsning blev afkølet til 0°C , og det faste stof blev filtreret fra og

vasket med vand, hvilket gav 2,8 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 127-129°C.

FREMSTILLING 4

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

90 mg natriumborhydrid blev under nitrogen sat til en omrørt opløsning af 500 mg af produktet fra eksempel 7 i en blanding af 3 ml methanol og 3 ml chloroform. Omrøring blev fortsat i 48 timer (der blev tilsat yderligere 250 mg natriumborhydrid
10 efter 17,75 timer og 42 timer), og suspensionen blev derefter delt imellem 15 ml 2N saltsyre og 3 x 10 ml chloroform. Den vandige fase blev gjort basisk ved hjælp af fast natriumcarbonat og ekstraheret med 3 x 10 ml chloroform, og de forenede ekstrakter blev vasket med 2 x 10 ml vand og 10 ml
15 saltvand, tørret og koncentreret i vakuum. Søjlechromatografi af det residuale skum (557 mg) elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 vandig ammoniak (300:10:1) gav 200 mg af et fast stof. Dette materiale blev opløst i 3 ml tilbagesvalende absolut ethanol, og der blev tilsat en op-
20 løsning af 80 mg maleinsyre i 1 ml tilbagesvalende absolut ethanol. Den varme opløsning blev filtreret, omrørt og fortyndet med 40 ml tør ether, hvilket gav 240 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 138,5-140°C.

FREMSTILLING 5

25 2,3,4,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl]-1H-carbazol-4-ol

30,0 g af produktet fra eksempel 7 blev under nitrogen sat til en omrørt suspension af 7,75 g lithiumaluminiumhydrid i 750 ml tørt tetrahydrofuran. Blandingen blev omrørt under
30 tilbagesvaling i 1 time og derefter afkølet i is. Suspensionen blev forsigtigt fortyndet med 100 ml vandig tetrahydrofuran (15% H₂O) og 100 ml vand og koncentreret i vakuum, og

det tilbageværende faste stof blev ekstraheret med 2 x 500 ml dichlormethan. De organiske ekstrakter blev koncentreret i vakuum, og det tilbageværende faste stof (16,4 g) blev oprenset ved kortvejs-søjlechromatografi på silicagel (Kieselgel® 60, Merck 7747, 500 g) elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 vandig ammoniak (150:10:1) 5 hvilket gav 13,4 g af titelforbindelsen som et skum. Tyndtlagschromatografi, silicagel, dichlormethan(ethanol/0,88 ammoniak (150:10:1), R_f -værdi 0,34 og 0,36 (to par diastereoisomerer), detektion UV og iodplatinsyre. 10

NMR-Spektrum [$CDCl_3$ + CD_3OH (1 dråbe)]: δ (ppm) = 1,6-2,3 og 2,6-3,0 (5H, m), 2,32 og 2,40 (3H, s+s, Me i to forskellige isomerer), 3,32 (3H, s, NMe), 3,65 -4,3 (2H, m, $CHCH_2N$), 4,75-4,85 (1H, m, CH-OH), 6,8-7,8 (CH, m, aromatisk).

15 EKSEMPEL 1a

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

En opløsning af 2,0 g af produktet fra fremstilling 2 og 5,0 g 2-methylimidazol i 30 ml tørt dimethylformamid blev under nitrogen omrørt ved 95°C i 16,75 timer og fik derefter lov at 20 køle af. Det faste stof, der krystalliserede ud, blev filtreret fra, vasket med 3 x 2 ml iskold tør dimethylformamid og 2 x 10 ml tør ether og derefter tørret. Det resulterende faste stof (0,60 g) blev suspenderet i en blanding af 30 ml 25 absolut ethanol og 1 ml ethanolisk hydrogenchlorid og opvarmet forsigtigt til opnåelse af en opløsning, der blev filtreret varm. Filtratet blev derefter fortyndet med tør ether til afsætning af et fast stof (0,6 g), der blev omkrystalliseret af absolut ethanol, hvilket gav titelforbindelsen som et fast stof (0,27 g), smeltepunkt 186-187°C. 30

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C 62,3 H 6,1 N 12,1

Fundet: C 61,9 H 6,4 N 11,8

Følgende forbindelser blev fremstillet ved en lignende fremgangsmåde, således som det er anført i detaljer i tabel I.

TABEL I

5	Eks. nr.	Formel	I	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Vægt udg. mat., (g)	Vægt af tils. imidazol (g)	Vol. opløsningsmiddel (ml)	Salt dan-net (g)	Vægt pro-dukt	
10	1b	CH ₃	H	H	H	H		2,00	4,10	30	HCl	0,78	
		Smeltepunkt 199,5-200,5°C											
		Analyse for C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O·HCl·0,8H ₂ O:											
		Beregnet: C 61,8 H 5,9 N 12,7											
15		Fundet: C 62,05 H 5,5 N 12,7											
	1c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃			0,8	0,6	5	maleat	0,50	
		Smeltepunkt 151-152°C											
		Analyse for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·0,2H ₂ O:											
20		Beregnet: C 64,7 H 6,0 N 9,8											
		Fundet: C 64,6 H 6,0 N 9,8											
	1d	CH ₃	iPr	H	H			3,2	2,9	40	HCl	1,0	
		Smeltepunkt 178-182°C											
25		Analyse for C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O·HCl·0,5H ₂ O:											
		Beregnet: C 65,5 H 6,9 N 11,45											
		Fundet: C 64,9 H 6,9 N 11,2											

TABEL 1 fortsat

1e*	Me	H	CH ₂ Ph	H	0,8	1,2	5	HCl	0,25
Smeltepunkt 130-135°C									
5	Analyse for C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O·HCl·0,5H ₂ O:								
	Beregnet: C 69,5 H 6,1 N 10,1								
	Fundet: C 69,1 H 6,1 N 9,9								
1f*	Me	H	H	CH ₂ Ph	0,8	1,2	5	-	0,05
10	Smeltepunkt 170-174°C								
	Analyse for C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O·1,5H ₂ O:								
	Beregnet: C 72,7 H 6,6 N 10,6								
	Fundet: C 72,8 H 6,2 N 10,5								
15	1g*	Me	ζ	H	H	1,0	1,6	30	HCl 0,3
Smeltepunkt 150-155°C									
Analyse for C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O·HCl·0,3H ₂ O:									
Beregnet: C 68,4 H 7,15 N 10,4									
Fundet: C 68,5 H 7,55 N 10,4									
20									

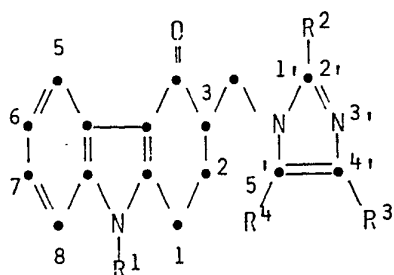
TABEL 1 fortsat

* 2,3,4,9-tetrahydro-9,N,N,N-tetramethyl-4-oxo-1H-carbazol-3-methan

aminiummethosulfat anvendes som udgangsmateriale. I tabellen
25 betegner ζ cyclohexyl.

Note 1

Forbindelserne 1e og 1f blev fremstillet ved samme eksperiment, og isomererne blev adskilt ved kortvejschromatografi (D.F. Taber, J. Org. Chem., 47, s. 1351, 1982) ved eluering
30 med dichlormethan/ethanol/0,88 ammoniak (300:10:1). Følgende ¹H NMR-data blev opnået.



d = dublet

dd = dublet af dubletter

s = singlet

Opløs- ^1H NMR-spektre (opnået ved 250 MHz)
 5 nings- Udvalgte proton Chemical Shifts-værdier (δ ppm)
 middel og multipliciteter

	Carbazolonprotoner		Imidazo-	Imidazol-			
	Aromatiske	Aliphatiske	lylmethy-	protoner			
10	H-5,6,7,8	CH_2 -1 og H-3	lenprotoner	H-2' H-4' og/eller H-5'			
			4,47 (dd)				
15	1e	7,2-8,05	2,91-3,25	1,75-2,3	og	9,20s	7,55s
	d_6 -DMSO				4,64 (dd)		
					4,02 (dd)		
	1f	7,15-8,05	2,6-3,05	1,75-2,1	og	8,17s	6,93s
20	CHCl_3 + DMSO				4,63 (dd)		
					4,42 (dd)		7,61d
	1g	7,2-8,05	2,9-3,3	1,6-2,2	og	-	og
25	d_6 -DMSO				4,73 (dd)		7,70d

EKSEMPEL 2

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

300 mg 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on blev suspenderet i 5 ml varm ethanol og behandlet med 116 mg maleinsyre. Opløsningen blev afkølet, og det hvide krystallinske faste stof blev filtreret fra og tørret, hvilket gav 300 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 132,3°C.

EKSEMPEL 3a

1,2,3,9-Tetrahydro-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4H-carbazol-4-on

- 10 En opløsning af 0,84 g af produktet fra fremstilling 1 og 0,90 g imidazol i 25 ml dimethylformamid blev opvarmet til 105°C i 6 timer, afkølet, sat til 200 ml vand og ekstraheret seks gange med ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket, tørret og inddampet, hvilket gav et fast stof, der
- 15 blev oprenset på en silicagelkolonne (Merck® 7734) elueret med ethylacetat/methanol (4:1). Omkrystallisation to gange af ethylacetat/methanol gav 0,095 g af titelforbindelsen som et krystallinsk fast stof, smeltepunkt 220-222°C.

Tyndtlagschromatografi: Silicagel, dichlormethan/ethanol/0,88 ammoniak (100:8:1), R_f -værdi 0,33, detektion UV og iodplatin-syre.

20

Følgende forbindelser blev fremstillet ved en lignende fremgangsmåde som beskrevet i detaljer i tabel II. Saltdannelse blev udført som beskrevet i eksempel 2.

TABEL II

Eks. nr.	Formel I				Vægt udg. mat., (g)	Vægt af tils. imidazol (g)	Vol. opløsningsmiddel (ml)	Reak. tid/ °C	Salt dan- net (g)	Vægt pro- dukt
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴						
5	H	CH ₃	H	H	6,60	17,00	75	17,25/100	maleat	0,40
10	Smeltepunkt 155-156°C									
3c	H	CH ₂ - CH ₃	H	H	7,00	10,50	75	18/85	maleat	0,48
15	Smeltepunkt 154,5-156°C									
3d	H	CH ₂ - Ph	H	H	3,00	3,10	25	24/100	maleat	0,61
20	Smeltepunkt 100,5-102°C									
3e	H	H	CH ₃	H	1,0	2,2	5	18/95	maleat	0,16
25	Smeltepunkt 144-145,5°C									
3f	H	H	H	CH ₃	1,00	2,2	5	18/95	maleat	0,09
25	Smeltepunkt 143-144°C									
3g	H	γ	H	H	1,80	1,0	20	20/100	HCl	0,11
	Smeltepunkt 7,1-8,0									

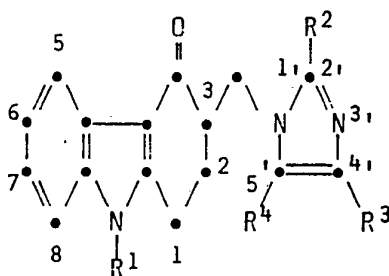
TABEL II fortsat

Eks. nr.	¹ H NMR-spektre (opnået ved 250 MHz)					
	Udvalgte proton Chemical Shifts-værdier (δppm) og multipliciteter					
5	Carbazolonprotoner			Imidazo-		Imidazol-
	Aromatiske	Aliphatiske		lylmethy-		protoner
	H-5,6,7,8	CH ₂ -1 og H-3	CH ₂ -2	len	H-2'	H-4'
10						og/eller H-5'
3b	7,1-8,05	3,0-3,25	1,9-2,2	4,29 (dd) og 4,69 (dd)	-	7,57d og 7,67d
15				4,32 (dd)		7,61d
3c	7,15-8,05	3,0-3,25	1,9-2,2	4,72 (dd)	-	og 7,69d
20				4,28 (dd)		7,59d
3d	7,15-8,05	2,85-3,1	1,8-2,05	4,71 (dd)	-	og 7,71d
25				4,48 (dd)		
3e	7,15-8,05	3,0-3,20	1,75-2,25	4,62 (dd)	8,97s	7,46s
30				4,29 (dd)		
3f	7,15-8,05	3,0-3,20	1,90-2,20	4,74 (dd)	8,93s	7,41s
35				6,32 (dd)		7,75d
3g	7,1-8,0	2,9-3,2	1,75-2,1	6,70 (dd)	-	og 7,83d

Note 1

Forbindelserne 3e og 3f blev fremstillet ved samme eksperiment, og isomererne blev adskilt ved præparativ HPLC på Zorbax-Sil elueret med hexan/ethylacetat/ethanol/0,88 ammoniak (400:100:100:0,6)

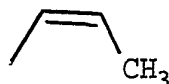
I tabellen er protonernes positioner nummereret som angivet i nedenstående formel



Symbolerne i Tabel II har følgende betydninger

d = dublet, dd = dublet af dubletter, s = singlet

10 γ betegner gruppen



EKSEMPEL 4

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

15 En opløsning af 1,0 g 1,2,3,9-tetrahydro-3[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on i 10 ml tørt dimethylformamid blev dråbevis under nitrogen sat til en omrørt isafkølet suspension af 0,11 g natriumhydrid (80% i olie) i 5 ml tørt dimethylformamid. Efter 1/2 time blev der tilsat 0,34
20 ml dimethylsulfat, og opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Det resulterende faste stof blev filtreret fra, vasket med 2 x 5 ml iskold tør dimethylformamid og 3 x 15 ml tør ether og tørret, hvilket gav 0,25 g af titelfor-

bindelsen som et fast stof, smeltepunkt 223-224°C (sønderdeling).

Tyndtlagschromatografi: silicagel, chloroform/methanol (93:7), R_f -værdi 0,27, detektion UV og iodplatinisyre, identisk med produktet fra eksempel 1a.

Følgende forbindelser blev fremstillet ved en lignende fremgangsmåde under anvendelse af det tilsvarende alkyleringsmiddel som beskrevet i detaljer i tabel III.

TABEL III

10	Eks. nr.	Alkyleringsmiddel	R^2	R^3	R^4	Time/ °C**	Vægt produkt (g)
----	----------	-------------------	-------	-------	-------	---------------	------------------------

	4b	Me_2SO_4	CH_2CH_3	H	H	0,5	0,13
--	----	--------------------------	--------------------------	---	---	-----	------

15 Dannet salt, HCl, smeltepunkt 211-212°C
 Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:
 Beregnet: C 64,7 H 6,6 N 11,9
 Fundet: C 64,7 H 6,5 N 11,8

	20	4c	Me_2SO_4	CH_2Ph	H	H	0,32
--	----	----	--------------------------	------------------------	---	---	------



Dannet salt, maleat, smeltepunkt 143-145°C
 Analyse for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:
 Beregnet: C 69,3 H 5,6 N 8,65
 Fundet: C 69,35 H 5,5 N 8,5

25

		4d	Et_2SO_4	CH_3	H	H	6,5	0,67
--	--	----	--------------------------	---------------	---	---	-----	------

Dannet salt, maleat, smeltepunkt 159-160°C
 Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:
 Beregnet: C 65,25 H 5,95 N 9,9
 30 Fundet: C 65,15 H 6,1 N 9,85

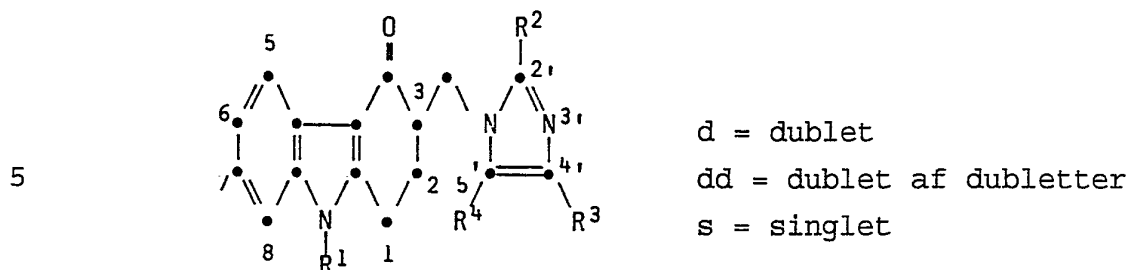
TABEL III fortsat

4e	PhCH ₂ Br	CH ₃	H	H	5,75	1,00
Dannet salt, maleat, smeltepunkt 150-151,5°C						
5	Analyse for C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O·C ₄ H ₄ O ₄ :					
	Beregnet: C 69,3 H 5,6 N 8,65					
	Fundet: C 69,1 H 5,65 N 8,55					
4f	CH ₃ (CH ₂) ₅ I	CH ₃	H	H	7,25	1,16
10	Dannet salt, maleat, smeltepunkt 118-119°C					
	Analyse for C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O·C ₄ H ₄ O ₄ :					
	Beregnet: C 67,6 H 6,9 N 8,8					
	Fundet: C 67,4 H 6,9 N 8,7					
15	4g Ph(CH ₂) ₃ Br	CH ₃	H	H	5,75	0,84
Dannet salt, maleat, smeltepunkt 95-96,5°C						
	Analyse for C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·0,2H ₂ O:					
	Beregnet: C 69,7 H 6,1 N 8,1					
	Fundet: C 69,5 H 5,9 N 8,0					
20	4h CH ₃ (CH ₂) ₉ OSO ₂ -  -CH ₃	CH ₃	H	H	4 ved 50°C	0,14
Dannet salt, oxalat, smeltepunkt 50-51°C						
	Analyse for C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O·C ₂ H ₂ O ₄ ·0,3H ₂ O:					
25	Beregnet: C 66,6 H 7,8 N 8,0					
	Fundet: C 66,7 H 7,8 N 7,8					
4i	Et ₂ CHOSO ₂ -  -CH ₃	CH ₃	H	H	14 ved 40°C	0,12
30	Dannet salt, HCl, smeltepunkt 131-133°C					
	Analyse for C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O·HCl·1,1H ₂ O:					
	Beregnet: C 65,4 H 7,5 N 10,4					
	Fundet: C 65,8 H 7,9 N 10,3					

**Reaktionstid (timer) ved reaktionstemperatur

Note 1

Følgende ^1H -NMR-data blev opnået



Eks. Opløs- ^1H NMR-spektre (opnået ved 250 MHz
nr. nings- Udvalgte proton Chemical Shifts-værdier (δ
middel middel ppm) og multipliciteter

10

15

20

	Carbazolonprotoner			Imidazo-	Imidazol-
	Aromatiske	Aliphatiske		lylmethy-	protoner
	H-5,6,7,8	CH ₂ -1 og H-3	CH ₂ -2	lenpro-	H-2' H-4' og/eller H-5'
				toner	
	d_6 -DMSO			6,29 (dd)	7,55d
4g	7,15-8,1	2,9-3,2	1,9-2,2	og 6,68 (dd)	- og 7,65d
	d_6 -DMSO			6,26 (dd)	7,42d
4h	7,2-8,1	2,9-3,3	1,8-2,2	og 6,65 (dd)	- og 7,57d

25 EKSEMPEL 5

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

En opløsning af 1,20 g 1,2,3,9-tetrahydro-3[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on i 9 ml tørt dimetyl-

formamid blev sat til en omrørt isafkølet suspension af 0,14 g natriumhydrid (80% i olie) i 2 ml tørt dimethylformamid under nitrogen, og omrøringen blev fortsat i 0,25 time. Der blev tilsat 0,51 ml bromcyclopentan, og den omrørte opløsning

5 blev opvarmet til 100°C i 18,5 time. Opløsningen fik lov at køle af, og blev derefter delt mellem 100 ml vand og 3 x 70 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter blev vasket med 2 x 50 ml 2N natriumcarbonat, 2 x 50 ml vand og 50 ml saltvand, tørret, inddampet til tørhed og oprenset ved chro-

10 matografi ved eluering med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 ammoniak (150:10:1) hvilket gav 0,27 g af en olie. Denne olie blev opløst i 7 ml tilbagesvalende absolut ethanol og der blev tilsat en opløsning af 0,10 g maleinsyre i 0,5 ml tilbagesvalende absolut ethanol. Den varme opløsning

15 blev filtreret, omrørt og fortyndet med 20 ml tør ether. Den resulterende gule gummi blev vasket med 7 x 25 ml tør ether, og de forenede moderlude og vaskefaser fik lov at henstå. Det faste stof, der krystalliserede ud fra opløsningen, blev filtreret fra, vasket med 3 x 5 ml tør ether og tørret,

20 hvilket gav 0,058 g af titelsaltet som et hvidt krystallinsk fast stof, smeltepunkt 104,5-106°C.

Analyse for $C_{22}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,6H_2O$:

Beregnet: C 65,95 H 6,4 N 8,6

Fundet: C 65,8 H 6,4 N 8,9.

25 EKSEMPEL 6

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

En opløsning af 1,0 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on i 6 ml tørt dimethyl-

30 formamid blev sat til en omrørt isafkølet suspension af 0,12 g natriumhydrid (80% i olie) i 2 ml tørt dimethylformamid. Efter 0,25 time blev der tilsat allylbromid, og opløsningen blev omrørt ved 0°C i 0,25 time ved stuetemperatur i 20 timer før deling mellem 75 ml vand og 3 x 50 ml ethylacetat. De

forenede organiske ekstrakter blev vasket med 2 x 50 ml vand og 50 ml saltvand, tørret og koncentreret i vakuum og oprenset ved chromatografi under eluering med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 vandig ammoniak (200:10:1),
5 hvilket gav 0,43 g af et fast stof. Dette faste stof blev opløst i 2 ml tilbagesvalende absolut ethanol, og der blev tilsat en opløsning af 0,18 g maleinsyre i 1 ml tilbagesvalende absolut ethanol. Den varme opløsning blev filtreret og fortyndet med 4 ml tør ether, og det udkrystalliserede faste
10 stof blev filtreret fra, vasket med 3 x 5 ml tør ether og tørret, hvilket gav 0,48 g af titelforbindelsen som et hvidt fast stof, smeltepunkt 150,5-151°C.

Analyse for $C_{20}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Beregnet: C 66,2 H 5,8 N 9,65

15 Fundet: C 66,3 H 5,75 N 9,6.

EKSEMPEL 7

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

En opløsning af 1,7 g 3[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetra-
20 hydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid i 17 ml vand blev behandlet med 1,4 g 2-methylimidazol og derefter opvarmet under tilbagesvaling i 20 timer. Den afkølede blanding blev filtreret, og remanensen blev vasket med 3 x 15 ml vand, hvilket gav 1,7 g råprodukt, smeltepunkt 221-221,5°C. Dette
25 materiale blev omkrystalliseret af ethanol, hvilket gav 1,4 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 231-232°C, identisk ved TLC med produktet fra eksempel 4.

EKSEMPEL 8

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

En suspension af 0,5 g af produktet fra fremstilling 3 og 0,4 g 2-methylimidazol i 5 ml vand blev opvarmet under tilbage-
gesvaling i 20 timer. Den afkølede reaktionsblanding blev
filtreret, og remanensen blev vasket med 3 x 10 ml vand,
5 tørret og omkrystalliseret af 18 ml ethanol, hvilket gav
0,3 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 232-234°C (sønder-
deling) identisk ved TLC med produktet fra eksempel 4.

EKSEMPEL 9

1,2,3,9-Tetrahydro-9-(1-methylethyl)-3-[(2-methyl-1H-imida-
10 zol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid

0,208 g natriumhydrid (80% dispersion i olie) blev sat til en
omrørt opløsning af 1,93 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-
1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on ved 0°C i 35 ml
DMF, og den resulterende suspension blev omrørt ved 0°C i
15 0,25 time. Der blev derefter tilsat 0,78 ml 2-brompropan, og
omrøringen blev fortsat ved stuetemperatur natten over efter-
fulgt af omrøring ved 40°C i 4 timer.

Reaktionsblandingen blev delt mellem 200 ml 2N natriumcarbo-
nat og 2 x 150 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrak-
20 ter blev vasket med 3 x 75 ml vand, tørret og inddampet i
vakuum, og produktet blev oprenset ved chromatografi under
eluering med dichlormethan/ethanol/ammoniak (100:80:1) hvil-
ket gav en olie. Denne olie blev opløst i 3 ml ethanol, gjort
sur med etherisk hydrogenchlorid og fortyndet med tør ether,
25 hvilket afsatte 0,13 g af titelforbindelsen som et hvidt fast
stof, smeltepunkt 230-232°C.

Analyse for $C_{20}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C 65,4 H 6,9 N 11,45

Fundet: C 65,3 H 6,6 N 11,1.

EKSEMPEL 10

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

18,3 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-
5 1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on i en varm blanding af 90 ml isopropanol og 18,3 ml vand blev behandlet med 6,25 ml koncentreret saltsyre. Den varme blanding blev filtreret, og filtratet blev fortyndet med 90 ml isopropanol, omrørt ved stuetemperatur i 17 timer og afkølet til 2°C, og det faste
10 stof blev filtreret fra (21,6 g). En prøve på 6 g blev omkrystalliseret af en blanding af 6 ml vand og 10 ml isopropanol, hvilket gav 6 g af titelforbindelsen som en hvidt krystallinsk fast stof, smeltepunkt 178,5-179,5°C.

Analyse for $C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$:

15 Beregnet: C 59,1 H 6,6 N 11,5
Fundet: C 59,45 H 6,45 N 11,5.

Vandindhold fundet: 10,23%

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ beregnet: 9,85%

EKSEMPEL 11

20 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-phenyl-4H-carbazol-4-on-maleat

i) 3-[Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-phenyl-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid

En opløsning af 3,90 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-phenyl-4H-carba-
25 zol-4-on, 1,50 g dimethylaminhydrochlorid og 0,60 g paraformaldehyd i iseddikesyre blev omrørt ved tilbagesvaling under nitrogen i 42 timer, fik lov at afkøle og blev koncentreret i vakuum. Den tilbageværende brune gummi blev omrørt med 50 ml vand, 50 ml ethylacetat og 20 ml saltvand i 0,25 time, og det
30 resulterende faste stof blev filtreret fra, vasket med 4 x

30 ml tør ether og tørret, hvilket gav 4,2 g af titelforbindingen. En portion af dette faste stof (1,0 g) blev omkrySTALLISERET to gange af 10 ml absolut ethanol, hvilket gav 0,39 g af titelforbindingen som et lysebrunt pulver, smeltepunkt 193-194°C (sønderdeling).

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

Under nitrogen blev 1,4 g 2-methyl-1H-imidazol sat til en omrørt suspension af 2,0 g 3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-phenyl-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid i 20 ml vand. Blandingen blev opvarmet til 90°C i 43 timer, og opløsningsmidlet blev dekanteret fra det lysebrune faste stof. Der blev derefter sat chloroform til det faste stof, suspensionen blev filtreret gennem Hyflo®, filtratet blev tørret og koncentreret i vakuum. Chromatografi af det tilbagevarende lysebrune skum (2,04 g) elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 vandig ammoniak (200:10:1) gav 1,1 g af et hvidt skum. En opløsning af dette skum i 3 ml ethanol blev behandlet med 0,4 g maleinsyre i 1 ml ethanol efterfulgt af 40 ml tør ether, og den resulterende gummi blev tritureret med 2 x 40 ml tør ether, hvilket gav 1,37 g af titelforbindingen som et cremefarvet fast stof, smeltepunkt 165-166°C (sønderdeling).

Analyse for $C_{23}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Beregnet: C 68,8 H 5,3 N 8,9
Fundet: C 68,65 H 5,5 N 8,7.

EKSEMPEL 12

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

0,61 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on, blev opløst i en varm blanding af 0,13 ml 90% phosphorsyre og 10 ml vand, filtreret gennem

Hyflo® og tilladt at krystallisere, hvilket gav 0,5 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 225°C.

Analyse for $C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_3PO_3$:

Beregnet: C 55,2 H 5,7 N 10,7

5 Fundet: C 55,1 H 5,6 N 10,55.

EKSEMPEL 13

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

0,89 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on blev opløst i en varm opløsning af 0,58 g citronsyre i 20 ml ethanol, og fik lov at krystallisere. Det resulterende krystallinske faste stof blev omkrystalliseret ved opløsning i 2 ml acetone/vand (2:1) og fortynding med 20 ml acetone, hvilket gav 0,6 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 162°C.

EKSEMPEL 14

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

0,75 ml iodmethan blev sat til en omrørt opløsning af 2,9 g 3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on i 30 ml tørt DMF, og opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter. Der blev tilsat en opløsning af 2 g 2-propyl-1H-imidazol i 5 ml DMF, og opløsningen blev omrørt ved 100°C i 2 dage, afkølet og delt mellem 150 ml 2N natriumcarbonat og 2 x 100 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med 100 ml vand, tørret og inddampet i vakuum. Remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi under eluering med dichlormethan/ethanol/ammoniak (400:30:3), hvilket gav 1,2 g af den fri base som et fast stof. En prøve på 0,2 g heraf blev opløst i 5 ml absolut ethanol, gjort sur med etherisk hydrogenchlorid og fortyndet med ca. 200 ml ether,

hvilket gav en olie. Ved kradning krystalliserede olien og gav 0,15 g af et fast stof. Saltet blev udkrystalliseret fra en blanding af ethanol og isopropylacetat, hvilket gav 0,08 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 206-208°C.

5 Analyse for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

Beregnet: C 65,7 H 6,5 N 12,1

Fundet: C 65,6 H 6,8 N 12,0.

NMR-Spektrum (CD_3SOCD_3): δ (ppm) = 0,94 (3H, t, CH_3), 1,77 (2H, sekstet, $CH_2CH_2CH_3$), 1,9-2,15 og 2,95-3,2 (7H, m), 4,32 og 4,71 (2H, ABX, $CHCH_2N$), 7,1-8,0 (6H, aromatisk).

EKSEMPEL 15

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

En opløsning af 0,03 g af produktet fra eksempel 3g i 15 ml methanol blev hydrogeneret ved stuetemperatur og -tryk over 0,03 g 10%'s palladiumoxid på trækul (50%'s vandig pasta) i 4 timer (5 ml H_2 -optagelse). Katalysatoren blev filtreret fra, og filtratet blev inddampet i vakuum, hvilket gav en olie. Triturering med ether gav 0,03 g af titelforbindelsen som et hvidt fast stof, smeltepunkt 199-203°C.

Dette materiale var ved TLC og NMR identisk med produktet fra eksempel 14.

EKSEMPEL 16

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

Under nitrogen blev natriumhydrid (80% dispersion i olie) sat til en omrørt opløsning af 1,0 g af produktet fra eksempel 14 i 20 ml tørt DMF, og suspensionen blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter. Der blev tilsat 0,35 ml 1-brompropan, og

opløsningen blev omrørt ved 40°C i 20 timer. Opløsningen blev delt mellem 150 ml 2N natriumcarbonat og 2 x 100 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med 100 ml vand, tørret og inddampet i vakuum, hvilket gav en olie. Olien blev oprenset ved søjlechromatografi under eluering med dichloromethan/ethanol/ammoniak (100:8:1) hvilket gav den rene fri base som en olie. Olien blev opløst i 5 ml absolut ethanol, gjort sur med etherisk hydrogenchlorid og fortyndet med 200 ml tør ether. Etheren blev dekanteret fra den resulterende olie og erstattet med yderligere 200 ml tør ether. Efter henstand ved 0°C natten over krystalliserede olien, hvilket gav 0,53 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 144-147°C.

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

Analyse for C₂₂H₂₇N₃O·HCl·0,7H₂O:

Berenet: C 66,3 H 7,4 N 10,5

Fundet: C 66,6 H 7,7 N 10,0.

EKSEMPEL 17

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

En opløsning af 0,86 g af produktet fra eksempel 6 i en blanding af 20 ml absolut ethanol og 5 ml tørt dimethylformamid blev hydrogeneret ved stuetemperatur og atmosfærisk tryk over 0,1 g 5%'s platin på carbon (forreduceret i 10 ml absolut ethanol) i 1 time. Der blev optaget 70 ml H₂. Katalysatoren blev filtreret fra og vasket med ethanol, og filtratet blev koncentreret i vakuum til ca. 15 ml. Den tilbageværende opløsning blev omrørt og fortyndet med 50 ml vand, og det udfældede faste stof blev filtreret fra, vasket med 3 x 15 ml vand og tørret, hvilket gav 0,73 g af et pulver.

Dette materiale blev opløst i 7 ml tilbagesvalende absolut ethanol og filtreret, og der blev tilsat en opløsning af 0,25 g maleinsyre i 1 ml tilbagesvalende absolut ethanol. Den omrørte opløsning blev fortyndet med 50 ml tør ether, hvilket gav 0,84 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 150-151°C.

Analyse for $C_{20}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

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

Fundet: C 65,8 H 6,1 N 9,3.

EKSEMPEL 18

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

i) 3-(Chlormethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on

3,0 ml etherisk hydrogenchlorid blev sat til en omrørt isafkølet opløsning af 1,90 g af produktet fra fremstilling 3 i 15 ml chloroform, og den resulterende suspension blev omrørt i en lukket beholder ved stuetemperatur i 16,5 time og derefter koncentreret i vakuum, og det tilbageværende faste stof (2,27 g) blev oprenset ved søjlechromatografi under eluering med chloroform, hvilket gav 1,75 g af titelforbindelsen, 20 smeltepunkt 109-110,5°C. Et forsøg på at krystallisere en del af dette materiale af ethylacetat resulterede i delvis sønderdeling.

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

En opløsning af 0,50 g 3-(chlormethyl)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on og 1,60 g 2-methyl-1H-imidazol i tørt DMF blev omrørt under nitrogen ved 90°C i 3,75 time og blev derefter holdt ud i 25 ml vand. Suspensionen blev omrørt i 1 30 time, og det faste stof filtreret fra, vasket med 3 x 20 ml vand og tørret i vakuum ved 50°C. Søjlechromatografi af dette

faste stof (0,53 g) elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 vandig ammoniak (150:10:1) gav 0,45 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 228-229°C. Dette materiale var identisk med produktet fra eksempel 7 bestemt ved TLC og NMR.

5 EKSEMPEL 19

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

En opløsning af 170 mg 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon i 1,5 ml tørt tetrahydrofuran blev dråbevis og under
10 nitrogen sat til en omrørt isafkølet suspension af 100 mg af produktet fra fremstilling 4 i en blanding af 3,5 ml tetrahydrofuran og 0,4 ml vand. Den resulterende blå opløsning blev omrørt i 1,5 time og blev derefter koncentreret i vakuum. Søjlechromatografi af det tilbageværende faste stof
15 elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88 ammoniak (150:10:1) gav 45 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 227-228,5°C. Dette materiale var identisk med produktet fra eksempel 7 bestemt ved TLC og NMR.

EKSEMPEL 20

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

En opløsning af 80 mg 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon i 1,5 ml tørt tetrahydrofuran blev dråbevis og under nitrogen sat til en omrørt isafkølet suspension af 100 mg af produktet
25 fra fremstilling 5 i en blanding af 3,5 ml tetrahydrofuran og 0,4 ml vand. Den resulterende blå opløsning blev omrørt i 1,5 time, og den røde suspension blev derefter koncentreret i vakuum. Søjlechromatografi af det tilbageværende faste stof elueret med en blanding af dichlormethan, ethanol og 0,88
30 ammoniak (150:10:1) gav 0,47 g af titelforbindelsen som et hvidt fast stof, smeltepunkt 227,5-229°C. Dette materiale var identisk med produktet fra eksempel 7 bestemt ved TLC og NMR.

EKSEMPEL 21

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

En opløsning af 0,5 g af produktet fra eksempel 7 blev opløst
5 i 30 ml varmt ethanol og behandlet med en varm opløsning af
0,7 g (+)-di-p-toluoyl-D-vinsyremonohydrat i 10 ml methanol,
og den resulterende opløsning fik lov at krystallisere natten
over, hvilket gav 0,68 g af det ønskede salt. Dette salt blev
opløst i 20 ml varmt dimethylformamid (DMF), fortyndet med 10
10 ml varmt vand og fik lov at krystallisere natten over. Pro-
duktet blev filtreret fra og tørret i vakuum, hvilket gav
0,23 g ca. 90% enantiomerisk rent (som påvist ved NMR) (+)-
di-p-toluoyl-D-vinsyresalt, smeltepunkt 231-233°C. En prøve
på 0,15 g af saltet blev delt mellem 25 ml 8%'s natriumhydro-
15 gencarbonat og 2 x 25 ml chloroform. De forenede ekstrakter
blev tørret og inddampet i vakuum, hvilket gav 0,07 g af den
rene fri base. Basen blev opløst i 5 ml methanol, der var
syrenet med 0,03 g maleinsyre, og saltet fældede ud ved til-
sætning af et overskud af tør ether (80 ml), hvilket gav
20 0,062 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 142-145°C.

TLC Silica, dichlormethan/ethanol/0,88 ammoniak (100:8:1) R_f
0,3, detektion UV og iodplatinisyre, identisk med produktet
fra eksempel 7. Enantiomerforholdet bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ var
93:7 (S:R). En prøve af maleatsaltet udviste ingen signifi-
25 kant optisk drejning i methanol. Den fra maleatsaltet rege-
nererede fri base gav $[\alpha]^{25}_D -14^\circ$ (c = 0,19 i methanol).

EKSEMPEL 22

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

30 En opløsning af 0,5 g af produktet fra eksempel 7 blev opløst
i 30 ml varm methanol og behandlet med en varm opløsning af
0,7 g (-)-di-p-toluoyl-L-vinsyremonohydrat i 10 ml methanol,

og den resulterende opløsning fik lov at krystallisere natten over, hvilket gav 0,8 g af det ønskede salt. Dette salt blev opløst i 20 ml varm dimethylformamid (DMF), fortyndet med 10 ml varmt vand og fik lov at krystallisere i 3 dage. Produktet blev filtreret fra og tørret i vakuum, hvilket gav 0,26 g ca. 95% enantiomerisk rent (som påvist ved NMR) (-)-di-p-toluoyl-L-vinsyresalt, smeltepunkt 170-172°C. En prøve på 0,2 g af saltet blev delt mellem 25 ml 8%'s natriumhydrogencarbonat og 2 x 25 ml chloroform. De forenede ekstrakter blev tørret og inddampet i vakuum, hvilket gav 0,12 g af den rene fri base. Basen blev opløst i 5 ml methanol, der var gjort sur med 0,045 g maleinsyre, og saltet udfældede ved tilsætning af overskud af tør ether (80 ml), hvilket gav 0,08 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 142-145°C.

15 TLC silica, dichlormethan/ethanol/0,88 ammoniak (100:8:1), R_f 0,3, detektion UV og iodplatinisyre, identisk med produktet fra eksempel 7. Enantiomerforholdet, som bestemt ved $^1\text{H-NMR}$, var 95:5. En prøve af maleatsaltet udviste ingen signifikant optisk drejning i methanol. Den ud fra maleatsaltet regenererede fri base gav $[\alpha]_D^{24} +16^\circ$ (c = 0,34 i methanol).

Følgende eksempler illustrerer farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen, der indeholder 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on-hydrochloriddihydrat som den aktive bestanddel (1,25 g af hydrochloriddihydratet indeholder 1,00 g af den fri base). Andre forbindelser ifølge opfindelsen kan formuleres på lignende måde.

TABLETTER TIL ORAL ADMINISTRATION

Tabletter kan fremstilles ved normale metoder såsom direkte presning eller våd granulering.

Tabletterne kan være filmovertrukne med passende filmdannende materialer, fx hydroxypropylmethylcellulose, under anvendelse

af standardteknikker. Tabletterne kan alternativt være sukkerovertrukne.

Direkte presning

Tablet	mg/tablet	
5	<hr/>	
Aktiv bestanddel	4,688	28,125
Calciumhydrogenphosphat BP*	83,06	87,75
Croscarmelloseatrium NF	1,8	1,8
Magnesiumstearat BP	0,45	0,45
10	<hr/>	
Pressevægt	90,0	118,0

* af en kvalitet egnet til direkte presning.

Den aktive bestanddel blev passeret gennem en 0,25 mm sigte og blandet med calciumhydrogenphosphat, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat. Den resulterende blanding blev presset til tabletter under anvendelse af en Manesty F3 tabletmaskine forsynet med 5,5 mm flade stempler med rejfet kant.

Sublingual tablet	mg/tablet	
20	<hr/>	
Aktiv bestanddel	2,5	
Kompressibelt sukker NF	62,5	
Magnesiumstearat BP	0,5	
	<hr/>	
Pressevægt	65,0	

Den aktive bestanddel sigtes gennem en hensigtsmæssig sigte, blandes med excipienserne og presses under anvendelse af passende stempler. Tabletter med andre styrker kan fremstilles ved at ændre enten forholdet mellem aktiv bestanddel og excipienser eller pressevægten og ved at anvende dertil egnede stempler.

Våd granulering

Konventionel Tablet	mg/tablet
Aktiv bestanddel	2,5
5 Lactose BP	151,5
Stivelse BP	30,0
Forgelatineret majsstivelse BP	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
10 Pressevægt	200,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en hensigtsmæssig sigte og blandes med lactose, stivelse og forgelatineret majsstivelse. Der tilsættes hensigtsmæssige volumener af rent vand, og pulveret granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og
 15 blandes med magnesiumstearatet. Granulerne komprimeres derefter til tabletter under anvendelse af stempler med en diameter på 7 mm.

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

Sublingual tablet	mg/tablet
Aktiv bestanddel	2,5
Mannitol BP	56,5
25 Hydroxypropylmethylcellulose	5,0
Magnesiumstearat BP	1,5
Pressevægt	65,5

Den aktive bestanddel sigtes gennem en hensigtsmæssig sigte og blandes med mannitolen og hydroxypropylmethylcellulose.
 30 Der tilsættes passende volumener rent vand, og pulveret

granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og presses til tabletter under anvendelse af passende stempler.

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

Kapsler	mg/kapsel
Aktiv bestanddel	2,5
* Stivelse 1500	97,0
10 Magnesiumstearat BP	1,0
Påfyldningsvægt	100,0

* en form for direkte komprimerbar stivelse.

Den aktive bestanddel sigtes og blandes med excipienserne.
15 Blandingen fyldes i hårde gelatinekapsler størrelse nr. 2 under anvendelse af hensigtsmæssigt maskineri. Andre doser kan fremstilles ved at ændre påfyldningsvægten og, om nødvendigt, ved at ændre kapselstørrelsen tilsvarende.

Sirup

20 Denne kan enten være et sucrosepræparat eller et sucrosefrit præparat.

A. Sucrosesirup	mg/5 ml dosis
Aktiv bestanddel	2,5
25 Sucrose BP	2750,0
Glycerin BP	500,0
Puffer)
Smagsstof)
Farvestof)
30 Konserveringsmiddel) efter behov
Renset vand BP op til	5,0 ml

Den aktive bestanddel, puffer, smagsstof, farve og konserveringsmiddel opløses i noget af vandet, og glycerinet tilsættes. Resten af vandet opvarmes for at opløse sucrosen og afkøles derefter. De to opløsninger forenes, justeres til
5 volumen og blandes. Siruppen klares ved filtrering.

B. Sucrosefri		mg/5 ml dosis
<hr/>		
	Aktiv bestanddel	2,5
	Hydroxypropylmethylcellulose USP	
10	(viskositet type 4000)	22,5
	Puffer)	
	Smagsstof)	
	Farvestof)	
	Konserveringsmiddel)	Efter behov
15	Sødemiddel)	
	Renset vand op til	5,0 ml

Hydroxypropylmethylcellulosen dispergeres i varmt vand, afkøles og blandes derefter med en vandig opløsning indeholdende den aktive bestanddel og de andre af præparatets
20 komponenter. Den resulterende opløsning justeres til volumen og blandes. Siruppen klares ved filtrering.

Injektionspræparat

Injektionspræparater kan administreres ad intravenøs eller subcutan vej.

25 Injektionspræparat		$\mu\text{g/ml}$	
<hr/>			
	Aktiv bestanddel	50	800
	Fortyndet saltsyre BP	til pH 3,5	til pH 3,5
	Natriumchloridinjektions-		
30	opløsning BP	til 1 ml	til 1 ml

Den aktive bestanddel blev opløst i et passende volumen natriumchloridinjektionsopløsning BP, den resulterende op-

løsnings pH blev justeret til pH 3,5 ved hjælp af fortyndet saltsyre BP, hvorefter opløsningen blev fyldt op til volumen med natriumchloridinjektionsopløsning BP og blandet grundigt. Opløsningen blev fyldt i 5 ml klare glasampuller type 1, der blev forsegleet under et topvolumen af luft ved smeltning af glasset efterfulgt af sterilisering ved autoklavering ved 120°C i ikke under 15 minutter.

Trykaerosol til udmålt dosis

	Suspensionsaerosol	mg/udmålt dosis	Pr. dåse
10	<hr/>		
	Aktiv bestanddel,		
	mikroniseret	0,250	66 mg
	Oliesyre BP	0,020	5,28 mg
	Trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
15	Dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidenergimølle til et fint partikelstørrelsesområde. Oliesyren blandes med trichlorfluormethan ved en temperatur på 10-15°C, og det mikroniserede stof blandes ind i opløsningen ved hjælp af en højforskydningsblander. Suspensionen udmåles i aluminiumaerosoldåser, og egnede måleventiler, der afgiver 85 mg suspension, krympes på dåserne, og dichlordifluormethanet trykfyldes på dåserne gennem ventilerne.

	Opløsningsaerosol	mg/udmålt dosis	Pr. dåse
25	<hr/>		
	Aktiv bestanddel,	0,250	30,0 mg
	Ethanol BP	7,500	1,80 g
	Trichlorfluormethan BP	18,875	4,35 g
	Dichlordifluormethan BP	48,525	11,65 g

30 (Oliesyre BP eller et egnet overfladeaktivt middel, fx Span® 85 (sorbitantrioleat) kan også indbefattes).

Den aktive bestanddel opløses i ethanolen sammen med olie-
syren eller det overfladeaktive middel, hvis dette anvendes.
Den alkoholiske opløsning udmåles i egnede aerosolbeholdere
efterfulgt af trichlorfluormethan. Der krympes egnede måle-
5 ventiler på beholderne, og dichlordifluormethan trykfyldes
ind i dem gennem ventilerne.

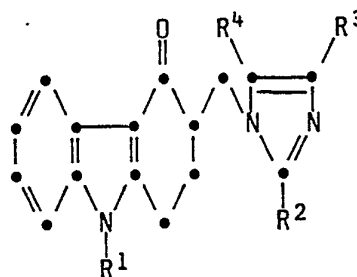
Inhalationspatroner	mg/patron
Aktiv bestanddel (mikroniseret)	0,5
10 Lactose BP op til	25,00

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidenergimølle til
et partikelstørrelsesområde før blanding i en højenergi-
blander med lactose af normal tableletteringskvalitet. Pul-
verblandingen fyldes i hårde gelatinekapsler nr. 3 på en
15 egnet kapslingsmaskine. Patronernes indhold administreres
under anvendelse af en pulverinhalator.

PATENTKRAV

1. 3-Imidazolylmethyltetrahydrocarbazoloner med den almene
formel I

20



I

25 hvor R^1 er hydrogen, C_{1-10} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-6} -
alkenyl, phenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og én af
grupperne R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -
cycloalkyl, C_{2-6} -alkenyl eller phenyl- C_{1-3} -alkyl, og
hver af de to andre grupper, der kan være ens eller
forskellige, er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;

eller fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl eller C_{3-6} -alkenyl.

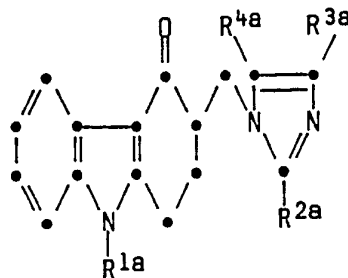
5 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,

k e n d e t e g n e t ved, at én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl eller C_{3-6} -alkenyl, og hver af de to andre grupper, der kan være ens eller forskellige, er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl.

10 4. Forbindelse ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{5-6} -cycloalkyl eller C_{3-4} -alkenyl, og at enten R^2 er hydrogen og R^3 og/eller R^4 er C_{1-3} -alkyl, eller R^2 er C_{1-3} -alkyl og både R^3 og R^4 er hydrogen.

15 5. Forbindelse med den almene formel Ia



Ia

hvor R^{1a} er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2-yl, prop-2-enyl eller cyclopentyl;

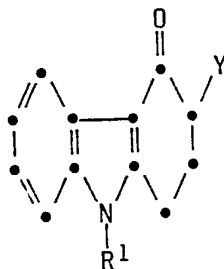
20 R^{3a} er hydrogen; og hvor enten R^{2a} er methyl, ethyl, propyl eller prop-2-yl, og R^{4a} er hydrogen, eller R^{2a} er hydrogen, og R^{4a} er methyl eller ethyl;

og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

6. Forbindelse ifølge krav 1,

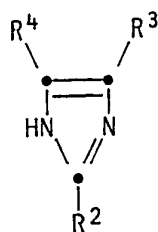
25 k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on i form af et hydrochloridsalt.
- 5 8. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid-dihydrat.
9. Forbindelse ifølge krav 1,
10 k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-(prop-2-enyl)-4H-carbazol-4-on;
9-cyclopentyl-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on,
15 1,2,3,9-tetrahydro-3-[2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-9-(prop-2-yl)-4H-carbazol-4-on,
eller fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.
10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I som defineret i krav 1 eller et fysiologisk
20 acceptabelt salt eller solvat deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at
- A) en forbindelse med den almene formel II



II

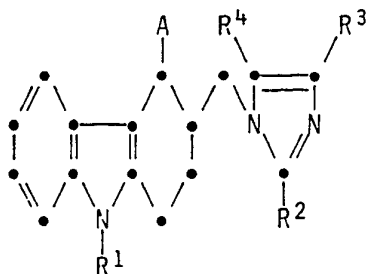
- (hvor R¹ er som defineret i krav 1, og Y er en reaktiv substituent) eller et beskyttet derivat deraf, omsættes med en
25 imidazol med den almene formel III



III

(hvor R², R³ og R⁴ er som defineret i krav 1) eller et salt deraf; eller

B) en forbindelse med den almene formel IV



IV

5

(hvor A er hydrogen eller hydroxy, og R¹, R², R³ og R⁴ er som defineret i krav 1) eller et salt eller et beskyttet derivat deraf oxideres; eller

C) en forbindelse med den almene formel I eller et salt eller
10 et beskyttet derivat deraf omdannes til en anden forbindelse med den almene formel I; eller

D) én eller flere beskyttelsesgrupper fjernes fra en beskyttet form af en forbindelse med den almene formel I;

15 og, hvis en forbindelse med den almene formel I opnås som en blanding af enantiomerer, blandingen eventuelt opspaltes til opnåelse af den ønskede enantiomer;

og/eller, hvis forbindelsen med den almene formel I er i form af en fri base, den fri base eventuelt omdannes til et salt.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 10 (A),
k e n d e t e g n e t ved, at Y er en alkenylgruppe =CH₂
eller en gruppe med den almene formel CH₂Z, hvor Z er et let
fraspalteligt atom eller en let fraspaltelig gruppe.
- 5 12. Fremgangsmåde ifølge krav 10 (C),
k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene
formel I eller et salt eller et beskyttet derivat deraf
omdannes til en anden forbindelse med den almene formel I ved
alkylering eller hydrogenering.
- 10 13. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter mindst én for-
bindelse med den almene formel I som defineret i krav 1 eller
et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf sammen med
mindst én fysiologisk acceptabel bærer eller excipients.
- 15 14. Præparat ifølge krav 13,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 1,2,3,9-tetra-
hydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-
carbazol-4-on eller et fysiologisk acceptabelt salt eller
solvat deraf.
- 20 15. Præparat ifølge krav 13,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 1,2,3,9-tetra-
hydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-
carbazol-4-on-hydrochlorid.
16. Præparat ifølge krav 13,
25 k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 1,2,3,9-tetra-
hydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-
carbazol-4-on-hydrochlorid-hydrat.