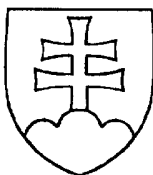


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 4043-91
(22) Dátum podania: 23.12.91
(31) Číslo prioritnej prihlášky: GB8401888,
GB8425959
(32) Dátum priority: 25.01.84, 15.10.84
(33) Krajina priority: GB, GB
(43) Dátum zverejnenia: 09.08.95
(45) Dátum oznámenia o udelení vo Vestníku: 09.08.95
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

277 923

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁶:

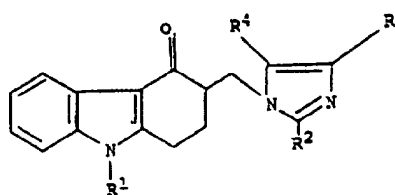
C 07 D 403/06,
C 07 D 209/88,
C 07 D 233/61,
// A 61 K 31/415

(73) Majiteľ patentu: Glaxo Group Limited, Greenford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Coates Ian Harold, Hertford, Hertfordshire, GB;
Humber David Cedric, Greenford, Middlesex, GB;
Bell James Angus, Ware, Hertfordshire, GB;
Ewan George Blanch, Greenford, Middlesex, GB;

(54) Názov vynálezu: 3-Imidazolymetyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónové deriváty, spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

(57) Anotácia:
1,2,3,9-Tetrahydro-3-(imidazol-1-yl-metyl)-4H-karbazol-4-ónové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R¹ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka, fenyl alebo fenylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 3 atómami uhlíka, jeden zo symbolov R², R³ a R⁴ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 3 atómami uhlíka a ostatné symboly, rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka. Riešenie sa týka taktiež spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov a antagonistickým účinkom proti 5HT-receptorom.



(2)

Oblasť techniky

Vynález sa týka 1,2,3,9-tetrahydro-3-(imidazol-1-yl-metyl)-4H-karbazol-4-ónových derivátov, spôsobu ich výroby a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto látky obsahujú. Ide najmä o látky, ktoré pôsobia na určité 5-hydroxytryptamínové receptory (5HT).

Doterajší stav techniky

Receptory 5HT, ktoré sa v hojnom počte vyskytujú v periférnych nervoch a v krvných doštičkách spôsobujú, ako je všeobecne známe, bolestivé pocity u človeka pri špecifickom pôsobení na tieto receptory, ktoré sú uložené na zakončeníach primárnych aferentných nervov. Bolo tiež pozorované, že látky, ktoré antagonizujú účinnok 5HT na neuróny, majú analgetický účinok, napríklad znižujú bolesť pri migréne. 5HT taktiež spôsobujú depolarizáciu na preparáte izolovaného nervu vazu potkana rovnakým mechanizmom, inhibícia tohto účinku je potom v súlade s analgetickým účinkom in vivo.

5HT sa taktiež vo veľkom množstve vyskytujú v nervových dráhach centrálneho nervového systému a je známe, že poruchy dráh, obsahujúcich tieto receptory vedú k zmene správania, napríklad k zmenám nálad, psychomotorickej aktivity, chuti do jedla a k zmenám pamäti. Vzhľadom na to, že uvedené receptory v centrálnom nervovom systéme sú toho istého typu ako 5HT v periférnom nervovom systéme, je možné sa domnievať, že tie zlúčeniny, ktoré antagonizujú účinky na periférnych receptoroch 5HT, budú účinné aj pri niektorých stavoch centrálneho nervového systému ako sú schizofrénia, úzkostné stavy, obezita a mánia.

Doterajšie liečenie uvedených stavov je zaťažené celým radom nevýhod. Napríklad pri známom liečení migrény sa podáva ergotamín, to znamená látka, ktorá spôsobuje neselektívne zmrštenie krvných ciev nielen v oblasti hlavy, ale aj v celom tele. Z tohto dôvodu má ergotamín nežiaduce a potenciálne nebezpečné vedľajšie účinky. Migrénu je tiež možné liečiť podávaním analgetík, napríklad aspirínu alebo paracetamolu, zvyčajne v kombinácii s antiemickou látkou proti zvracaniu, napríklad metaclopramidom, tieto prostriedky však majú len obmedzenú hodnotu.

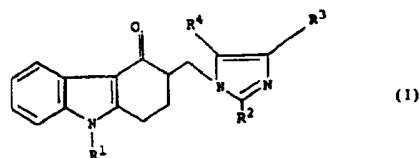
Podobne doterajšie liečenie psychotických porúch, napríklad schizofrénie, sa vykonáva za použitia liekov, ktoré majú závažné vedľajšie účinky, napríklad vyvolávajú extrapyramidové poruchy, ktoré je opäť nutné liečiť.

Je teda zrejmé, že by bolo potrebné navrhnuť bezpečné a účinné látky na liečenie stavov, ktorých príčinou sú poruchy dráh, obsahujúcich receptory 5HT, ako sú migréna alebo psychotické poruchy, ako schizofrénia. Je pravdepodobné, že látky, ktoré sú účinnými a selektívnymi antagonistami "neurónových" 5HT receptorov môžu splniť tieto požiadavky.

Podstata vynálezu

Teraz bolo preukázané, že skupina 3-imidazolylmetyltetrahydrokarbazolových derivátov zahŕňa účinné a selektívne antagonizy uvedených 5HT receptorov.

Podstatu vynálezu tvoria 3-imidazolylmetyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónové deriváty všeobecného vzorca I



kde R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka, fenyl alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, jeden zo symbolov R^2 , R^3 a R^4 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka a ostatné symboly, rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska a solváty, napríklad hydráty.

Je zrejmé, že v prípade, že R^1 znamená alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka, nemôže byť dvojitá väzba uložená tak, aby smerovala k atómu dusíka.

Alkylové skupiny vo všeobecnom vzorci I vo význame všetkých uvedených symbolov môžu mať priamy alebo rozvetvený reťazec a môže ísť napríklad o metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, pentyl, 3-pentyl alebo o hexyl.

Alkenylovou skupinou vo význame všetkých uvedených symbolov môže byť napríklad propenylová skupina. Fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti môže byť napríklad benzyl, fenetyl alebo 3-fenylpropyl.

Cykloalkylovým zvyškom môže byť napríklad cyklopentyl, cyklohexyl alebo cykloheptyl.

Je zrejmé, že atóm uhlíka v polohe 3 tetrahydrokarbazolónového kruhu je asymetrický a môže existovať v konfigurácii R alebo S. Vynález zahŕňa obe jednotlivé izoméry formy zlúčenín všeobecného vzorca I a všetky zmesi týchto izomérov vrátane racemickej zmesi.

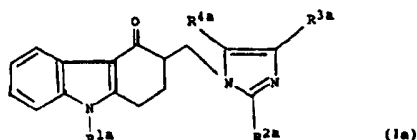
Vhodnými soľami, prijateľnými z fyziologického hľadiska, sú najmä adičné soli indolových derivátov všeobecného vzorca I s organickými alebo anorganickými kyselinami, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, citráty, fumaráty a maleáty. Zo solvátov môže ísť napríklad o hydráty.

Výhodnou skupinou všeobecného vzorca I sú tie látky, v ktorých R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka alebo alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie látky všeobecného vzorca I, v ktorom jeden zo symbolov R^2 , R^3 a R^4 znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka alebo alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka a zvyšné dva symboly, rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka.

Ďalšiu výhodnú skupinu látok predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 6 atómami uhlíka alebo alkenyl s 3 až 4 atómami uhlíka a buď R^2 je atóm vodíka a R^3 a R^4 znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo R^2 znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka a R^3 a R^4 znamenajú atómy vodíka.

Zvlášť výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu je možné vyjadriť všeobecným vzorcom Ia



kde R^{1a} znamená atóm vodíka, metyl, etyl, propyl, 2-propyl, 2-propenyl alebo cyklopentyl; R^{3a} znamená atóm vodíka a buď R^{2a} znamená metyl, etyl, propyl alebo 2-propyl a R^{4a} znamená atóm vodíka alebo R^{2a} znamená atóm vodíka a R^{4a} znamená metyl alebo etyl, ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska a ich solváty, napríklad hydráty.

Z výhodných zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť nasledujúce látky:

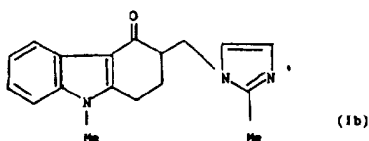
1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-(2-propenyl)-4H-karbazol-4-ón;

9-cyklopentyl-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón a

1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-(2-propyl)-4H-karbazol-4-ón,

ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska, a ich solváty.

Zvlášť výhodnou zlúčeninou podľa vynálezu je 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón, vyjadrený vzorcom Ib



a soli týchto zlúčenín, prijateľné z fyziologického hľadiska a ich solváty, napríklad hydráty. Výhodnou formou tejto zlúčeniny je hydrochloridihydrát.

Je zrejme, že vynález zahŕňa aj ďalšie prijateľné ekvivalenty uvedených látok, t.j. z fyziologického hľadiska prijateľné zlúčeniny, ktoré sú in vivo prevádzané na vlastné zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými a selektívnymi antagonistami odpovede, vyvolanej receptormi 5HT na preparáty izolovaného nervu vazu potkana a z tohto dôvodu sú účinnými a selektívnymi antagonistami receptorov 5HT neuronového typu, uložených na primárnych aferentných nervoch.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné použiť napríklad ako analgetiká, pri ťave bolesti, spojených s migrénou, bolesti hlavy iného typu a na zmiernenie iných foriem bolesti, pre ktoré sú receptory 5HT endogénnym mediátorom.

Pokusy na zvieratách taktiež preukázali, že zlúčeniny podľa vynálezu bude možné použiť aj pri liečbe schizofrénie a iných psychotických porúch. Ako už bolo uvedené, receptory 5HT sú veľmi rozšírené v neuronových dráhach centrálného nervového systému a pri poruchách týchto dráh dochádza k radu porúch vo forme rôznych syndrémov, ide napríklad o poruchy nálady, chuti do jedla a pamäti. Vzhľadom na to, že receptory 5HT v centrálnom nervovom systéme sú toho istého typu ako receptory, ktoré sú uložené na primárnych aferentných zakončeníach, je možné predpokladať, že zlúčeniny podľa vynálezu bude možné použiť aj pri liečbe úzkostných stavov, pri liečbe obezity a mánie.

Najmä zlúčeniny všeobecného vzorca Ia vo vyššie uvedenom význame sú vysoko selektívne a majú veľmi

vysoký účinok. Dobré sa vstrebávajú zo žalúdočného a črevného systému, a sú teda vhodné na perorálne alebo rektálne podanie. Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia nepredlžujú dobu spánku u myši v pentobarbitonovej narkóze, čo znamená, že nedochádza k nežiaducej interakcii s enzýmom, ktorý metabolizuje túto látku. Uvedené látky nemajú žiadny vplyv na normálne správanie sa, sú netoxické a nevyvolávajú žiadne nežiaduce účinky pri podaní u myši až do dávok 1 mg/kg vnútrožilovo.

Zlúčeniny vzorca Ib majú taktiež výnimočne dobré vlastnosti zlúčenín vzorca Ia a pri podávaní u ľudí nebolo možné pozorovať žiadne nežiaduce účinky.

Podstatu vynálezu tvoria také farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska alebo solvát, napríklad hydrát. Tieto prostriedky sú určené na podanie v ľudskom aj veterinárnom lekárstve a môžu byť spracované bežnými postupmi do bežných liekových foriem.

Pri spracovaní zlúčenín podľa vynálezu na farmaceutické prostriedky je možné použiť jeden alebo väčší počet fyziologicky prijateľných nosičov alebo pomocných látok.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť spracované na perorálne podanie, podanie ústnou sliznicou, parenterálne alebo rektálne podanie, alebo je možné ich spracovať na formu, vhodnú na podanie inhaláciou alebo insufláciou do úst alebo do nosa.

Na perorálne podanie môžu mať farmaceutické prostriedky podľa vynálezu napríklad formu tablety alebo kapsule, pripravené zvyčajným spôsobom za použitia pomocných látok, prijateľných z farmaceutického hľadiska, ako sú spojivá, napríklad vopred gelatinizovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza, plnidlá, ako laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo hydrogéfosforečnan vápenatý, kĺzne látky, napríklad stearan horečnatý, mastec alebo oxid kremičitý, dezintegračné činidlo, ako zemiakový škrob alebo sodná soľ glykolátu škrobu alebo znáčadlá, napríklad laurylsíran sodný. Tablety môžu byť potiahnuté zvyčajným spôsobom. Kvapalnými prostriedkami na perorálne podanie môžu byť napríklad roztoky, sirupy alebo suspenzie, alebo môžu byť zlúčeniny dodané vo forme suchého prášku, určeného na zmiešanie s vodou alebo iným nosným prostredím pred použitím. Tieto kvapalné prostriedky je možné pripraviť zvyčajným spôsobom za použitia prísad, bežných pri výrobe tohto typu prostriedku, ako sú činidlá, napomáhajúce vzniku suspenzie, napríklad sorbitolový sirup, deriváty celulózy alebo hydrogenované jedlé tuky, emulgačné prostriedky, napríklad lecitín alebo akácia guma, nevodné nosné prostredia, ako mandľový olej, estery alifatických kyselín, etylalkohol alebo frakcionované rastlinné oleje a tiež konzervačné činidlá, napríklad metyl alebo propyl-hydroxybenzoáty alebo kyselina sorbová. Farmaceutické prostriedky tohto typu môžu tiež obsahovať pufre, chuťové látky, farbivá alebo sladidlá.

Prostriedky na perorálne podanie môžu byť spracované aj tak, aby po ich podaní dochádzalo k riadnemu uvoľňovaniu účinnej látky.

Na podanie ústnou sliznicou môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu spracované zvyčajným spôsobom na tablety alebo kosoštvorcové tablety.

Na parenterálne podanie môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu spracované napríklad na formu, vhodnú na

injekčné podanie. Môže ísť o formu s jednotlivou dávkou, napríklad o ampuly alebo o fľaštičky s obsahom väčšieho počtu dávok, v tomto prípade sa zvyčajne pridáva konzervačný prostriedok. Prostriedok môže mať formu suspenzie, roztoku alebo emulzie v olejovom alebo vodnom nosnom prostredí a môže obsahovať pomocné činidlá, napríklad činidlá, napomáhajúce vzniku suspenzie, stabilizátory a/alebo dispergačné činidlá. Účinnú zložku pre parenterálne podanie je tiež možné dodať vo forme prášku, určeného na zmiešanie s vhodným nosným prostredím, napríklad so sterilnou bezpyrogénou vodou pred použitím.

Pre rektálne podanie je možné spracovať zlúčeniny podľa vynálezu napríklad na čapíky alebo retenčné nálevy, tieto liekové formy obsahujú napríklad bežný základ na výrobu čapíkov, ako kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Okrem vyššie uvedených farmaceutických prostriedkov môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu spracované aj na prostriedky s depotným účinkom. Tieto prostriedky s dlhou dobou účinku môžu byť podané napríklad ako implantáty, napríklad podkožne alebo do svalu alebo vo forme vnútro svalovej injekcie. Je napríklad možné zmiešať zlúčeniny podľa vynálezu s vhodným polymérnym alebo hydrofóbnym materiálom, napríklad ich spracovať na emulziu vo fyziologicky prijateľnom oleji, alebo zmiešať s ionoménicovou živinou, alebo ich spracovať na ťažko rozpustné deriváty, napríklad na ťažko rozpustné soli.

Na podanie inhaláciou sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu dodávať vo forme aerosólových sprejov v tlakovom balení alebo rozprašovači pri súčasnom použití vhodného hnacieho prostriedku, ako je dichlórdifluórmetán, trichlórfuórmetán, dichlórtetrafluórmetán, oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn. V prípade aerosólu pod tlakom je možné uvoľniť určenú jednotlivú dávku použitím odmerného ventilu. Kapsule, napríklad želatínové kapsule na použitie v inhalačnom alebo insulačnom zariadení, môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu a vhodného práškoveho základu, ako je napríklad laktóza alebo škrob.

Navrhovaná dávka zlúčenín podľa vynálezu u človeka s telesnou hmotnosťou približne 70 kg je 0,05 až 20 mg, výhodne 0,1 až 10 mg účinnej zložky pre jednotlivú dávku, ktorú je možné podať napríklad 1 až 4x denne. Dávka bude závisieť od spôsobu podania a od hmotnosti chorého. Je samozrejmé, že môže byť potrebné vykonať bežné odchýlky od uvedeného dávkovania v závislosti od veku a hmotnosti chorého a tiež v závislosti od závažnosti liečeného stavu.

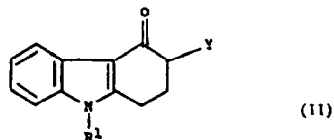
Pri perorálnom podaní bude jednotlivá dávka výhodne obsahovať 0,5 až 10 mg účinnej zložky. Pri parenterálnom podaní je výhodná dávka 0,1 až 10 mg účinnej zložky.

Aerosólové prostriedky sú výhodne upravené tak, že každá dávka, ktorá sa uvoľní stlačením ventilu aerosólovej nádoby odmerá 0,2 až 2 mg zlúčeniny podľa vynálezu, pri použití kapsúl pre insulačný alebo inhalačný prístroj obsahuje táto kapsuľa 0,2 až 20 mg zlúčeniny podľa vynálezu. Celková dávka pri inhalácii za deň sa má pohybovať v rozmedzí 0,4 až 80 mg účinnej látky. Inhaláciou je možné účinnú látku podávať niekoľkokrát denne, napríklad 2 až 8x denne, pričom zakaždým sa uvoľní jedna, dve alebo tri dávky.

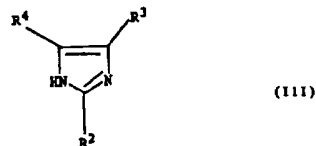
Zlúčeniny podľa vynálezu je možné v prípade potreby podávať v kombinácii s ďalšími účinnými látkami, napríklad s látkami, potláčajúcimi nuseu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska alebo ich solváty alebo ekvivalenty, prijateľné z fyziologického hľadiska, je možné získať niekoľkými postupmi, ktoré budú ďalej uvedené.

Podľa prvého všeobecného postupu A je možné získať zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska, jej solvát alebo jej ekvivalent, prijateľný z fyziologického hľadiska tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca II



kde R^1 má vyššie uvedený význam a Y znamená reaktívnu skupinu, alebo chránený derivát tejto zlúčeniny, s imidazolovým derivátom všeobecného vzorca III



kde R^2 , R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam alebo soľou tohto derivátu.

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca II, ktoré sú východiskovými látkami pri vykonávaní postupu A, môžu byť tie látky, v ktorých Y znamená alkenylovú skupinu $=CH_2$ alebo skupinu vzorca CH_2Z , v ktorej Z znamená ľahko odštiepiteľný atóm alebo skupinu, ako je atóm halogénu, napríklad chlór alebo bróm, acyloxy skupinu, napríklad acetoxy skupinu, trifluórmetánsulfonyloxy skupinu, p-toluénsulfonyloxy skupinu alebo metánsulfonyloxy skupinu, ďalej skupinu všeobecného vzorca $-N^+R^5R^6R^7X^-$, kde R^5 , R^6 a R^7 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú nižší alkyl, napríklad metyl, aryl, napríklad fenyl alebo arylalkyl, napríklad benzyl, alebo R^5 a R^6 tvoria s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, päťčlenný až šesťčlenný kruh, napríklad pyrrolidínový kruh a X znamená anión, napríklad halogenidový ako chlórídový, brómídový alebo jódidový anión alebo ide o skupinu všeobecného vzorca $-NR^5R^6$, v ktorých R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam, napríklad $-N(CH_3)_2$.

V prípade, že Y znamená skupinu $=CH_2$, je postup možné vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, estery, napríklad etylacetát, ketóny, napríklad acetón alebo metylizobutylketón, amidy, napríklad dimetylformamid, alkoholy, napríklad etanol a étery, napríklad dioxán alebo tetrahydrofurán alebo môže ísť o zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná teplota sa pohybuje napríklad v rozmedzí 20 až 100 °C.

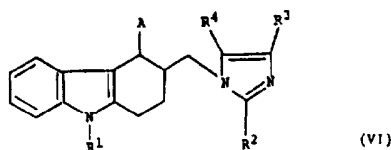
V prípade, že Y znamená skupinu $-CH_2Z$, v ktorej Z znamená atóm halogénu alebo acyloxy skupinu, je možné postup ľahko vykonať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v amide, ako dimetylformamide, v alkohole, napríklad metanole alebo v priemyselnom metylovacom alkohole alebo v halogénalkáne, napríklad dichlórmetáne pri teplote v rozmedzí -10 až 150 °C, napríklad 20 až 100 °C.

Reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu $-CH_2Z$, v ktorej Z znamená skupinu $-N^+R^5R^6R^7X^-$ je možné ľahko vykonať vo vhodnom

rozpúšťadla, ako je voda, amid, napríklad dimetylformamid, ketón, napríklad acetón alebo éter, napríklad dioxán, reakčná teplota sa pohybuje v rozmedzí 20 až 150 °C.

Reakciu za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{Z}$, kde Z znamená skupinu všeobecného vzorca $-\text{NR}^2\text{R}^6$ je možné ľahko vykonať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad vo vode alebo alkohole, ako metanole alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel pri teplote 20 až 150 °C.

Podľa ďalšieho uskutočnenia B je možné získať zlúčeninu všeobecného vzorca I tak, že sa oxiduje zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde A znamená atóm vodíka alebo hydroxylovú skupinu a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam, alebo soľ tejto zlúčeniny alebo jej chránený derivát.

Oxidáciu je možné vykonať za použitia bežných postupov a reakčné činidlá a reakčné podmienky je nutné voliť tak, že oxidáciu je výhodne možné vykonať za použitia mierneho oxidačného činidla.

V prípade, že sa oxiduje zlúčenina všeobecného vzorca IV, v ktorom A znamená atóm vodíka, zahŕňa vhodné oxidačné činidlá chinóny za prítomnosti vody, napríklad 2,3-dichlór-2,6-dikýano-1,4-benzochinón alebo 2,3,5,6-tetrachlór-1,4-benzochinón, ďalej je možné použiť oxid seleničitý alebo oxidačné činidlo s obsahom štvormocného céria ako amóniumnitrát céria alebo oxidačné činidlo s obsahom šesťmocného chrómu, napríklad roztok kyseliny chrómovej v acetóne, napríklad Jonesovo reakčné činidlo alebo je možné použiť aj oxid chrómový v pyridíne.

Pri oxidácii zlúčeniny všeobecného vzorca IV, v ktorom A znamená hydroxylovú skupinu, sú vhodnými oxidačnými činidlami napríklad chinóny v prítomnosti vody, ako 2,3-dichlór-2,6-dikýano-1,4-benzochinón alebo 2,3,5,6-tetrachlór-1,4-benzochinón, ďalej ketóny, ako acetón, metyletylketón alebo cyklohexanón za prítomnosti bázy, napríklad terc.butoxidu hlinitého, ďalej je možné použiť oxidačné činidlo na báze šesťmocného chrómu, napríklad roztok kyseliny chrómovej v acetóne, ako je Jonesovo reakčné činidlo alebo oxid chrómový v pyridíne, ďalej N-halogénsukcinimid, napríklad N-chlórsukcinimid alebo N-bromsukcinimid, ďalej dialkylsulfoxidy, napríklad dimetylsulfoxid za prítomnosti aktivačného činidla, ako N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu alebo acylhalogenidu, ako alychloridu alebo tosylchloridu, ďalej je možné použiť aj komplex pyridínu a oxidu sírového alebo dehydrogenačný katalyzátor, napríklad chromit meďnatý, oxid zinočnatý, meď alebo striebro.

Vhodným rozpúšťadlom je napríklad ketón, ako acetón alebo butanón, éter, ako tetrahydrofurán alebo dioxán, amid, ako dimetylformamid, alkohol, ako metanol, uhľovodík, napríklad benzén alebo toluén, halogenovaný uhľovodík, napríklad dichlórmetán, voda a zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Postup sa zvyčajne vykonáva pri teplote -70 až 50 °C. Zvolená reakčná teplota samozrejme závisí od použitého oxidačného činidla.

Podľa ďalšieho postupu C je možné prevádzať zlúče-

ninu všeobecného vzorca I, jej soľ alebo jej chránený derivát na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I za použitia zvyčajných postupov. Takýmto zvyčajným postupom je napríklad alkylácia, ktorú je možné vykonávať v akejkoľvek polohe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom jeden alebo oba symboly R^1 a R^2 znamenajú atómy vodíka. Ďalším zvyčajným postupom je hydrogenácia, ktorú je možné použiť napríklad na premenu alkenylového substituenta na alkylový substituent. Pod pojmom alkylácia sa v tomto prípade zahŕňa aj zavedenie príbuzných skupín, napríklad cykloalkylovej alebo alkenylovej skupiny. Je napríklad možné previesť zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená atóm vodíka na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Vyššie uvedenú alkylačnú reakciu je možné vykonať za použitia príslušného alkylačného činidla, ktoré sa volí zo zlúčenín všeobecného vzorca R^*X^* , v ktorom R^* znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a X^* znamená ľahko odštiepiteľnú skupinu, napríklad halogenidovú skupinu alebo acyloxy skupinu vo význame, ktorý bol vyššie uvedený pre Y alebo môže ísť o sulfát všeobecného vzorca $(\text{R}^*)_2\text{SO}_4$.

Alkylačnú reakciu je možné ľahko vykonať v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v amide ako dimetylformamide, v éteri, ako tetrahydrofuráne alebo v aromatickom uhľovodíku, napríklad toluéne, výhodne za prítomnosti bázy. Vhodné bázy zahŕňujú napríklad hydridy alkalických kovov, napríklad hydrid sodný, ďalej amidy alkalických kovov, napríklad amid sodný, uhličitany alkalických kovov, ako uhličitán sodný alebo alkoxidy alkalických kovov, ako metoxid alebo terc.butoxid sodný alebo draselný. Reakciu je možné vykonávať pri teplote v rozmedzí -20 až 100, výhodne 0 až 50 °C.

Hydrogenáciu podľa postupu C je možné vykonávať za použitia bežných postupov, napríklad pôsobením vodíka za prítomnosti katalyzátora na báze ušľachtileho kovu, ako je paládium, Raneyov nikl, platina, oxid platiny alebo ródium. Katalyzátor je možné použiť na nosiči, napríklad na aktívnom uhlí alebo je možné použiť homogénny katalyzátor, napríklad tris(trifenylfosfin)ródiumchlorid. Hydrogenácia sa zvyčajne vykonáva v rozpúšťadle, napríklad alkohole, ako etanole, amide, ako dimetylformamide, éteri, ako dioxáne alebo esteri, ako etylacetáte pri teplote v rozmedzí -20 až 100 °C, výhodne 0 až 50 °C.

Je zrejmé, že pri vykonávaní vyššie uvedených premien, môže byť nutné alebo žiaduce chrániť citlivé skupiny v zlúčenine tak, aby nedošlo k nežiaducim vedľajším reakciám. Ochranné skupiny, použité pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I sú výhodne tie skupiny, ktoré je možné ľahko odštiepiť vo vhodnom stupni reakčného systému, zvyčajne v poslednom stupni. Môže sa napríklad ukázať, že v priebehu reakčného sledu môže byť žiaduce chrániť ketoskupinu, napríklad vo forme ketalu alebo tioketalu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je teda možné pripraviť ešte ďalším postupom D, ktorý spočíva v tom, že sa odstránia akékoľvek chrániace skupiny z chránenej formy zlúčeniny všeobecného vzorca I. Odstránenie chrániacich skupín je možné uskutočniť za použitia

bežných postupov tak, ako boli opísané napríklad v publikácii *Protective Groups in Organic Chemistry*, Ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973. Napríklad ketalovú skupinu, ako alkylénketalovú skupinu je možné odstrániť pôsobením anorganickej kyseliny, ako kyseliny chlorovodíkovej. Tioketalovú skupinu je možné odštiepiť pôsobením ortuťnatej soli, napríklad chloridu ortuťnatého vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad etanole.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné previesť na fyziologicky prijateľné soli bežným spôsobom. Je napríklad možné na voľnú bázu všeobecného vzorca I pôsobiť príslušnou kyselinou, výhodne ekvivalentným množstvom tejto kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad vo vodnom etanole.

Fyziologicky prijateľné zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť zvyčajnými postupmi.

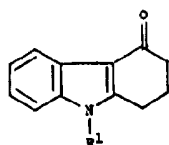
Jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu je možné získať tak, že sa rozdelí zmes enantiomérov, napríklad racemická zmes zvyčajným spôsobom, napríklad za použitia opticky aktívnej kyseliny, ako bolo opísané napríklad v publikácii *Stereochemistry of Carbon Compounds*, E. L. Eliel, McGraw Hill 1962 a *Tables of Resolving Agents*, S. H. Wilen.

Príkladom opticky aktívnych kyselín, ktoré je možné použiť na uvedené delenie tak, že sa vytvorí soľ týchto látok s racemickými zlúčeninami, môžu byť R a S formy organických karboxylových a sulfónových kyselín, ako sú napríklad kyselina vínna, kyselina di-p-toluoylvínna, kyselina gáforsulfónová a kyselina mliečna. Takto získanú zmes izomérnych solí je potom možné od seba oddeliť napríklad použitím frakčnej kryštalizácie za získania diastereoizomérov a potom je prípadne možné previesť požadovaný optický aktívny izomér na zodpovedajúcu bázu.

Vyššie uvedené postupy, uvedené na výrobu zlúčenín podľa vynálezu, je možné použiť ako hlavný posledný stupeň pri výrobe týchto zlúčenín. Tie isté všeobecné postupy je možné použiť na zavedenie požadovaných skupín do medziproduktu v akomkoľvek stupni výroby požadovanej látky a je teda zrejme, že tieto všeobecné postupy je možné rôznym spôsobom kombinovať vo forme viacstupňového postupu. Sled reakčných stupňov vo viacstupňovom postupe je však nutné voliť tak, aby použité reakčné podmienky neovplyvnili tie skupiny v molekule, ktoré sú žiaduce vo výslednom produkte.

Východiskové látky všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu $=CH_2$, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu všeobecného vzorca $CH_2N^+R^5R^6R^7X^-$, v ktorom jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam, reakciou s bázou vo vhodnom rozpúšťadle. Príkladom vhodnej bázy môžu byť hydroxidy alkalických kovov, napríklad hydroxid draselný alebo uhličitany alebo hydrogenuhličitany alkalických kovov, napríklad hydrogenuhličitan sodný.

Kvartérne soli je možné vytvoriť zo zodpovedajúceho terciárneho amínu reakciou s alkylačným činidlom, napríklad metyljodidom alebo dimetylsulfátom, výhodne vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad dimetylformamide. Terciárny amín je možné pripraviť reakciou tetrahydrokarbazolónu všeobecného vzorca V

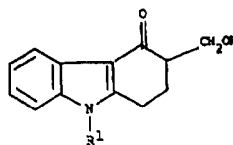


(V)

kde R^1 má vyššie uvedený význam, s formaldehydom a so zodpovedajúcim sekundárnym aminom, prípadne vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v alkohole ako etanole.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné pripraviť napríklad spôsobom, opísaným v publikácii H. Iida a ďalší, *J. Org. Chem.*, 1980, zv. 45, č. 15, str. 2938 až 2942.

Východiskové látky všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu $-CH_2Z$, v ktorej atóm halogénu alebo acyloxyskupinu, je možné pripraviť zo zodpovedajúceho hydroxymetylového derivátu všeobecného vzorca VI



(VI)

kde R^1 má vyššie uvedený význam.

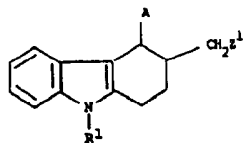
Uvedený derivát je možné získať tak, že sa uvedie do reakcie tetrahydrokarbazolón všeobecného vzorca V s formaldehydom, výhodne vo vhodnom rozpúšťadle, ako v alkohole, napríklad etanole a výhodne za prítomnosti bázy.

Zlúčeniny, v ktorých Z znamená atóm halogénu, je možné získať tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca VI s halogenačným činidlom, napríklad s trihalogenidom fosforu, ako chloridom fosforitým.

Zlúčeniny, v ktorých Z znamená acyloxyskupinu, je možné pripraviť tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca VI s príslušným acylačným činidlom, napríklad s anhydridom kyseliny alebo so sulfonylhalogenidom, napríklad so sulfonylchloridom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu vzorca $-CH_2Z$, kde Z znamená atóm halogénu, je tiež možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená skupinu $=CH_2$ s príslušným halogenidom, napríklad s chlorovodíkom, zvyčajne vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v éteri, ako dietyléteri.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV je možné pripraviť tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca VII



(VII)

kde R^1 a A majú vyššie uvedený význam a Z^1 znamená ľahko odštiepiteľný atóm alebo skupinu, ako atóm halogénu, acyloxyskupinu alebo skupinu $-N^+R^8R^9R^{10}X^-$, vo význame, ktorý bol uvedený vyššie pre symbol Z^1 , s imidazolom všeobecného vzorca III spôsobom podľa vyššie uvedeného postupu A.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, napríklad pôsobením lítiumaluminiumhydridu alebo tetrahydridoboritanu sodného.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, v ktorom A znamená atóm vodíka, je možné pripraviť aj tak, že sa

uvedie do reakcie zlučenina všeobecného vzorca VII, v ktorom A znamená hydroxylovú skupinu a ostatné symboly majú vyššie uvedený význam, s tosylhalogenidom, napríklad tosylchloridom a výsledný tosylát sa redukuje lítiumaluminiumhydridom.

Vynález bude vysvetlený nasledujúcimi príkladmi, v ktorých sú teploty uvedené v °C. Tam, kde je to uvedené, boli roztoky sušené síranom sodným, tuhé látky boli sušené vo vákuu oxidom fosforečným cez noc pri teplote 50 °C. Chromatografia bola vykonávaná podľa publikácie W. C. Still a ďalší, J. Org. Chem., 1978, 43, 2923 až 2925, za použitia silikagelu Kieselgel 9385.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

4-Oxo-N,N,N-trimetyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-yl-metylamónium jodid.

Roztok 0,53 g 3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónu v 15 ml jódmetánu sa zahrieva 5 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa zmes odparí do sucha, čím sa získa 0,84 g produktu ako biela tuhá látka s teplotou topenia 202 až 205 °C.

Príprava 2

4-Oxo-N,N,N,N-tetrametyl-2,3,4,9-tetrahydro-karbazol-3-metylamónium jodid.

Suspenzia 3,80 g 3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-4H-karbazol-4-ónu v 100 ml jódmetánu sa varí 57 hodín pod spätným chladičom. Výsledná suspenzia sa odparí vo vákuu, čím sa získa 5,72 g výsledného metylamóniumjodidu ako tuhá látka s teplotou topenia 192 až 195 °C.

Príprava 3

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-metylén-4H-karbazol-4-ón.

Roztok 5,0 g produktu z prípravy 2 v 20 ml vody sa zmieša so 6,55 ml 2 N roztoku uhličitanu sodného a zmes sa 45 minút zahrieva na teplotu 35 °C. Výsledná suspenzia sa ochladí na 0 °C, tuhý podiel sa odfiltruje, premyje sa vodou a potom sa vysuší, čím sa získa 2,8 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 127 až 129 °C.

Príprava 4

2,3,4,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-1H-karbazolmaleát.

90 mg tetrahydridoboritanu sodného sa pod dusíkom pridá za miešania k roztoku 500 mg produktu z príkladu 7 v zmesi 3 ml metanolu a 3 ml chloroformu. Zmes sa 48 hodín mieša, pričom po 17,75 hodinách a po 42 hodinách sa pridá ešte 250 mg tetrahydridoboritanu sodného, potom sa suspenzia delí medzi 15 ml 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 3 x 10 ml chloroformu. Vodná vrstva sa alkalizuje pridaním tuhého uhličitanu sodného, extrahuje sa 3 x 10 ml chloroformu, extrakty sa spoja a premyjú sa 2 x 10 ml vody a 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysušia sa a odparia vo vákuu. Získa sa 557 mg peny, ktorá sa chromatografuje, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v objemovom pomere 300:10:1, čím sa získa 200 mg tuhého podielu. Tento materiál sa za varu pod spätným chladičom roz-

pustí v 3 ml absolútneho etanolu a pridá sa za stáleho varu pod spätným chladičom roztok 80 mg kyseliny maleinovej v 1 ml absolútneho etanolu. Horúci roztok sa prefiltruje, premieša a súčasne zriedi 40 ml bezvodého éteru, čím sa získa 240 mg produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 138,5 až 140 °C.

Príprava 5

2,3,4,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-1H-karbazol-4-ol.

30,0 g produktu z príkladu 7 sa pridá pod dusíkom k miešanej suspenzii 7,75 g lítiumaluminiumhydridu v 750 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Zmes sa 1 hodinu varí pod spätným chladičom a potom sa ochladí v ľade. Vzniknutá suspenzia sa opatrne zriedi 100 ml 15% vodného roztoku tetrahydrofuránu a 100 ml vody, odparí sa vo vákuu a výsledná tuhá látka sa extrahuje 2 x 500 ml dichlórmetánu. Organické extrakty sa odparia vo vákuu, čím sa získa 16,4 g tuhého podielu, ktorý sa chromatografuje na krátkom stĺpci oxidu kremičitého (500 g Kieselgel 60, Merck RTM 7747), ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v objemovom pomere 150:10:1, čím sa získa 13,4 g výsledného produktu vo forme peny. T.l.c. za použitia oxidu kremičitého a zmesi dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v pomere 150:10:1. Rf = 0,34 a 0,36 (dva páry diastereoizomérov), detekcia ultrafialovým svetlom a kyselinou jódplatičitou.

NMR (CDCl₃ + CD₃OD (1 kvapka)): 1,6 - 2,3 a 2,6 - 3,0 (5H, m), 2,32 a 2,40 (3H, s+s, Me v dvoch odlišných izoméroch), 3,32 (3H, s, NMe), 3,65 - 4,3 (2H, m, CHCH₂N), 4,75 - 4,85 (1H, m CH-OH), 6,8 - 7,8 (CH, m, aromatické).

Príklad 1a

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón-hydrochlorid.

Roztok 2,0 g produktu z prípravy 2 a 5,0 g 2-metylimidazolu v 30 ml bezvodého dimetylformamidu sa mieša pod dusíkom 16,75 hodín pri teplote 95 °C a potom sa nechá ochladiť. Vykryštalizovaný tuhý podiel sa odfiltruje, premyje sa ľadovo chladným bezvodým dimetylformamidom (3 x 2 ml) a potom 2 x 10 ml bezvodého éteru, potom sa vysuší. Získa sa 0,60 g výsledného tuhého produktu, ktorý sa uvedie do suspenzie v zmesi 30 ml absolútneho etanolu a 1 ml etanolového roztoku kyseliny chlorovodíkovej a vzniknutá zmes sa mierne zahreje na získanie roztoku, ktorý sa potom za tepla prefiltruje. Filtrát sa potom zriedi bezvodým éterom, čím dôjde k vylúčeniu 0,6 g tuhého produktu, ktorý sa nechá prekryštalizovať z absolútneho etanolu, čím sa získa 0,27 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 186 až 187 °C.

Analýza pre C₁₈H₁₉N₃O · HCl · H₂O
vypočítané C 62,3 H 6,1 N 12,1 %
nájdené C 61,9 H 6,4 N 11,8 %

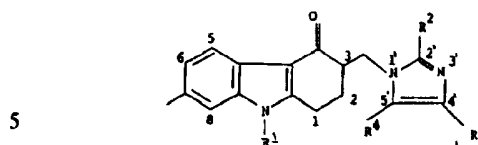
Spôsobom, podobným spôsobu podľa príkladu 1a je možné získať aj výsledné produkty, podrobnosti o zložení týchto produktov a o ich základných parametroch sú uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

V príkladoch 1e, 1f a 1g bola ako východisková látka použitý 2,3,4,9-tetrahydro-9-N,N,N-tetrametyl-4-oxo-1H-karbazol-3-metylamóniummetánsulfát. C^{ox} znamená cyklohexyl.

Tabuľka 1

pr. č.	vzorec I				hmotnosť v.m. g	hmotnosť imidazolu g	objem rozpúšťad. ml	soľ	hmotnosť produktu g	teplota topenia	molekulový vzorec	analýza					
	H ¹	H ²	H ³	H ⁴								nájdene			vypočítané		
1b	Cl ₃	II	II	II	2.00	4.10	30	HCl	0.70	199.5-200.5 ^a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O. HCl.0.6H ₂ O	62.05	5.5	12.7	61.8	5.9	12.7
1c	Cl ₃	II	Cl ₃	Cl ₃	0.8	0.6	5	Heleate	0.50	151-152	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O. C ₈ H ₄ O ₄ .0.2H ₂ O	64.6	6.0	9.8	64.7	6.0	9.8
1d	Cl ₃	I	Pr	II	3.2	2.9	40	HCl	1.0	170-182 ^a	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O. HCl.0.5H ₂ O	64.9	6.9	11.2	65.5	6.9	11.45
1e	He	II	Cl ₂ Ph	II	0.8	1.2	5	HCl	0.25	130-135 ^a	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. HCl. 0.5H ₂ O	69.1	6.1	9.9	69.5	6.1	10.1
1f	He	II	II	Cl ₂ Ph				-	0.05	170-174 ^a	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. 1.5 H ₂ O	72.8	6.2	10.5	72.7	6.6	10.6
1g	He	C	II	II	1.0	1.6	30	HCl	0.3	150-155 ^a	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O. HCl. 0.3H ₂ O	60.5	7.55	10.4	60.4	7.35	10.4

Zlúčeniny 1e a 1f boli pripravené v tom istom pokuse a ich izoméry boli od seba oddelené na krátkom chromatografickom stĺpci spôsobom podľa publikácie D. F. Taber, J. Org. Chem., 1982, 47, 1351, ako elučné činidlo bola použitá zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 30:10:1. Získané hodnoty ¹H NMR pre zlúčeninu z príkladu 1e, 1f a 1g sú uvedené v nasledujúcej tabuľke



5

d = dublet
dd = dublet dubletov
s = singlet

10

rozpúšťadlo

¹H NMR spektrum - 250 MHz
Vybrané posuny protónov a viacpočetné signály

		Karbazononové protóny imidazoly1 imidazolové aromatické alifatické metylénové protóny H-5,6,7,8 CH ₂ -1 a protóny H-2'H-4'ale- CH ₂ -2,H-3 bo H-5'					
1e	d ₆ -DMSO	7,2-8,05	2,91-3,25	4,47(dd) a	9,20s	7,55s	
			1,75-2,3	4,64(dd)			
1f	CDCl ₃ + DMSO	7,15-8,05	2,6-3,05	4,02(dd) a	8,17s	6,93s	
			1,75-2,1	4,63(dd)			
1g	d ₆ -DMSO	7,2-8,05	okrem iné- ho 2,9-3,3	4,42(dd) a	-	7,61d	
			1,6-2,2	4,73(dd)		a	
						7,78d	

Príklad 2

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón-maleát.

300 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metylimidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu sa uvedie do suspenzie v 5 ml horúceho etanolu a pridá sa 116 mg kyseliny maleinovej. Roztok sa ochladí a vykryštalizovaná biela tuhá látka sa prefiltruje a vysuší, čím sa získa 300 mg výsledného produktu s teplotou topenia 132,3 °C.

Príklad 3a

1,2,3,9-Tetrahydro-3-(1H-imidazol-1-yl-metyl)-4H-karbazol-4-ón.

Roztok 0,84 g produktu z prípravy 1 a 0,90 g imidazolu v 25 ml dimetylformamidu sa zohrieva 6 hodín na

105 °C, potom sa zmes ochladí, vlej sa do 200 ml vody a zmes sa extrahuje šesťkrát etylacetátom. Extrakty sa spoja, premyjú, vysušia a odparia, čím sa získa tuhý produkt, ktorý sa čistí na stĺpci oxidu kremičitého (Merck 7734), ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 4 : 1. Po dvojitoťom prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a metanolu sa získa 0,095 g výsledného produktu vo forme kryštalickej tuhej látky s teplotou topenia 220 až 222 °C. T.l.c.: oxid kremičitý, zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 100:8:1. R_f = 0,33, detekcia ultrafialovým svetlom a kyselinou jódplatičitou.

Podobným spôsobom je možné pripraviť zlúčeniny, uvedené v tabuľke II, v tabuľke sú uvedené reakčné podmienky a parametre výsledných látok. Tvorba solí bola vykonávaná spôsobom podľa príkladu 2.

Tabuľka 2

pr. č.	vzorec I				hmotn. v.m. (g)	hmotn. prísl. imida- zolu(g)	objem rozp. (ml)	reakčná doxa/T h/ °C	výsledná soľ	hmotn. produk- t °C	teplota topenia
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴							
3b	H	CH ₃	H	H	6,60	17,00	75	17,25/ 100	maleát	0,40	155 - 156
3c	H	CH ₂ CH ₃	H	H	7,00	10,50	75	18/85	maleát	0,48	154,5-156
3d	H	CH ₂ Ph	H	H	3,00	3,10	25	24/100	maleát	0,61	100,5-102
3e	H	H	CH ₃	H	1,00	2,2	5	18/95	maleát	0,16	144-145,5
3f	H	H	H	CH ₃	1,00	2,2	5	18/95	maleát	0,09	143 - 144
3g	H	γ	H	H	1,80	1,0	20	20/100	HCl	0,11	142 - 146

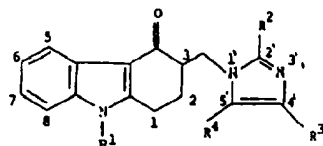
¹H NMR spektrum, získané pri 250 MHz v D₆-DMSO
Vybrané posuny protónov a viacpočetné signály

pr. č.	Karbazolóny		imidazolylmetylén		izimidazol	
	aromatické H-5,6,7,8	alifatické CH ₂ -1 a CH ₂ -2 H-3			H-2'	H-4' a/alebo H-5'
3b	7,1-8,05	3,0-3,25 1,9-2,2	4,29(dd) a 4,69(dd)		-	7,57d a 7,67
3c	7,15-8,05	3,0-3,25 1,9-2,2	4,32(dd) a 4,72(dd)		-	7,61d a 7,69d
3d	7,15-8,05	2,85-3,1 1,8-2,05	4,28(dd) a 4,71(dd)		-	7,59d a 7,71d
3e	7,15-8,05	3,0-3,20 1,75-2,25	4,48(dd) a 4,62(dd)		8,97s	7,46s
3f	7,15-8,05	3,0-3,20 1,90-2,20	4,29(dd) a 4,74(dd)		8,93s	7,41s
3g	7,1-8,0	2,9-3,2 1,75-2,1	6,32(dd) a 6,70(dd)		-	7,75d a 7,83d

Poznámky k tabuľke II:

Zlúčeniny 3e a 3f boli pripravené v tom istom pokuse a izoméry boli od seba oddelené preparatívnou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou za použitia stĺpca Zorbax-Sil, ako elučné činidlo bola použitá zmes hexánu, etylacetátu, etanolu a 0,88% amoniaku v pomere 400:100:100:0,6.

V tabuľke II sú polohy protónov číslované pozdĺž polôh naznačených v nasledujúcom všeobecnom vzorci:



Symbody v tabuľke II majú nasledujúce významy:

d = dublet

dd = dublet dubletov

s = singlet

γ = znamená skupinu vzorca



Príklad 4

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón.

Roztok 1,0 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu v 10 ml bezvodého dimetylformamidu sa pridá po kvapkách pod dusíkom k miešanej, ľadom chladenej suspenzii 0,11 g hydridu sodíka v oleji, suspenzia je 80% a mieša sa v zmesi s 5 ml bezvodého dimetylformamidu. Po 0,5 hodine sa pridá ešte 0,34 ml dimetylsulfátu a roztok sa mieša ešte 4 hodiny pri teplote miestnosti. Výsledná tuhá látka sa prefiltruje, premyje sa 2 x 5 ml ľadovo chladného bezvodého dimetylformamidu a 3 x 15 ml bezvodého éteru a potom sa suší, čím sa získa 0,25 g výsledného produktu vo forme tuhej látky s teplotou topenia 223 až 224 °C za rozkladu. T.l.c.: oxid kremičitý a zmes chloroformu a metanolu 93:7, Rf = 0,27 pri detekcii ultrafialovým svetlom a kyselinou jódplosťou, produkt je totožný s produktom z príkladu 1a.

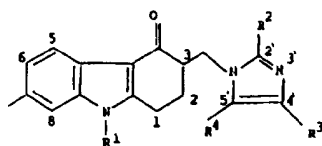
Podobným spôsobom je možné pripraviť aj pri použití príslušného alkylačného činidla zlúčeniny, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke III spolu so základnými reakčnými podmienkami a parametrami produktu.

Tabuľka 3

príkl. č.	alkylačné činidlo	R ²	R ³	R ⁴	doba reakcie	solt	pro- dukt g	teplota topenia	molekulový vzorec	analýza %			
										nájdene	vypočítané	C	H
4b	Me ₂ SiH ₄	CH ₃ CH ₃	II	II	0.5	HCl	0.13	211- 212°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O. HCl.0.5H ₂ O	64.7	6.5	11.0	64.7 6.6 11.0
4c	PhSiH ₃	CH ₃ Ph	II	II	4	Halobál	0.32	143- 145°	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O. C ₆ H ₅ H ₄	69.15	5.5	8.5	69.1 5.6 8.65
4d	Et ₂ SiH ₄	CH ₃	II	II	6.5	Halobál	0.67	139- 140°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.C ₂ H ₅ H ₄	65.15	6.1	9.85	65.25 5.95 9.9
4e	PhSiH ₃ U ₂	CH ₃	II	II	5.75	Halobál	1.00	138- 151.5°	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O.C ₆ H ₅ H ₄	69.1	5.65	8.55	69.1 5.6 8.65
4f	CH ₃ (CH ₂) ₃ I	CH ₃	II	II	7.25	Halobál	1.16	118- 119°	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O.C ₄ H ₉ H ₄	67.4	6.9	8.7	67.6 6.9 8.8
4g	Ph(CH ₂) ₃ Br	CH ₃	II	II	5.75	Halobál	0.84	95- 96.5°	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O. C ₆ H ₅ H ₄ .0.2H ₂ O	69.5	5.9	8.8	69.7 6.1 8.1
4h	CH ₃ (CH ₂) ₃ OSu ₂ -  -CH ₃	CH ₃	II	II	9 50°	Halobál	0.14	50-51°	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O.C ₂ H ₅ H ₄ . 0.3H ₂ O	66.7	7.8	7.8	66.6 7.8 8.0
4i	Et ₂ ClOSu ₂ -  -CH ₃	CH ₃	II	II	141 40°	HCl	0.12	131-133°	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O.HCl. 0.1H ₂ O	65.8	7.9	10.5	65.4 7.5 10.4

Poznámka k tabuľke III:

Polohy protónov v tabuľke sú číslované podľa nasledujúceho všeobecného vzorca:



d = dublet

dd = dublet dubletov

s = singlet

rozpušťačadlo

¹H NMR spektrá pri 250 MHz
Vybrané posuny protónov a viacpočetné signály

		Karbazonové protóny imidazolyl izmidazolové aromatické alifatické metylénové protóny H-5,6,7,8 CH ₂ -1 a protóny H-2'H-4'ale- CH ₂ -2,H-3 bo H-5'				
4g	d ₆ -DMSO	7,15-8,1	2,9-3,2 1,9-2,2	6,29(dd) 6,68(dd)	-	7,55d a 7,65d
4h	d ₆ -DMSO	7,2-8,1	2,9-3,3 1,8-2,2	6,26(dd) 6,65(dd)	-	7,42d a 7,57d

Príklad 5

9-Cyklopentyl-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónmaleát.

Roztok 1,20 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu v 9 ml bezvodého dimetylformamidu sa pridá k miešanej, ľadovo chladenej suspenzii 0,14 g hydridu sodíka v oleji s koncentráciou 80 % v 2 ml bezvodého dimetylformamidu pod dusíkom a zmes sa ešte 1/4 hodiny mieša. Potom sa pridá 0,51 ml brómcyklopentánu a miešaný roztok sa zohrieva 18,5 hodín na teplotu 100 °C. Potom sa roztok nechá ochladiť a delí sa medzi 100 ml vody a 3 x 70 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 2 x 50 ml 2 N uhličitánu sodného, 2 x 50 ml vody a 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysušia, odparia do sucha a čistia chromatografiou, na elúciu sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 150:10:1, čím sa získa 0,27 g oleja. Tento olej sa rozpustí pri teplote varu pod spätným chladičom v 7 ml etanolu a pridá sa pri tej istej teplote pod spätným chladičom roztok 0,10 g kyseliny maleínovej v 0,5 ml vriaceho absolútneho etanolu. Horúci roztok sa prefiltruje a za miešania sa zriedi 20 ml bezvodého etyléteru. Výsledná žltá guma sa premýva kvapalina sa nechajú stáť. Vykryštalizovaný tuhý podiel sa prefiltruje, premyje sa 3 x 5 ml bezvodého etanolu a potom sa vysuší, čím sa získa 0,058 g produktu ako biela kryštalická tuhá látka s teplotou topenia 104,5 až 106 °C.

Analýza pre C₂₂H₂₃N₃O . C₄H₄O₄ . 0,6 H₂O
vypočítané C 65,8 H 6,4 N 8,9 %
nájdené C 65,95 H 6,4 N 8,6 %

Príklad 6

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-(2-propenyl)-4H-karbazol-4-ónmaleát.

Roztok 1,0 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu v 6 ml bezvodého dimetylformamidu sa pridá k miešanej, ľadovo chladenej suspenzii 0,12 g hydridu sodného vo forme 80 %

suspenzie v oleji v 2 ml bezvodého dimetylformamidu. Po 1/4 hodine sa pridá alylbromid, roztok sa ešte 1/4 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom ešte 20 hodín pri teplote miestnosti, potom sa delí medzi 75 ml vody a 3 x 50 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 2 x 50 ml vody, 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysušia a odparia vo vákuu a odparok sa čistí chromatografiou, na elúciu sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v objemovom pomere 200:10:1, čím sa získa 0,43 g tuhého podielu. Táto tuhá látka sa rozpustí v 2 ml absolútneho etanolu pri teplote varu pod spätným chladičom a pri tej istej teplote sa pod spätným chladičom pridá roztok 0,18 g kyseliny maleínovej v 1 ml absolútneho etanolu. Horúci roztok sa prefiltruje, zriedi sa 4 ml bezvodého etanolu a vykryštalizovaná tuhá látka sa prefiltruje, premyje sa 3 x 5 ml bezvodého etanolu a potom sa vysuší, čím sa získa 0,48 g výsledného produktu ako biela tuhá látka s teplotou topenia 150,5 až 151 °C.

Analýza pre C₂₆H₂₁N₃O . C₄H₄O₄
vypočítané C 66,2 H 5,8 N 9,6 %
nájdené C 66,3 H 5,75 N 9,6 %

Príklad 7

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón

Roztok 1,7 g 3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-4H-karbazol-4-ónhydrochloridu v 17 ml vody sa zmieša s 1,4 g 2-metylimidazolu a zmes sa zohrieva 20 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes prefiltruje a tuhý podiel sa premyje 3 x 15 ml vody, čím sa získa 1,7 g surového produktu s teplotou topenia 221 až 221,5 °C. Tento materiál sa nechá prekryštalizovať z metanolu, čím sa získa 1,4 g výsledného produktu s teplotou topenia 231 až 232 °C, podľa t.l.c. je tento produkt totožný s produktom z príkladu 4.

Príklad 8

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón.

Suspenzia 0,5 g produktu z prípravy 3 a 0,4 g 2-metyl-1H-imidazolu v 5 ml vody sa zohrieva 20 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom. Ochladená reakčná zmes sa prefiltruje a tuhý podiel sa premyje 3 x 10 ml vody, vysuší a nechá prekryštalizovať z 18 ml metanolu, čím sa získa 0,3 g produktu s teplotou topenia 232 až 234 °C za rozkladu, podľa t.l.c. je tento produkt totožný s produktom z príkladu 4.

Príklad 9

1,2,3,9-Tetrahydro-9-(1-metyletyl)-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón-hydrochlorid.

0,208 g hydridu sodného vo forme 80% disperzie v oleji sa pridá k miešanému roztoku 1,93 g 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu pri teplote 0 °C v 35 ml dimetylformamidu a výsledná suspenzia sa mieša ešte 1/4 hodiny pri teplote 0 °C. Potom sa pridá 0,78 ml 2-brómpropánu a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom ešte 4 hodiny pri teplote 40 °C.

Potom sa reakčná zmes delí medzi 200 ml 2 N uhličitanu sodného a 2 x 150 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 3 x 75 ml vody, vysušia a odparia vo vákuu a produkt sa čistí chromatografiou, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a amoniaku v pomere 100 : 8 : 1, čím sa získa olejovitá kvapalina. Tento olej sa rozpustí v 3 ml etanolu, roztok sa okyslí éterovým roztokom chlorovodíka a zriedi bezvodým éterom, čím sa získa výsledný produkt ako 0,13 g bielej látky s teplotou topenia 230 až 232 °C.

Analýza pre $C_{20}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$
vypočítané C 65,4 H 6,9 N 11,45 %
nájdené C 65,3 H 6,6 N 11,1 %

Príklad 10

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón-hydrochlorid dihydrát.

18,3 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu v horúcej zmesi 90 ml izopropanolu a 18,3 ml vody sa zmieša so 6,25 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Horúca zmes sa prefiltruje, filtrát sa zriedi 90 ml izopropanolu a potom sa mieša 17 hodín pri teplote miestnosti, potom sa ochladí na 2 °C a tuhý podiel sa prefiltruje. Získa sa 21,6 g surového produktu. Vzorka 6 g sa nechá prekryštalizovať zo zmesi 6 ml vody a 10 ml izopropanolu, čím sa získa 6 g výsledného produktu vo forme bielej kryštalickej tuhej látky s teplotou topenia 178,5 až 179,5 °C.

Analýza pre $C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2 H_2O$
vypočítané C 59,1 H 6,6 N 11,5 %
nájdené C 59,45 H 6,45 N 11,5 %
Obsah vody: vypočítané 9,85 %, nájdené 10,23 %.

Príklad 11

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-fenyl-4H-karbazol-4-ónmaleát.

i) 3-[(Dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-fenyl-4H-karbazol-4-ónhydrochlorid

Roztok 3,90 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-fenyl-4H-karbazol-4-ónu, 1,50 g dimetylamínhydrochloridu a 0,60 g paraformaldehydu v řadovej kyseline octovej sa mieša 42 hodín pod dusíkom pri teplote varu pod spätným chladičom, potom sa zmes nechá ochladiť a odparí sa vo vákuu. Získaný hnedý gumovitý odparok sa zmieša s 50 ml vody, potom s 50 ml etylacetátu a nakoniec s 1/4 hodiny mieša s 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, výsledný podiel sa prefiltruje, premyje 4 x 30 ml

bezvodého etyléru a vysuší, čím sa získa 4,2 g výsledného produktu. 1,0 g tohto produktu sa nechá 2x prekryštalizovať z 10 ml absolútneho etanolu, čím sa získa 0,39 g produktu ako špinavosfarbená tuhá látka s teplotou topenia 193 až 194 °C za rozkladu.

ii) 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-9-fenyl-4H-karbazol-4-ónmaleát

1,4 g 2-metyl-1H-imidazolu sa pod dusíkom pridá k miešanej suspenzii 2,0 g 3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-fenyl-4H-karbazol-4-ónhydrochloridu v 20 ml vody. Zmes sa zohrieva 43 hodín na teplotu 90 °C a potom sa rozpúšťa do zleje. Získa sa špinavosfarbená tuhá látka, ku ktorej sa pridá chloroform, suspenzia sa prefiltruje cez Hyflo (RTM), filtrát sa vysuší a potom sa odparí vo vákuu. Získa sa 2,04 g špinavosfarbeného penovitého produktu, ktorý sa čistí chromatografiou, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetanolu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v objemovom pomere 200:10:1, čím sa získa 1,1 g bieleho penového produktu. K roztoku tejto peny v 3 ml etanolu sa pridá roztok 0,4 g kyseliny maleínovej v 1 ml etanolu a potom ešte 40 ml bezvodého etylacetátu, výsledný gumovitý produkt sa rozotrie s 2 x 40 ml bezvodého etyléru, čím sa získa 1,37 g produktu ako krémovo sfarbená tuhá látka s teplotou topenia 165 až 166 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{22}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$
vypočítané C 68,8 H 5,3 N 8,9 %
nájdené C 68,65 H 5,5 N 8,7 %

Príklad 12

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ónfosfát (1:1).

0,61 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu sa rozpustí v horúcej zmesi 0,13 ml 90% kyseliny fosforečnej a 10 ml vody, zmes sa prefiltruje cez Hyflo a nechá sa kryštalizovať, čím sa získa 0,5 g výsledného produktu s teplotou topenia 225 °C.

Analýza pre $C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_3PO_4$
vypočítané C 55,2 H 5,7 N 10,7 %
nájdené C 55,1 H 5,6 N 10,55 %

Príklad 13

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ónictrát (2:1).

0,89 g 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu sa rozpustí v horúcom roztoku 0,58 g kyseliny citrónovej v 20 ml etanolu a zmes sa nechá kryštalizovať. Výsledný kryštalický tuhý podiel sa nechá prekryštalizovať rozpustením v 2 ml zmesi acetónu a vody v pomere 2:1 s následným zriedením 20 ml acetónu, čím sa získa 0,6 g produktu ako tuhá látka s teplotou topenia 162 °C.

Príklad 14

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónhydrochlorid.

0,75 ml jódméšanu sa pridá k miešanému roztoku 2,9 g 3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónu v 30 ml bezvodého dimetylformamidu a roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok 2 g 2-propyl-1H-imidazolu v 5 ml dimetylformamidu a roztok sa mieša 2 dni pri teplote 100 °C, potom sa ochladí a delí sa medzi 150 ml 2 N uhličitanu sodného s 2 x 100 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 100 ml vody, vysušia a

odparia vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci, na elúciu sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a amoniaku v objemovom pomere 400:30:3, čím sa získa 1,2 g prvej voľnej bázy. 0,2 g tejto bázy sa rozpustí v 5 ml absolútneho etanolu, roztok sa okyslí éterovým roztokom kyseliny chlorovodíkovej a potom sa zriedi približne 200 ml bezvodého éteru, čím sa získa olej, ktorý kryštalizuje za vzniku 0,15 g tuhej látky. Soľ sa nechá kryštalizovať zo zmesi metanolu a izopropylacetátu, čím sa získa 0,08 g produktu s teplotou topenia 206 až 208 °C.

Analýza pre $C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O$
vypočítané C 65,7 H 6,5 N 12,1 %
nájdené C 65,6 H 6,8 N 12,0 %
NMR (CD_3SOCD_3): 0,94 (3H, t, CH_3), 1,77 (2H, sextet, $CH_2CH_2CH_3$), 1,9-2,15 a 2,95-3,2 (7H, m), 4,32 a 4,71 (2H, ABX, $CHCH_2N$), 7,1-8,0 (6H, aromatické).

Príklad 15

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónhydrochlorid.

Roztok 0,03 g produktu z príkladu 3g v 15 ml etanolu sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote za atmosférického tlaku za použitia 0,3 g 10% paládia na aktívnom uhlí vo forme 50% pasty s vodou celkom 4 hodiny, celkový príjem vodíka je 5 ml. Potom sa katalyzátor prefiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu na olej. Roztorením s éterom sa získa 0,03 g výsledného produktu ako biela tuhá látka s teplotou topenia 199 až 203 °C.

Pri t.l.c. a NMR-spektre je získaný produkt totožný s produktom z príkladu 14.

Príklad 16

1,2,3,9-Tetrahydro-9-propyl-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónhydrochlorid.

80% disperzia hydridu sodného v oleji sa pod dusíkom pridáva k miešanému roztoku 1,0 g produktu z príkladu 14 v 20 ml bezvodého dimetylformamidu a vzniknutá suspenzia sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 0,35 ml 1-brómpropánu a roztok sa mieša ešte 20 hodín pri teplote 40 °C. Potom sa roztok delí medzi 150 ml 2 N uhličitanu sodného a 2 x 100 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 100 ml vody, vysušia a odparia vo vákuu na olej, ktorý sa čistí chromatografiou, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a amoniaku v objemovom pomere 10 : 8 : 1, čím sa získa čistá voľná báza vo forme oleja. Tento olej sa rozpustí v 5 ml absolútneho etanolu, roztok sa okyslí éterovým roztokom chlorovodika a potom sa zriedi 200 ml bezvodého etyléteru. Éter sa zleje od zvyšného oleja a nahradí sa ďalším podielom 200 ml éteru. Zmes sa nechá stáť cez noc pri teplote 0 °C, čím dôjde ku kryštalizácii oleja za získania 0,53 g produktu s teplotou topenia 144 až 147 °C.

NMR (CD_3SOCD_3): 0,90 a 0,93 (6H, t+t, 2 x Me), 1,65 - 2,2 a 2,9 - 3,25 (10H, m), 4,19 (2H, t, CH_2CH_2N), 4,32 a 4,71 (2H, ABX, CH_2CH_2N), 7,15 - 8,1 (6H, m, aromatické).

Analýza pre $C_{22}H_{27}N_3O \cdot HCl \cdot 0,7 H_2O$
vypočítané C 66,3 H 7,4 N 10,5 %
nájdené C 66,6 H 7,7 N 10,0 %

Príklad 17

1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-propyl-4H-karbazol-4-ónnuleát.

Roztok 0,86 g produktu z príkladu 6 zo zmesi 20 ml absolútneho etanolu a 5 ml bezvodého dimetylformami-

du sa hydrogenuje pri teplote miestnosti za atmosférického tlaku za použitia 0,1 g vopred redukovanej 5% platiny na aktívnom uhlí v 10 ml absolútneho etanolu celkom 1 hodinu, príjem vodíka je 70 ml. Katalyzátor sa prefiltruje, premyje sa etanolom a filtrát sa odparí vo vákuu na objem približne 15 ml. Získaný roztok sa za miešania zriedi 50 ml vody, vzniknutá zrazenina sa prefiltruje, premyje sa 3 x 15 ml vody a potom sa suší, čím sa získa 0,73 g práškoveho materiálu.

Tento materiál sa rozpustí pri teplote varu pod spätným chladičom v 7 ml absolútneho etanolu, zmes sa prefiltruje a k filtrátu sa pridá roztok 0,25 g kyseliny maleinovej v 1 ml vriaceho absolútneho etanolu. Miešaný roztok sa zriedi 50 ml bezvodého éteru, čím sa získa 0,84 g produktu s teplotou topenia 150 až 151 °C.

Analýza pre $C_{20}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$
vypočítané C 65,9 H 6,2 N 9,6 %
nájdené C 65,8 H 6,1 N 9,3 %

Príklad 18

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón.

i) 3-(Chlórmetyl)-1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-4H-karbazol-4-ón

3,0 ml éterového roztoku chlorovodíka sa pridá k miešanému, ľadovo chladenému roztoku 1,90 g produktu z prípravy 3 v 15 ml chloroformu a výsledná suspenzia sa mieša v uzavretej nádobe pri teplote miestnosti celkom 16,5 hodín, potom sa odparí vo vákuu a 2,27 g získanej tuhej látky sa čistí chromatografiou na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije chloroform, čím sa získa 1,75 g produktu s teplotou topenia 109 až 110,5 °C. Pokus o kryštalizáciu časti tohto materiálu z etylacetátu mal za následok jeho rozklad.

ii) 1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón

Roztok 0,50 g 5-(chlórmetyl)-1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-4H-karbazol-4-ónu a 1,60 g 2-metyl-1H-imidazolu v bezvodom dimetylformamide sa mieša 3,75 hodín pod dusíkom pri teplote 90 °C a potom sa zmes vleje do 25 ml vody. Suspenzia sa 1 hodinu mieša, potom sa tuhý podiel odfiltruje, premyje sa 3 x 20 ml vody a suší vo vákuu pri teplote 50 °C. 0,53 g získanej tuhej látky sa chromatografuje na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v pomere 150:10:1, čím sa získa 0,45 g produktu s teplotou topenia 228 až 229 °C. pri t.l.c. a NMR-spektre je tento materiál totožný s produktom z príkladu 7.

Príklad 19

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón.

Roztok 170 mg 2,3-dichlór-5,6-dikyno-1,4-benzochinónu v 1,5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá po kvapkách pod dusíkom v miešanej, ľadovo chladenej suspenzii 100 mg produktu z prípravy 4 v zmesi 3,5 ml tetrahydrofuránu a 0,4 ml vody. Výsledný modrý roztok sa ešte 1,5 hodiny mieša, potom sa odparí vo vákuu. Získaná tuhá látka sa chromatografuje na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu, etanolu a 0,88% vodného amoniaku v pomere 150:10:1, čím sa získa 45 mg produktu s teplotou topenia 227 až 228,5 °C. Podľa t.l.c. a NMR-spektra je tento produkt totožný s produktom z príkladu 7.

Príklad 20

1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón.

Roztok 80 mg 2,3-dichlór-5,6-dikýano-1,4-benzochinónu v 1,5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá po kvapkách pod duskom k miešanej, ľadovo chladenej suspenzii produktu z prípravy 5 (100 mg) v zmesi 3,5 ml tetrahydrofuránu a 0,4 ml vody. Výsledný modrý roztok sa mieša 1,5 hodiny a potom sa červená suspenzia odparí vo vákuu.

Takto získaná tuhá látka sa chromatografuje na stĺpci, ako elučné činidlo sa použije zmes dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 150:10:1, čím sa získa 0,47 g produktu ako biela tuhá látka s teplotou topenia 227,5 až 229 °C. Podľa t.l.c. a NMR-spektra je tento produkt totožný s produktom z príkladu 7.

Príklad 21

3S-1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metylimidazol-1-yl)metyl]-9-metyl-4H-karbazol-4-ónmaleát.

Roztok 0,5 g produktu z príkladu 7 v 30 ml horúceho metanolu sa zmieša s horúcim roztokom 0,7 g monohydrátu kyseliny (+)-di-p-toluoyl-D-vinnej v 10 ml metanolu a výsledný roztok sa nechá kryštalizovať cez noc, čím sa získa 0,68 g požadovanej soli. Táto soľ sa rozpustí v 20 ml horúceho dimetylformamidu, roztok sa zriedi 10 ml horúcej vody a produkt sa nechá kryštalizovať cez noc. Potom sa produkt odfiltruje a vysuší vo vákuu, čím sa získa 0,23 g (+)-di-p-toluoyl-D-vinanu s teplotou topenia 231 až 233 °C. Ako je možné dokázať NMR-spektrom, ide o enantiomér, ktorého čistota je približne 90 %. 0,15 g vzorky tejto soli sa delí medzi 25 ml 8% hydrogénuhlčitanu sodného a 2 x 25 ml chloroformu. Organické extrakty sa spoja a odparia sa vo vákuu, čím sa získa 0,07 g čistej voľnej bázy. Táto báza sa rozpustí v 5 ml metanolu, roztok sa okyslí 0,03 g kyseliny maleínovej a pridaním prebytku 80 ml bezvodého etyléteru sa vyzráža soľ, čím sa získa 0,062 g výsledného maleátu s teplotou topenia 142 až 145 °C.

T.l.c. za použitia oxidu kremičitého a zmesi dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 100:8:1. Rf = 0,3, detekcia bola vykonaná kyselinou jódplatičitou a ultrafialovým svetlom, čím bolo možné dokázať, že produkt je totožný s produktom z príkladu 7. Pomer enantiomérov, stanovený pomocou ¹H-NMR bol 93:7 (S:R). Vzorka maleátu nemala v metanole žiadnu významnú optickú otáčavosť. Voľná báza, regenerovaná z maleátovej soli mala optickú otáčavosť [α]_D²⁵ -14°, c = 0,19, metanol.

Priame lisovanie.

* Vo forme, vhodnej na priame lisovanie.

zložka

mg/tableta

účinná zložka	4,688	28,125
hydrogénfosfát vápenatý BP ^x	83,06	87,75
sodná soľ Croscarmellose NF	1,8	1,8
stearan horečnatý BP	0,45	0,45
hmotnosť pri lisovaní	90,0	118,0

Príklad 22

3R-1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metylimidazol-1-yl)metyl]-9-metyl-4H-karbazol-4-ónmaleát

Roztok 0,5 g produktu z príkladu 7 v 30 ml horúceho metanolu sa zmieša s horúcim roztokom 0,7 g monohydrátu kyseliny (-)-di-p-toluoyl-D-vinnej v 10 ml metanolu a výsledný roztok sa nechá kryštalizovať cez noc, čím sa získa 0,8 g požadovanej soli. Táto soľ sa rozpustí v 20 ml horúceho dimetylformamidu, roztok sa zriedi 10 ml horúcej vody a produkt sa nechá kryštalizovať 3 dni. Potom sa produkt odfiltruje a vysuší vo vákuu, čím je možné podľa NMR-spektra dokázať, že ide o 0,26 g (-)-di-p-toluoyl-D-vinanu s teplotou topenia 170 až 172 °C a s čistotou približne 95 %. 0,2 g vzorky tejto soli sa delí medzi 25 ml 8% hydrogénuhlčitanu sodného a 2 x 25 ml chloroformu. Organické extrakty sa spoja a odparia sa vo vákuu, čím sa získa 0,12 g čistej voľnej bázy. Táto báza sa rozpustí v 5 ml metanolu, roztok sa okyslí 0,045 g kyseliny maleínovej a pridaním prebytku 80 ml bezvodého etyléteru sa vyzráža soľ, čím sa získa 0,08 g výsledného produktu s teplotou topenia 142 až 145 °C.

T.l.c. za použitia oxidu kremičitého a zmesi dichlórmetánu, etanolu a 0,88% amoniaku v objemovom pomere 100:8:1, Rf = 0,3. Pri detekcii kyselinou jódplatičitou a ultrafialovým svetlom je možné dokázať, že produkt je totožný s produktom z príkladu 7. Pomer enantiomérov, stanovený pomocou ¹H-NMR bol 95:5. Vzorka maleátu nemala v metanole žiadnu významnú optickú otáčavosť. Voľná báza, regenerovaná z maleátovej soli mala optickú otáčavosť [α]_D²⁵ +16°, c = 0,34, metanol.

Nasledujúce príklady opisujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu, obsahujúce ako účinnú zložku dihydrát 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metylimidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónhydrochloridu, 1,25 g dihydrátu dichloridu obsahuje 1,00 g voľnej bázy. Ďalšie zlúčeniny podľa vynálezu je možné spracovať na farmaceutické prostriedky podobným spôsobom.

Tablety na perorálne podanie

Tablety je možné pripraviť zvyčajnými postupmi, napríklad priamym lisovaním alebo granuláciou za vlhka.

Tablety je možné potáhať vhodným materiálom, napríklad hydroxypropylmetylcelulózou za použitia bežných metód. Inak je možné tablety potáhať aj cukrom.

Účinná zložka sa nechá prejsť sitom so 60 mesh, zmieša sa s hydrogénfosfátom vápenatým, sodnou soľou Croscarmellosoy a stearanom horečnatým. Výsledná zmes

sa lisuje na tablety za použitia bežného tabletovacieho stroja (Manesty, RTM F3), stroj má raznice s priemerom 5,5 mm, ide o ploché tablety.

Tablety na podávanie pod jazyk.

zložka	mg/tableta
účinná zložka	2,5
lisovaný cukor NF	62,5
stearan horečnatý BP	0,5
hmotnosť pri lisovaní	65,0

Účinná zložka sa pretlačí vhodným sitom, zmieša sa s pomocnými zložkami a lisuje za použitia vhodného zariadenia. Tablety s iným obsahom účinnej zložky je

5

možné získať tak, že sa zmení pomer účinnej zložky a pomocných látok alebo sa zmení hmotnosť pri lisovaní a použije sa vhodné zariadenie.

Granulácia za vlhka.

Bežná tableta.

zložka	mg/tableta
účinná zložka	2,5
laktóza BP	151,5
škrob BP	30,0
vopred gelatinizovaný kukuričný škrob BP	15,0
stearan horečnatý BP	1,5
hmotnosť pri lisovaní	200,0

Účinná zložka sa pretlačí vhodným sitom a zmieša sa s laktózou, škrobom a vopred gelatinizovaným kukuričným škrobom. Pridá sa vhodný objem čistej vody a prášková zmes sa granuluje. Po vysušení sa granulát znova pretlačí sitom a zmieša so stearanom horečnatým. Výsledný granulát sa lisuje na tablety s priemerom 7

10

mm.

Tablety s iným obsahom účinnej zložky je možné pripraviť tak, že sa zmení pomer účinnej zložky k laktóze alebo hmotnosť pri lisovaní a použije sa zodpovedajúce zariadenie.

Tableta na uloženie pod jazyk.

zložka	mg/tableta
účinná zložka	2,5
mannitol BP	56,5
hydroxypropylmetylcelulóza	5,0
stearan horečnatý BP	1,5
hmotnosť pri lisovaní	65,5

Účinná zložka sa pretlačí vhodným sitom a zmieša s mannitolom a hydroxypropylmetylcelulózou. Pridá sa vhodný objem čistej vody a prášková zmes sa granuluje. Granulát sa po vysušení znova pretlačí sitom a spracuje na tablety vhodného priemeru.

15

Tablety s odlišným obsahom účinnej zložky je možné pripraviť tak, že sa zmení pomer účinnej zložky k mannitolu alebo sa upraví hmotnosť pri lisovaní a priemer tablety.

Kapsule.

* Vo forme priamo lisovateľného škrobu.

zložka	mg/kapsľa
účinná zložka	2,5
škrob 1500*	97,0
stearan horečnatý BP	1,0
hmotnosť pri lisovaní	100,0

Účinná zložka sa pretlačí sitom a zmieša sa s pomocnými látkami. Zmes sa plní do kapsúl z tvrdej želatíny č. 2 pri použití vhodného zariadenia. Kapsule, ob-

sahujúce odlišnú dávku účinnej látky, je možné pripraviť zmenou hmotnosti pri plnení a v prípade potreby použitím inej veľkosti kapsúl.

Sirup.

Sirup môže byť vyrobený s obsahom sacharózy alebo bez obsahu cukru.

A. Sirup s obsahom sacharózy

zložka	mg/5 ml
účinná zložka	2,5
sacharóza BP	2750,0
glycerol BP	500,0
pufer	
chuťová látka	
farbivo	podľa potreby
konzervačný prostriedok	
čistená voda BP	do 5,0 ml

Účinná zložka, pufer, chuťová látka, farbivo a konzervačný prostriedok sa rozpustí v malom množstve vody a pridá sa glycerol. Zvyšok vody sa zohreje na rozpús-

5

tenie sacharózy a potom sa roztok ochladí. Oba roztoky sa spoja, objem sa upraví a zmes sa premieša. Potom sa sirup prefiltruje.

B. Sirup bez obsahu sacharózy

zložka	mg/5 ml
účinná zložka	2,5
hydroxypropylmetylcelulóza USP	
viskozita typu 4000	22,5
pufer	
chuťová látka	
farbivo	podľa potreby
konzervačný prostriedok	
sladidlo	
čistená voda BP	do 5,0 ml

Hydroxypropylcelulóza sa disperguje v horúcej vode, disperzia sa ochladí a potom sa pridá účinná zložka a

tiež ostatné zložky prostriedku. Potom sa doplní objem, zmes sa premieša a výsledný sirup sa prefiltruje.

Injekčný roztok

Injekčné roztoky je možné podávať vnútrožilovým alebo podkožným spôsobom.

zložka	µg/ml	
účinná zložka	50	800
zriedená kyselina chlorovodíková BP do pH 3,5		
roztok chloridu sodného BP	do 1 m	1 m

Účinná látka sa rozpustí vo vhodnom objeme roztoku chloridu sodného BP na injekčné podanie, potom sa pH získaného roztoku upraví na 3,5 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou BP, roztok sa doplní na požadovaný objem roztokom chloridu sodného BP a dôkladne sa

5

premieša. Potom sa roztok plní do ampúl typu 1 z číreho skla s objemom 5 ml a ampuly sa zatavia pri ponechaní určitého objemu vzduchu nad roztokom a potom sa ampule sterilizujú v autokláve aspoň 15 minút pri teplote 120.

Aerosól v tlakovej nádobke s odmerným ventilom.

zložka	mg/dávka	obsah v balení
mikronizovaná účinná látka	0,250	66 mg
kyselina olejová BP	0,020	5,28 mg
trichlórfluórmétán BP	23,64	5,67 g
dichlórdifluórmétán BP	61,25	14,70 g

Účinná zložka sa mikronizuje vo vysokoenergetickom mlyne na veľmi malé častice. Kyselina olejová sa zmieša s trichlórfluórmétánom pri teplote 10 až 15 a mikronizovaná účinná látka sa vmieša do vzniknutého roztoku v miešacom zariadení s vysokým strihovým na-

10

máhaním. Potom sa suspenzia odmerá do hliníkových aerosólových nádobiek a na tieto nádoby sa nasadia vhodné odmerné ventily, ktoré na jedno stlačenie uvoľnia 85 mg suspenzie. Potom sa ventilom pod tlakom naplní do nádobiek dichlórdifluórmétán.

Aerosól vo forme roztoku.

zložka	mg/dávka	obsah v balení
účinná látka	0,250	30,0 mg
etanol BP	7,500	1,80 g
trichlórfluórmétán BP	18,875	4,35 g
dichlórdifluórmétán BP	48,525	11,65 g

Je možné pridávať aj kyselinu olejovú BP súčasne s vhodným značidlom, napríklad sorbitántrioleátom, Span 85 (RTM).

Účinná zložka sa rozpustí v etanole spolu s kyselinou olejovou a značidlom v prípade, že sa použije aj

15

kyselina olejová. Vzniknutý alkoholový roztok sa potom odmerá do vhodných nádobiek, potom sa pridá trichlórfluórmétán. Potom sa na nádoby nasadia vhodné odmerné ventily a týmito ventilmi sa pod tlakom do nádobiek naplní dichlórdifluórmétán.

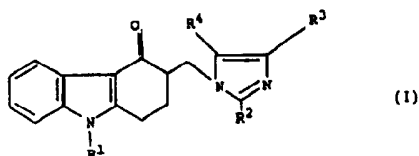
Balenie, určené na inhaláciu.

zložka	mg/balenie	
účinná látka (mikronizovaná)		0,5
laktóza BP	do	25,00

Účinná látka sa mikronizuje vo vysokoenergetickom mlyne na veľmi jemné častice a potom sa zmieša vo vysokoenergetickom miešacom zariadení s bežným typom laktózy na výrobu tabliet. Získaná prášková zmes sa potom plní na vhodnom zariadení do kapsúl č. 3 z tvrdej želatíny. Obsah týchto balení sa potom podáva za použitia prístroja na inhaláciu práškoveho materiálu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3-Imidazolylmetyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónové deriváty všeobecného vzorca I



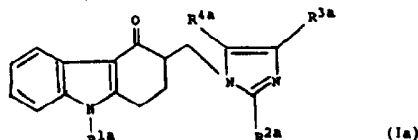
kde R¹ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka, fenyl alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, jeden zo symbolov R², R³ a R⁴ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka a ostatné symboly, rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska a solváty.

2. Deriváty podľa nároku 1, v ktorých R¹ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl alebo alkenyl s 3 až 6 atómami uhlíka.

3. Deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých jeden zo symbolov R², R³ a R⁴ znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkyl alebo alkenyl vždy s 3 až 6 atómami uhlíka a druhé z týchto symbolov, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka alebo alkylové zvyšky s 1 až 3 atómami uhlíka.

4. Deriváty všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, v ktorých R¹ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 6 atómami uhlíka alebo alkenyl s 3 až 4 atómami uhlíka a buď R² je atóm vodíka a R³ a/alebo R⁴ znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka alebo R² znamená alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka a R³ a R⁴ znamenajú atómy vodíka.

5. Deriváty všeobecného vzorca Ia, podľa nároku 1



kde R^{1a} znamená atóm vodíka, metyl, etyl, propyl, 2-propyl, 2-propenyl alebo cyklopentyl, R^{2a} znamená atóm vodíka a buď R^{3a} znamená metyl, etyl, propyl alebo 2-propyl a R^{4a} znamená atóm vodíka alebo R^{2a} znamená atóm vodíka a R^{4a} znamená metyl alebo etyl, ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska a ich solváty.

6. 1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón a jeho soli, prijateľné z fyziologického hľadiska a solváty.

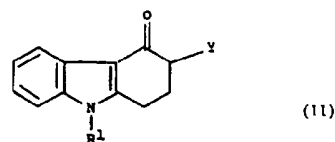
7. 1,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón vo forme hydrochloridu.

8. Dihydrát hydrochloridu 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu.

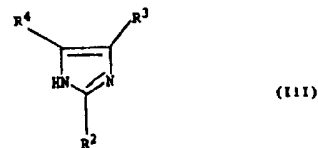
9. 1,2,3,9-Tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-(2-propenyl)-4H-karbazol-4-ón, 9-cyklopentyl-1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón a 1,2,3,9-tetrahydro-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-9-(prop-2-yl)-4H-karbazol-4-ón, ako aj soli týchto látok, prijateľné z fyziologického hľadiska a ich solváty.

10. Spôsob výroby 3-imidazolylmetyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-ónových derivátov všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo ich soli, prijateľných z fyziologického hľadiska alebo ich solvátov, vyznačujúci sa tým, že sa

A) uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca II

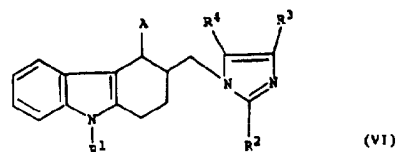


kde R¹ má význam, uvedený v nároku 1 a Y znamená reaktívnu skupinu, alebo chránený derivát tejto zlúčeniny, s imidazolom všeobecného vzorca III



kde R², R³ a R⁴ majú význam, uvedený v nároku 1 alebo so soľou tejto zlúčeniny, alebo sa

B) oxiduje zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde A znamená atóm vodíka alebo hydroxylovú skupinu a R¹, R², R³ a R⁴ majú význam, uvedený v nároku 1 alebo soľ tejto zlúčeniny alebo jej chránený derivát, alebo sa

C) prevedie zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ alebo jej chránený derivát na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I, alebo sa

D) odstráni chrániaca skupina alebo skupiny z chránenej formy zlúčeniny všeobecného vzorca I, a v prípade, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I získa vo forme zmesi enantiomérov, rozdelí sa prípadne táto zmes na požadované enantioméry a/alebo v prípade, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I získa vo forme voľnej bázy, prevedie sa táto báza prípadne na soľ.

11. Spôsob podľa nároku 10A, vyznačujúci sa tým, že sa ako východisková látka použije zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom Y znamená alkenyl =CH₂ alebo všeobecného vzorca -CH₂Z, v ktorom Z znamená ľahko odštiepiteľný atóm

alebo skupinu a R¹ má význam, uvedený v nároku 10.

12. Spôsob podľa nároku 10C, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ alebo jej chránený derivát prevedie na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I alkyláciou alebo hydrogenáciou.

5

13. Farmaceutický prostriedok s antagonistickým účinkom na 5HT-receptory, vyznačujúci sa tým, že ako svoju účinnú zložku obsahuje aspoň jeden derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo jeho soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska alebo solvát spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo aspoň jednou pomocnou látkou.

10

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ón alebo jeho soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska alebo solvát spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo pomocnou látkou.

15

20

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje hydrochlorid 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo pomocnou látkou.

25

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje dihydrát hydrochloridu 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo pomocnou látkou.

30

35

Koniec dokumentu
