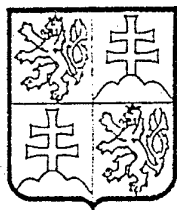


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 275 837

(21) Číslo přihlášky : 1093-87.V
(22) Přihlášeno : 19 02 87
(30) Prioritní data : 21 02 86 - DE -86/3605566
19 09 86 - DE -86/3631824
(40) Zveřejněno : 14 11 90
(47) Uděleno : 20 12 91
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18 03 92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :
C 07 D 209/82
C 07 D 209/94
C 07 D 209/56 //
A 61 K 31/405

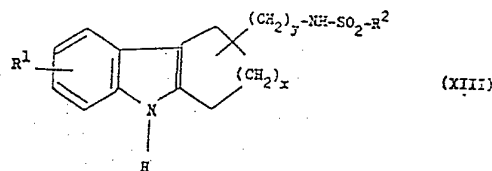
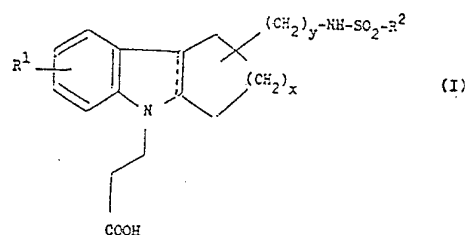
(73) Majitel patentu : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (DE)

(72) Původce vynálezu : BÖSHAGEN HORST dr., HAAN,
ROSENRETER ULRICH dr., WUPPERTAL,
LIEB FOLKER dr., LEVERKUSEN,
OEDIGER HERMANN dr., KÖLN,
SEUTER FRIEDEL dr., WUPPERTAL,
PERZBORN ELISABETH dr., WUPPERTAL,
FIEDLER VOLKER-BERND dr., LEVERKUSEN (DE)

(54) Název vynálezu : Cykloalkano [1,2-b]indolsulfonamidy,
způsob jejich výroby a farmaceutické
přípravky, které obsahují

(57) Anotace :

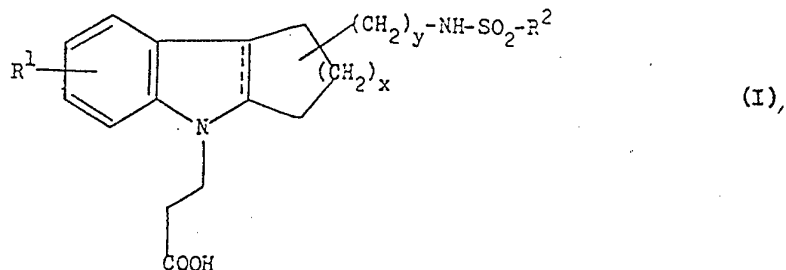
Popisují se nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 znamená vodík, halogen nebo CH_3 , R^2 znamená fenyl, který je popřípadě jednou až dvakrát substituován halogenem, trifluormethylem nebo trifluormethoxy skupinou, x znamená číslo 1 nebo 2 a y znamená číslo 0 nebo 1, jejich isomery a jejich soli. Tyto sloučeniny se připravují tím, že se na [fenylsulfonamidoalkyl]- či [fenylsulfonamido]cykloalkanol[1,2-b]indoly vzorce XIII působí akrylonitrilem v přítomnosti inertního rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti báze. N,N'-bis-kyanathylderiváty se pak zmýdelní a v případě výroby cykloalkano [1,2-b]dihydroindolsulfonamidů se cykloalkano [1,2-b]indosulfonamidy hydrogenují za případné přítomnosti inertního rozpouštědla, kyseliny a redukčního činidla. Získané isomery se popřípadě rozdělí a popřípadě se působením báze převádějí na soli. Sloučeniny vzorce I slouží jako účinné látky farmaceutických přípravků, které se používají zejména jako léčiva s inhibičním účinkem na agregaci trombocytů.



Cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky, které je obsahují.

Vynález se týká nových cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů, způsobu jejich výroby a jejich použití jako účinných složek farmaceutických přípravků. Sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Byly nalezeny nové cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy obecného vzorce I



ve kterém

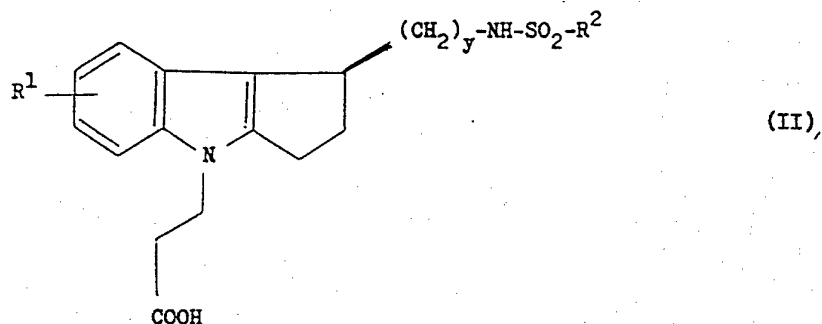
- R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2, a
 y znamená číslo 0 nebo 1,
 jejich isomery a jejich soli.

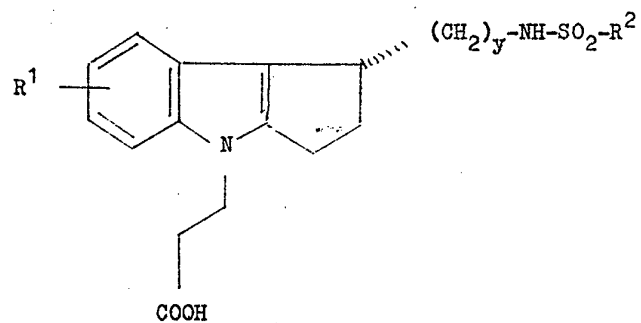
Sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti a zejména překvapivým způsobem inhibují agregaci trombocytů.

Nové cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy podle tohoto vynálezu mají několik asymetrických atomů uhlíku a mohou tudíž existovat v různých stereochemických formách. Pod rozsah předmětu tohoto vynálezu spadá jak způsob výroby jednotlivých isomerů, tak i způsob výroby jejich směsí.

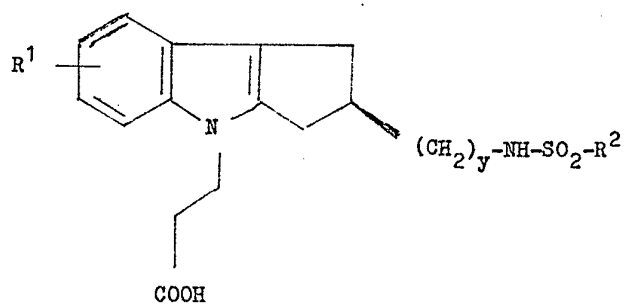
Tak lze například uvést následující isomerní formy cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů:

a) cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy

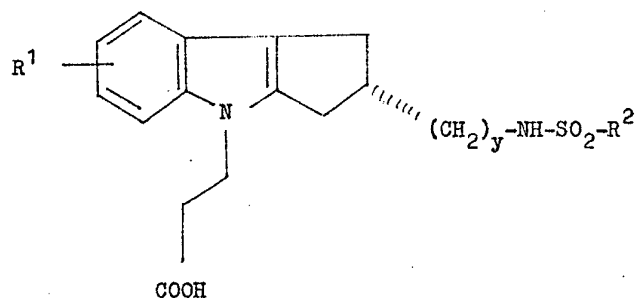




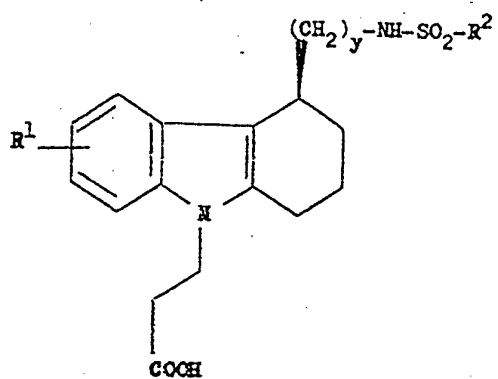
(III),



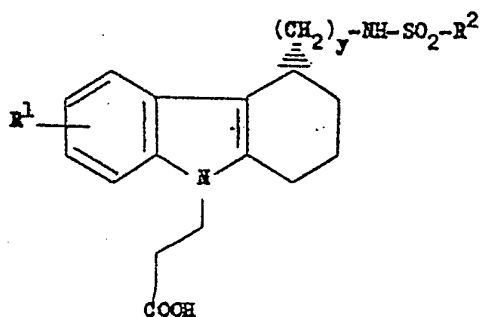
(IV),



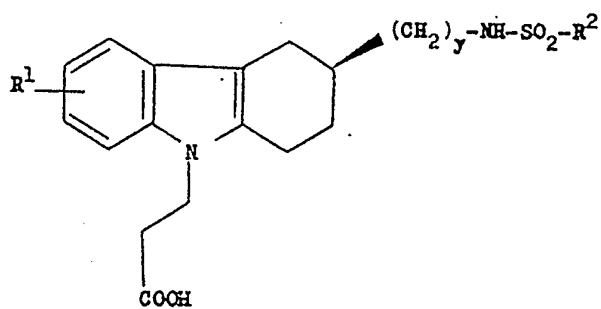
(V),



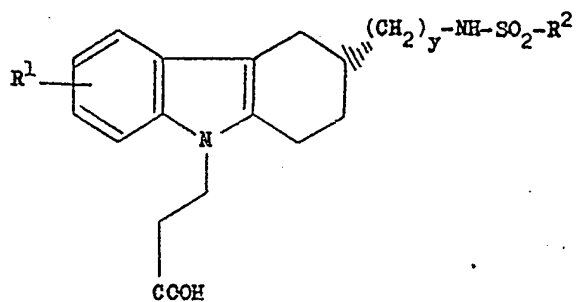
(VI),



(VII),

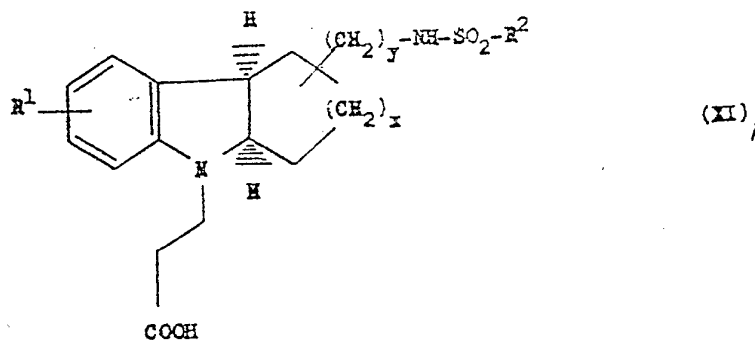
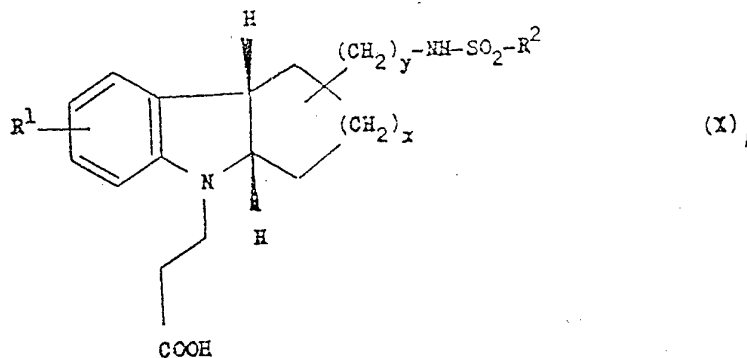


(VIII),



(IX),

b) cykloalkano [1,2-b]dihydroindolsulfonamidy



příčemž

R^1 , R^2 , x a y mají shora uvedený význam.

Cykloalkano [1,2-b]indolsulfonamidy vyráběné podle tohoto vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Obecně lze na tomto místě uvést soli s organickými nebo anorganickými báze.

V rámci vynálezu jsou výhodné fyziologicky nezávadné soli. Fyziologicky nezávadnými solemi cykloalkano [1,2-b]indolsulfonamidů mohou být soli s kovy nebo amonné či amoniové soli sloučenin podle vynálezu, které obsahují jednu volnou karboxylovou skupinu. Výhodnými jsou například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, jakož i soli amonné či amoniové, které se odvozují od amoniaku nebo od organických aminů, jako například od ethylaminu, di-, popřípadě triethylaminu, di-, popřípadě triethanolaminu, dicyklohexylaminu, dimethylaminoethanolu, argininu nebo ethylen-diaminu.

Sloučeniny vyráběné podle vynálezu vykazují překvapivě inhibiční účinek vůči agregaci trombocytů a mohou se používat k terapeutickému ošetřování lidí a zvířat.

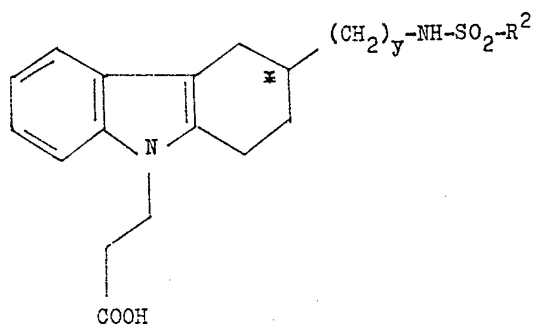
Atomem halogenu se rozumí obecně atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo

atom jodu, výhodně atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu. Zvláště výhodně představuje atom halogenu atom fluoru nebo atom chloru.

Výhodně se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2 a
 y znamená číslo 0 nebo 1,
 popřípadě v isomerní formě nebo ve formě svých solí.

Zvláště výhodně se postupem podle vynálezu připravují (+)- nebo (-)-isomerní cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy obecného vzorce XII



(XII),

ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou a
 y znamená číslo 0 nebo 1,
 nebo odpovídající soli těchto sloučenin.

Jako příklady sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu lze jmenovat následující cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy

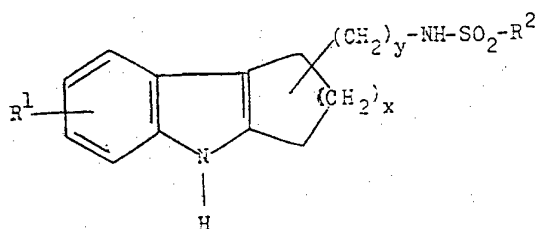
- 1-(fenylsulfonamidomethyl)-4-(2-karboxyethyl)cyklopentano[1,2-b]indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol,
 1-(fenylsulfonamido)-4-(2-karboxyethyl)cyklopentano[1,2-b]indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-fluorfenylsulfonamido)cyklopentano[1,2-b]indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklopentano[1,2-b]indol,
 1-(fenylsulfonamidomethyl)-4-(2-karboxyethyl)-7-methylcyklopentano[1,2-b]indol,

4-(2-karboxyethyl)-1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)-7-methylcyklopentano [1,2-b] indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)-7-methylcyklopentano [1,2-b] indol,
 1-(fenylsulfonamido)-4-(2-karboxyethyl)-7-methylcyklopentano [1,2-b] indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-fluorfenylsulfonamido)-7-methylcyklopentano [1,2-b] indol,
 4-(2-karboxyethyl)-1-(4-chlorfenylsulfonamido)-7-methylcyklopentano [1,2-b] indol,
 3-(fenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a, 9a-hexahydrokarbazol,
 3-r-(fenylsulfonamidomethyl)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydrokarbazol,
 3-r-(fenylsulfonamidomethyl)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-c,9a-c-hexahydrokarbazol,
 9-(2-karboxyethyl)-3-r-(4-chlorfenylsulfonamido)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydrokarbazol,
 9-(2-karboxyethyl)-3-r-(4-chlorfenylsulfonamido)-1,2,3,4,4a-c,9a-c-hexahydrokarbazol,
 9-(2-karboxyethyl)-3-r-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydrokarbazol,
 9-(2-karboxyethyl)-3-r-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4,4a-c,9a-c-hexahydrokarbazol,
 (+)-3-(4-chlorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol,
 (+)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol,
 (-)-3-(4-chlorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol,
 (-)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol,
 (±)-3-(4-chlorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol a
 (±)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny:

(+)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol a
 (-)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových cykloalkano [1,2-b] indolsulfonamidů a jejich solí, který spočívá v tom, že se [fenylsulfonamidoalkyl] - popřípadě [fenylsulfonamido]cykloalkano [1,2-b] indoly obecného vzorce XIII



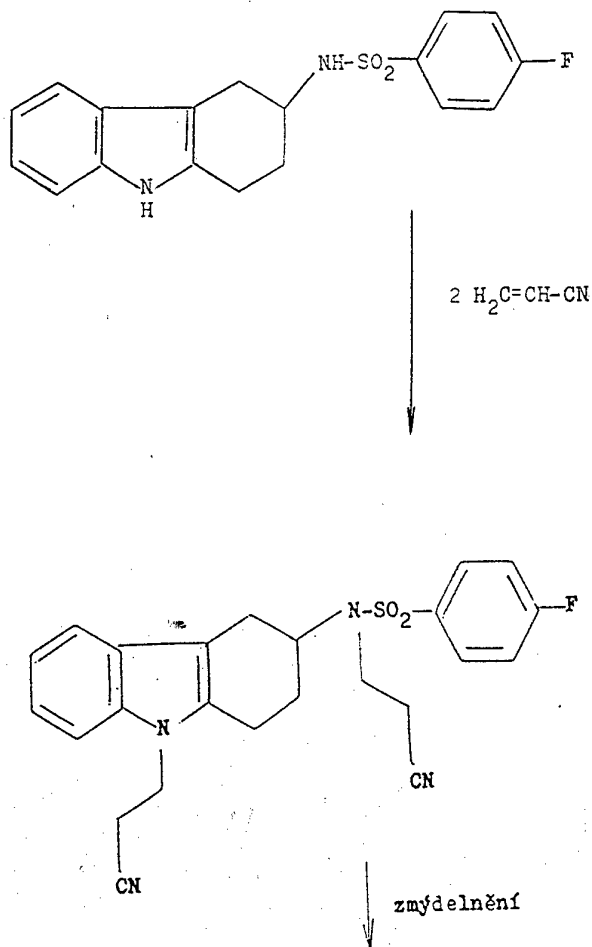
(XIII),

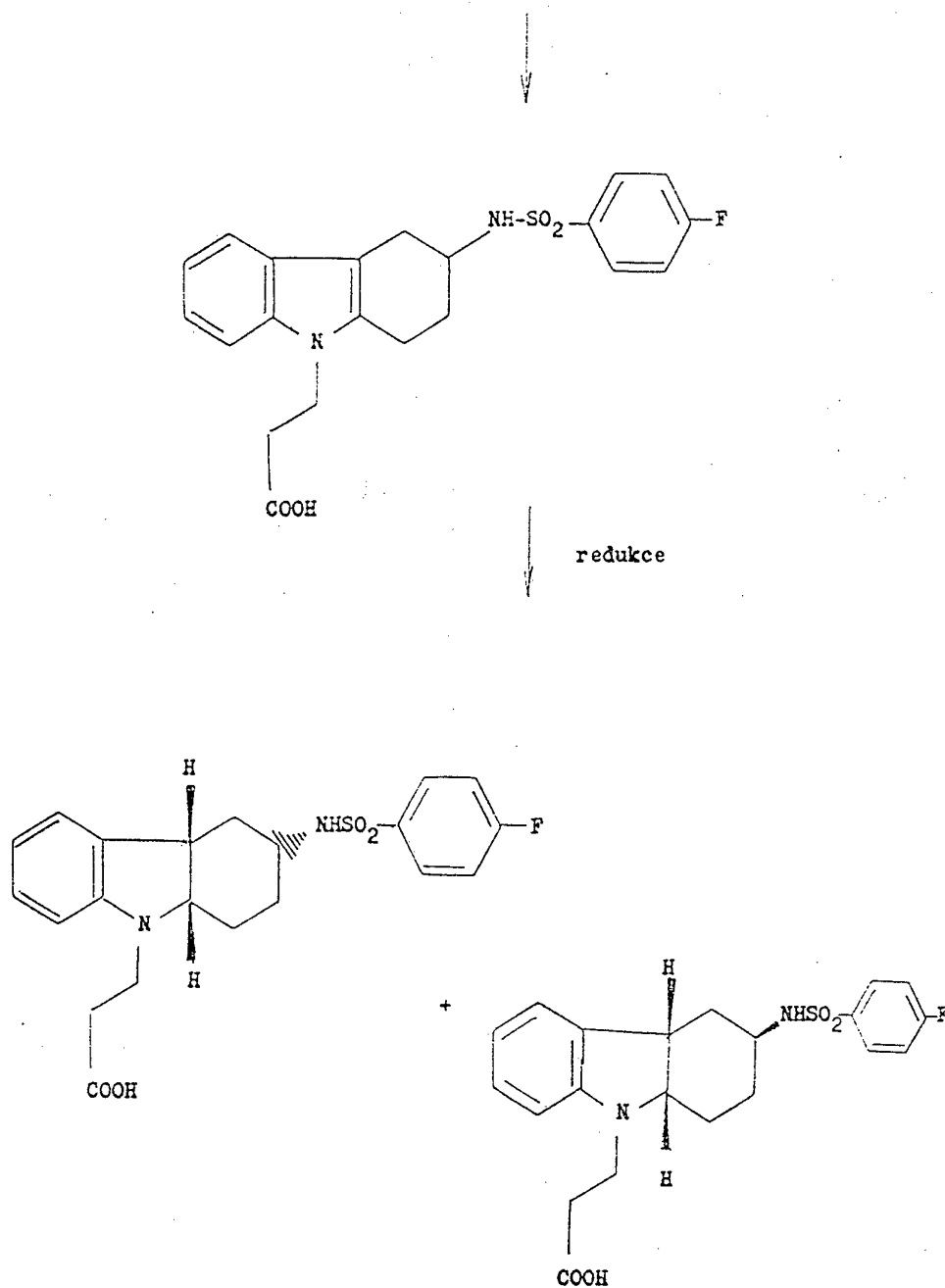
ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo trifluor-methoxyskupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2 a
 y znamená číslo 0 nebo 1,

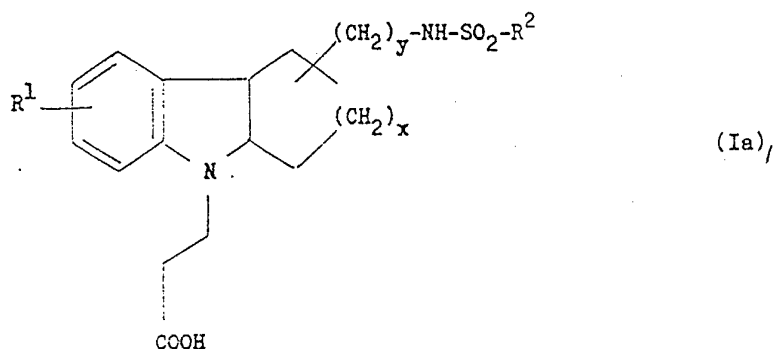
uvádějí v reakci s akrylonitrilem v přítomnosti inertního rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti báze, načež se N,N'-bis-kyanethylderiváty zmydelní, poté se v případě výroby cykloalkano[1,2-b]dihydroindolsulfonamidů získané cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy hydrogenují za případné přítomnosti inertního rozpouštědla a v přítomnosti kyseliny a redukčního činidla, vzniklé isomery se popřípadě rozdělí a poté se v případě výroby solí nechá reagovat konečný produkt s odpovídající bází.

Postup podle vynálezu lze objasnit následujícím reakčním schématem:





Cykloalkano[1,2-b]dihydroindolsulfonamidy v rámci obecného vzorce I
odpovídají obecnému vzorci Ia



ve kterém

R^1 , R^2 , x a y mají shora uvedený význam.

Při provádění postupu podle vynálezu vznikají obecně meziprodukty, které se mohou izolovat. Tak je možné provádět postup podle vynálezu v několika stupních. Je však také možné různé stupně postupu kombinovat (spojit).

Rozpouštědly pro postup podle vynálezu mohou být voda a organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm náleží výhodně alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol nebo isopropylalkohol, ethery, jako ethylether, tetrahydrofuran, dioxan, glykolmono- nebo -dimethylether, uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen, cyklohexan, hexan nebo ropné frakce, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny, ethylacetát, acetonitril nebo pyridin. Je rovněž možné používat směsi uvedených rozpouštědel.

Báze pro postup podle vynálezu mohou být obvyklé báze sloučeniny. K těm patří výhodně hydroxidy alkalických kovů a hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako uhličitany sodný, uhličitany draselný, nebo alkoxidy alkalických kovů, jako například methoxid sodný nebo ethoxid sodný, methoxid nebo ethoxid draselný nebo terc. butoxid draselný nebo amidy, jako amid sodný nebo lithiumdiisopropylamin, nebo organické aminy, jako benzyltrimethylamoniumhydroxid, tetrabutylamoniumhydroxid, pyridin, triethylamin nebo N-methylpiperidin.

Postup podle vynálezu se provádí obecně v rozsahu teplot od 0 °C do 150 °C, výhodně od 20 °C do 100 °C.

Postup podle vynálezu se provádí obecně při atmosférickém tlaku. Je však také možné provádět postup při sníženém tlaku nebo při zvýšeném tlaku, například v rozsahu od 0,05 do 0,5 MPa.

Obecně se používá 1 až 20 mol, výhodně 1 až 10 mol akrylonitrilu, vztaženo na 1 mol [benzensulfonamidoalkyl]cykloalkano[1,2-b]indolu.

Zmýdelnění N,N'-bis-kyanethylderivátů se provádí o sobě známým způsobem v přítomnosti bází, jako hydroxidů alkalických kovů nebo hydroxidů kovů alkalických

zemin nebo alkoxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, v inertním rozpouštědle, jako ve vodě nebo v alkoholech. Výhodně se jako bázi používá hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo hydroxidu barnatého, methoxidu sodného, methoxidu draselného, ethoxidu sodného nebo ethoxidu draselného, výhodně ve vodě nebo v methanolu, ethanolu, propanolu nebo isopropylalkoholu nebo ve směsích těchto rozpouštědel.

Obecně se používá 1 až 100 ml, výhodně 2 až 50 mol báze, vztaženo na 1 mol N,N'-bis-kyanethylderivátu.

Zmýdelnění se provádí v rozsahu teplot od 0 °C do 100 °C, výhodně od 20 °C do 80 °C.

Hydrogenace se provádí o sobě známým způsobem. Je přitom také možné jako rozpouštědla používat příslušné kyseliny.

Jako rozpouštědla pro hydrogenaci přicházejí v úvahu inertní organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm patří výhodně ethery, jako diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran nebo ledová kyselina octová, trifluor-octová kyselina, methansulfonová kyselina nebo trifluormethansulfonová kyselina.

Jako kyseliny pro všechny stupně postupu podle vynálezu se mohou používat organické kyseliny. K těm patří výhodně karboxylové kyseliny, jako například octová kyselina, propionová kyselina, chloroctová kyselina, dichloroctová kyselina nebo trifluorooctová kyselina, nebo sulfonové kyseliny, jako například methansulfonová kyselina, ethansulfonová kyselina, toluensulfonová kyselina nebo benzensulfonová kyselina nebo trifluormethansulfonová kyselina.

Jako redukční činidla pro hydrogenaci podle vynálezu přicházejí v úvahu obvyklá redukční činidla. K těm náleží výhodně hydridy, jako například natriumborhydrid, natriumkyanhydrid, tetrabutylamoniumborhydrid, tetrabutylamoniumkyanborhydrid, tributylcínhydrid, triethylsilan, dimethylfenylsilan nebo trifenylsilan.

Hydrogenace se provádí obecně v rozsahu teplot od -40 °C do +80 °C, výhodně od -20 °C do +60 °C.

[Benzensulfonamidoalkyl]cykloalkano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIII, které se používají jako výchozí látky pro postup podle tohoto vynálezu, jsou novými sloučeninami. Způsob výroby těchto nových sloučenin se popisuje v čs. patentovém spisu č. 191 088.

Nové cykloalkano[1,2-b]indol-sulfonamidy, popřípadě jejich soli se mohou používat jako účinné látky v léčivech. Účinné látky mají inhibiční účinek na agregaci trombocytů, jakož i tromboxan A₂-antagonistický účinek. Výhodně se mohou používat k léčení trombóz, tromboembólií, ischemií, jakožto antiastmatika a jako antialergika. Nové účinné látky se mohou převádět o sobě známým způsobem za použití inertních netoxických, farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel na obvyklé přípravky, jako jsou tablety, kapsle, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky. Přitom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna vždy v koncentraci od asi 0,5 do 90 % hmotnostních, výhodně od 5 do 70 % hmotnostních, která je postačující k dosažení uvedeného rozsahu dávkování.

Farmaceutické přípravky se vyrábějí například smísením účinných látek s rozpouštědly nebo/a nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů nebo/a dispergátorů, přičemž například v případě použití vody jako ředidla se mohou používat jako pomocná rozpouštědla organická rozpouštědla.

Jako pomocné látky lze uvést například: vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako parafiny (například ropné frakce), rostlinné oleje (například směs podzemnicového a sezamového oleje), alkoholy (například ethylalkohol, glycerin), glykoly (například propylenglykol, polyethylenglykol), pevné nosné látky, jako například přírodní kamenné moučky (jako například kaoliny, aluminy, mastek, křídou), syntetické kamenné moučky (například vysocedisperzní kyselinu křemičitou, křemičitany), cukry (například třtinový cukr, mléčný cukr a hroznový cukr), emulgátory (jako například polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty a arylsulfonáty), dispergátory (například lignin, sulfitové odpadní louhy, methylcelulózu, škroby a polyvinylpyrrolidon) a lubrikátory (například hořečnatou sůl stearové kyseliny, mastek, stearovou kyselinu a natriumlaurylsulfát).

Aplikace se může provádět obvyklým způsobem, výhodně orálně nebo parenterálně, zejména perlinguálně nebo intravenózně. V případě orální aplikace mohou tablety kromě uvedených nosných látek obsahovat samozřejmě ještě také další přísady, jako sodnou sůl citronové kyseliny, uhličitán vápenatý a monohydrogenfosforečnan vápenatý společně s různými přísadami, jako jsou škrob, výhodně bramborový škrob, želatina apod. Současně se mohou dále používat lubrikátory, jako hořečnatá sůl stearové kyseliny, natriumlaurylsulfát a mastek k přípravě tablet. V případě vodných suspenzí nebo/a elixírů, které jsou určeny pro orální použití, se mohou k účinným látkám přidávat kromě shora uvedených pomocných látek ještě různé přísady zlepšující chuť nebo barviva.

Pro parenterální aplikaci se mohou používat roztoky účinných látek za použití vhodných kapalných nosných látek.

Obecně se ukázalo výhodným aplikovat při intravenózní aplikaci množství od asi 0,001 do 1 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně asi 0,01 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti k dosažení účinných výsledků. Při orální aplikaci činí dávka obecně asi 0,01 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Může však být rovněž výhodné odklonit se od uvedených množství a to v závislosti na tělesné hmotnosti popřípadě v závislosti na způsobu aplikace, na individuálním chování vůči medikamentu, na druhu jeho složení a na časovém okamžiku popřípadě na intervalu, ve kterém se aplikace provádí. Tak může být v některých případech postačující použít menší množství, než je shora uvedené minimální množství, zatímco v jiných případech se musí shora uvedená horní mez překročit. V případě aplikace větších množství je možno doporučit rozdělení do několika jednotlivých dávek přes den.

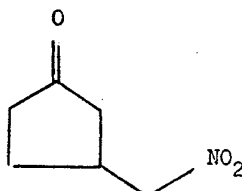
Cykloalkano[1,2-b]indol-sulfonamidy podle vynálezu se mohou používat jak v humánní tak i ve veterinární medicíně.

V další části se blíže ilustruje postup podle vynálezu. Uvedené příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuji.

Příklady provedení:

Příklad 1

3-(nitromethyl)cyklopentanon

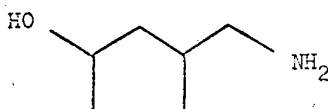


100 g 2-cyklopentenonu se spolu s 666 ml nitromethanu a 5 g 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enem (DBN) rozpustí v 1,1 litru isopropylalkoholu a roztok se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Isopropylalkohol se potom pokud možno úplně oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a získaný roztok se dvakrát promyje vždy 0,5 litru zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto se získá 154 g (88 % teorie) 3-(nitromethyl)cyklopentanonu, který je pro další reakci dostatečně čistý.

$R_f = 0,52$ (směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99:1).

Příklad 2

3-(aminomethyl)cyklopentanol



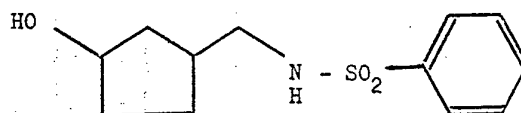
57,2 g (0,4 mol) 3-(nitromethyl)cyklopentanonu se rozpustí pod atmosférou dusíku v 573 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 °C se k tomuto roztoku přikape roztok 800 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Po dokončení přikapání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Potom se chladicí lázeň odstraní a teplota reakčního roztoku se tak zvýší až na 40 °C. Po poklesu teploty na 20 °C se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při této teplotě. K reakční směsi ochlazené na teplotu 0 °C se potom opatrně přikape 100 ml 45% roztoku hydroxidu sodného. Po dokončení přikapávání se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se reakční směs zfiltruje přes křemelinu a křemelina se promyje 1,5 litru tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se důkladně

odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 22,5 g (49 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,01$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1)

Příklad 3

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanol

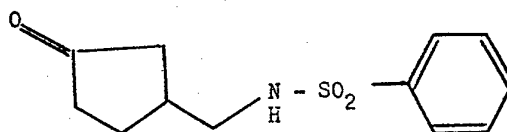


9 g (0,078 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se společně s 13,8 g = 10 ml (0,078 mol) triethylaminu rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 až 5 °C se potom přikape 7,9 g = 10,8 ml (0,078 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny. Po dokončení přikapávání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Reakční směs se potom zředí 200 ml methylenchloridu a dvakrát se promyje vždy 150 ml zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se potom dvakrát extrahuje vždy 150 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené extrakty se okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahují vždy 150 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 9,1 g (39 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto produkt.

$R_f = 9,51$ a 0,45 (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 4

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanon

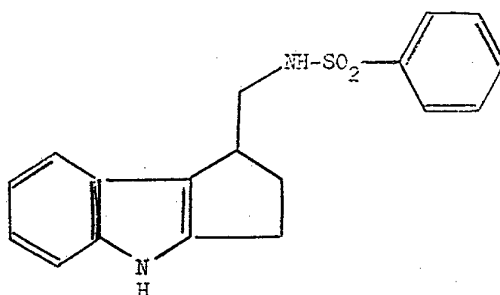


7,5 g (0,0294 mol) 3-(benzensulfonamidomethyl)-cyklopentanolu se rozpustí v 60 ml ledové kyseliny octové. Při teplotě 0 až 5 °C se přikape roztok 2,79 g (0,0279 mol) oxidu chromového ve 2 ml vody a 8,8 ml ledové kyseliny octové a potom se ponechá teplota reakční směsi vystoupit na teplotu místnosti. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs zředí 200 ml etheru a dvakrát se promyje vždy 150 ml vody. Organická fáze se potom extrahuje dvakrát vždy 200 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené fáze v roztoku hydroxidu sodného se okyslí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahují vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 4,4 g (59 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,51$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 5

1-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

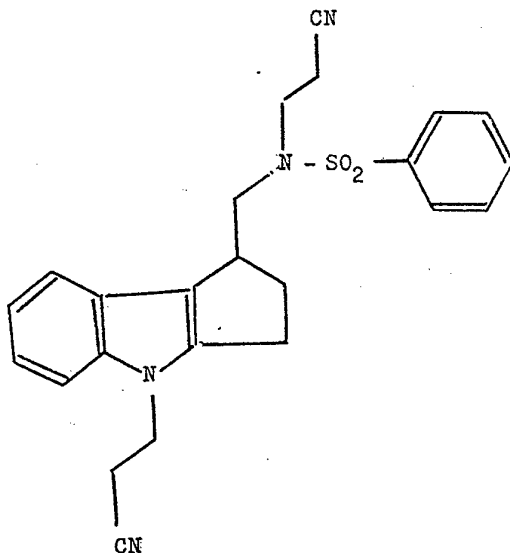


21 g (0,0826 mol) 3-(benzensulfonamidomethyl)-cyklopentanonu se společně s 9 g (0,0826 mol) fenyldiazinu rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové a získaný roztok se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční roztok zředí 1,3 litru etheru a přidá se k němu 500 ml vody. Za chlazení a míchání se reakční roztok zalkalizuje přidáním 45% roztoku hydroxidu sodného, načež se organická fáze oddělí. Vodná fáze se ještě jednou extrahuje 500 ml etheru, spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto získaný odparek se chromatografuje na 2 kg silikagelu (Merck, velikost částic 0,04 až 0,063 mm) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 85:15 jako elučního činidla. Získá se tak frakce, která skýtá po odpaření 1,9 g (7 % teorie) krystalického produktu. Teplota tání 161 až 164 °C.

$R_f = 0,92$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 6

1-[N-(benzensulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]-4-(2-kyanethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

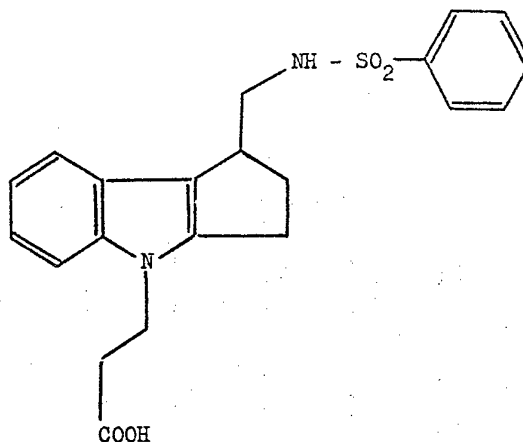


1,9 g (0,0058 mol) 1-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indolu se společně s 1,83 g = 2,3 ml (0,0346 mol) akrylonitrilu a 0,24 g (0,00058 mol) 40% roztoku benzyltrimethylamoniumhydroxidu v methanolu míchá v 60 ml dioxanu 2 hodiny při teplotě 60 až 70 °C. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme methylenchloridem a methylenchloridový extrakt se dvakrát extrahuje zředěnou kyselinou sírovou. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Takto se získá 2,4 g (95 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota R_f = 0,45 (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99:1).

Příklad 7

1-(benzensulfonamidomethyl)-4-(2-karboxyethyl)cyklopentano [1,2-b]indol

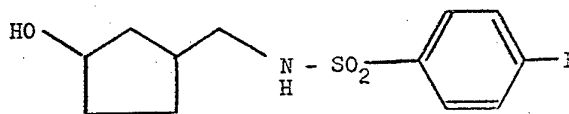


2,4 g (0,0055 mol) 1-[N-(benzensulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]-4-(2-kyanethyl)cyklopentano [1,2-b]indolu se rozpustí v 35 ml isopropylalkoholu a k získanému roztoku se přidá 55 ml 10% roztoku hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě 70 °C, potom se zředí 100 ml vody a provede se extrakce 100 ml methylenchloridu. Vodná fáze se okyselí zředěnou kyselinou sírovou a třikrát se extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Olejovitý odparek (1,9 g) se rozpustí v methanolu a k získanému roztoku se přidá 0,26 g methoxidu sodného. Odpařením tohoto roztoku se získá 2,0 g (69,2 % teorie) produktu ve formě mikrokrystallické sodné soli.

Hodnota $R_f = 0,37$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methylnalkoholu v poměru 95:5).

Příklad 8

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol

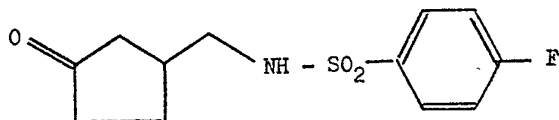


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 19,8 g (0,172 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu s 28,3 g (0,172 mol) 4-fluorfenylsulfonamidu. Přitom se získá 17,3 g (36 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto reakční produkt.

Hodnota $R_f = 0,53$ a $0,46$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 9

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

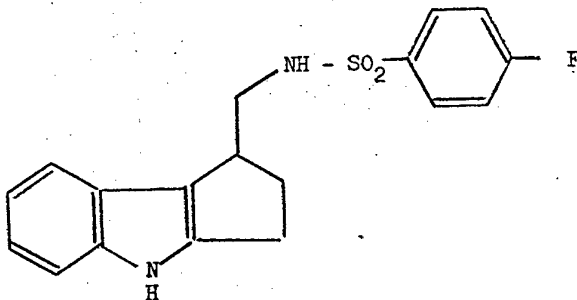


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 17,3 g (0,0638 mol) 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Přitom se získá 14,3 g (83 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota $R_f = 0,76$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 9:1).

Příklad 10

1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

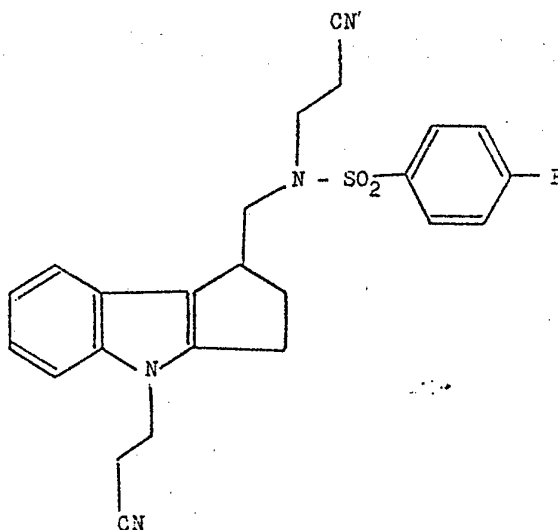


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 5 se nechá reagovat 14,3 g (0,0527 mol) 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanonu s fenyldiazinem. Takto se získá po chromatografii na silikagelu 0,67 g (3,7 % teorie) mikrokrystallického produktu.

Hodnota $R_f = 0,47$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99:1).

Příklad 11

4-(2-kyanethyl)-1-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]cyklopentano[1,2-b]indol

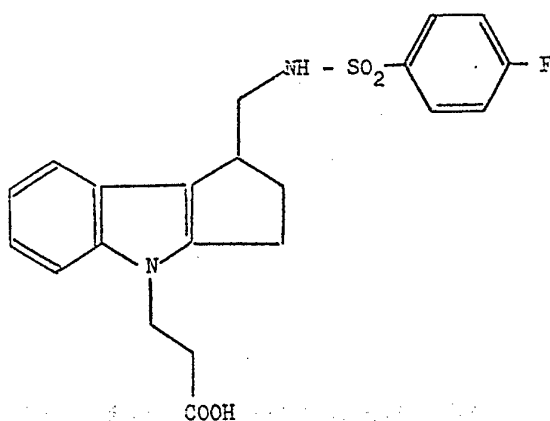


0,67 g (0,00195 mol) 1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indolu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 6. Takto se získá 0,93 g (95 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,39$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 12

4-(2-karboxyethyl)-1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano [1,2-b]indol

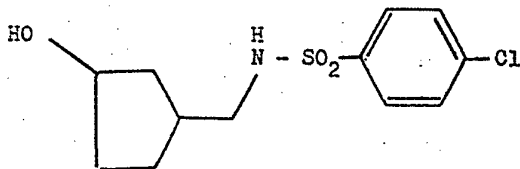


0,83 g (0,00184 mol) 4-(2-kyanethyl)-1-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]cyklopentano [1,2-b]indolu se hydrolyzuje analogickým postupem jako v příkladu 7. Takto se získá 0,67 g (87 % teorie) krystalického produktu ve formě sodné soli. Teplota tání 150 až 160 °C

Hodnota $R_f = 0,59$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1).

Příklad 13

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol



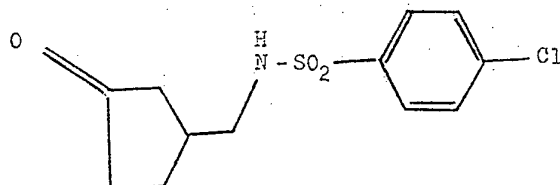
16,8 g (0,146 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se nechá reagovat analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 s chloridem 4-chlorfenylsulfonové kyseliny

liny. Takto se získá 16,6 g (39 % teorie) viskózního, olejovitého produktu ve formě směsi isomerů.

Hodnota $R_f = 0,46$ a $0,44$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 95:5).

Příklad 14

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

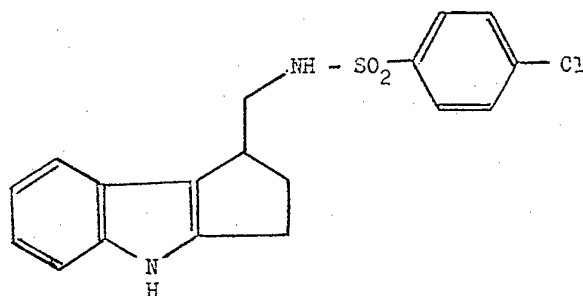


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 16,6 g (0,0573 mol) 3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Takto se získá 13,8 g (83,7 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota $R_f = 0,7$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 95:5).

Příklad 15

1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

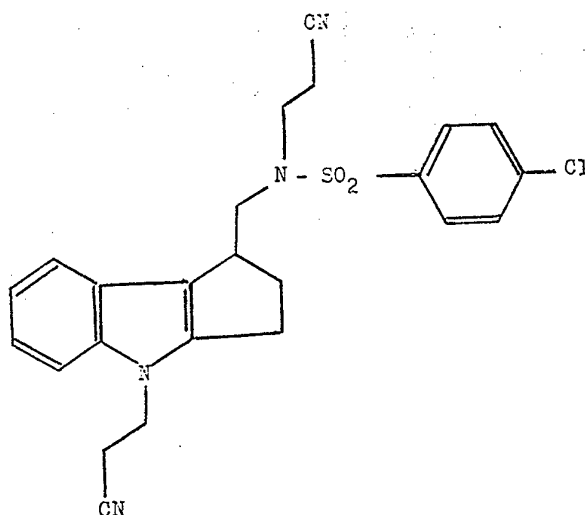


13,8 (0,048 mol) 3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanonu se nechá reagovat s fenylhydrazinem analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 5. Takto se získá po chromatografii na silikagelu 1,65 g (9,5 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,46$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99:1).

Příklad 16

1-[N-(2-chlorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]-4-(2-kyanethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

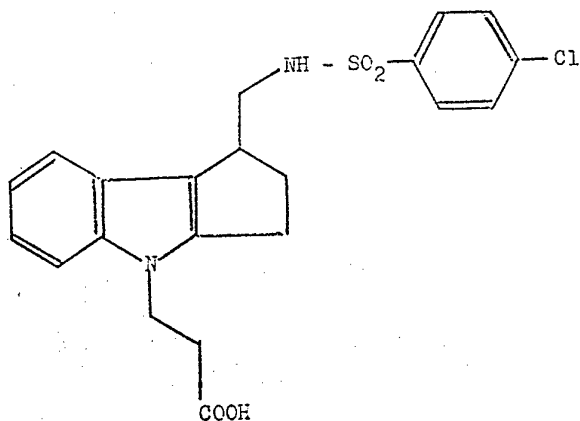


1,65 g (0,0046 mol) 1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indolu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 6. Takto se získá 1,8 g (84 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,36$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 17

4-(2-karboxyethyl)-1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano [1,2-b]indol

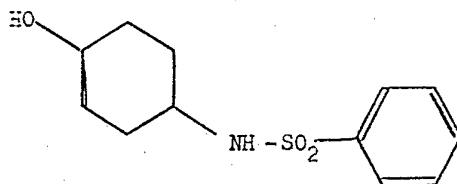


1,9 g (0,0038 mol) 1-[N-(4-chlorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amidomethyl]-4-(2-kyanethyl)cyklopentano [1,2-b]indolu se zmydelní analogickým postupem jako je popsán v příkladu 7. Takto se získá 1,33 g (81,3 % teorie) produktu ve formě krystalické sodné soli. Teplota tání 160 °C.

Hodnota R_f = 0,55 (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1).

Příklad 18

4-(benzensulfonamido)cyklohexanol

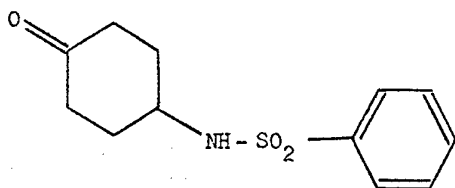


69 g (0,6 mol) 4-aminocyklohexanolu se nechá reagovat se 107 g (0,6 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3. Takto se získá 72,8 g (47 % teorie) krystalického produktu. Teplota tání 106 až 108 °C.

Hodnota $R_f = 0,38$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 19

4-(benzensulfonamido)cyklohexanon

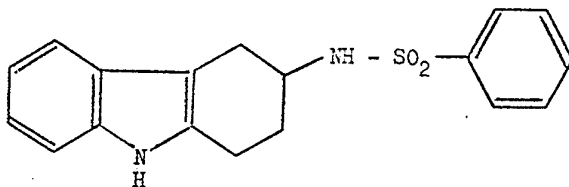


72,8 g (0,285 mol) 4-(benzensulfonamido)cyklohexanolu se oxидуje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4. Po krystalizaci z petroletheru se získá 57,5 g (80 % teorie) produktu o teplotě tání 80 až 82 °C.

Hodnota $R_f = 0,66$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 20

3-(benzensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

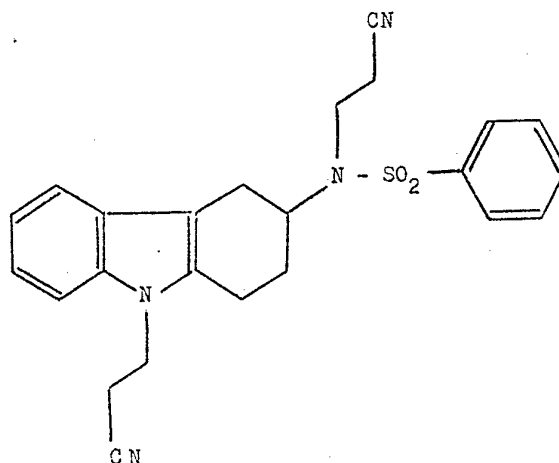


57,5 g (0,227 mol) 4-(benzensulfonamido)cyklohexanonu se nechá reagovat analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 5 s fenyhydrazinem. Takto se získá 41,5 g (56 % teorie) produktu, který krystaluje z isopropylalkoholu. Teplota tání 155 °C.

Hodnota $R_f = 0,82$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 21

3-[N-(benzensulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

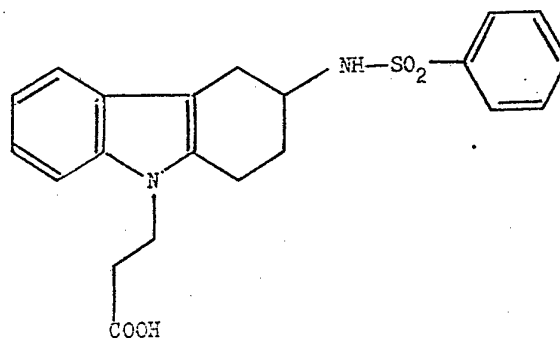


10 g (0,0306 mol) 3-(benzensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 6. Takto se získá 10 g (75 % teorie) produktu, který krystaluje z etheru. Teplota tání 180 až 190 °C.

Hodnota $R_f = 0,29$ (rozpuštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 22

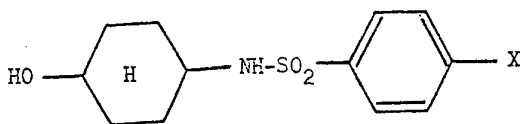
3-(benzensulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



10 g (0,0263 mol) 3-[N-(benzensulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se zmydelní analogickým způsobem jako v příkladu 7. Takto se získá 7,57 g (68 % teorie) krystalického produktu ve formě sodné soli. Teplota tání 160 až 165 °C.

Hodnota $R_f = 0,44$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

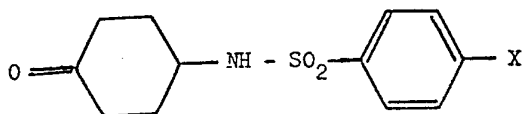
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 18 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 1:



Tabulka 1

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f	
23	Cl	80 %	0,37	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$)
28	F	75 %	0,4	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$)
33	CH_3	48,7 %	0,5	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$)

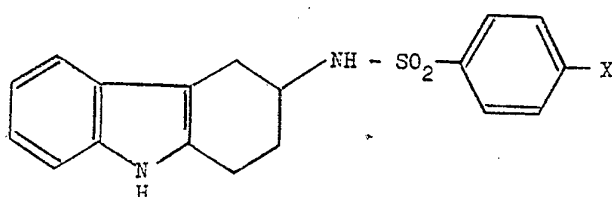
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 19 se vyrobí sloučeniny uvedené v následující tabulce 2:



Tabulka 2

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
24	Cl	86 %	0,77 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$	103 až 104 (z petroletheru)
29	F	94 %	0,7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$	104 až 108 (z petroletheru)
34	CH_3	90,7 %	0,57 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$	

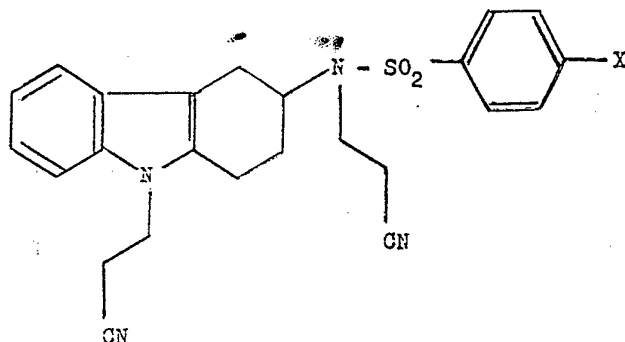
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 20 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 3:



Tabulka 3

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
25	Cl	75,4 %	0,52 (směs toluenu a ethyl- acetátu 8:2)	163 (z etheru)
30	F	73 %	0,39 (směs methylenchloridu a methanolu 99:1)	146 až 149 (z etheru)
35	CH_3	55 %	0,42 (směs methylenchloridu a methanolu 8:2)	136 až 138 (z isopropyl- alkoholu)

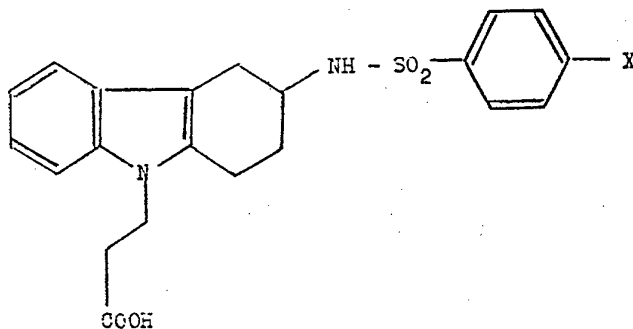
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 21 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 4:



Tabulka 4

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpouštědlový systém)	teplota tání (°C)
26	Cl	47 %	0,35 (směs toluenu a ethyl- acetátu 8:2)	204 až 206 (ze směsi etheru a isopropylalko- holu)
31	F	53 %	0,29 (ze směsi toluenu a ethylacetátu 8:2)	206 až 208 (ze směsi etheru a isopropyl- alkoholu)
36	CH ₃	85 %	0,37 (směs toluenu a a ethylacetátu 8:2)	180 až 190 (z etheru)

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 22 se vyrobí sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce 5:

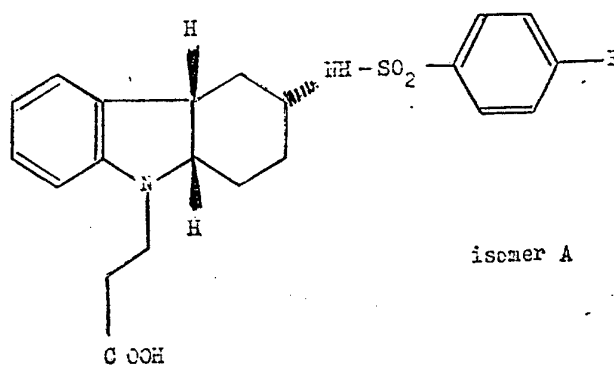


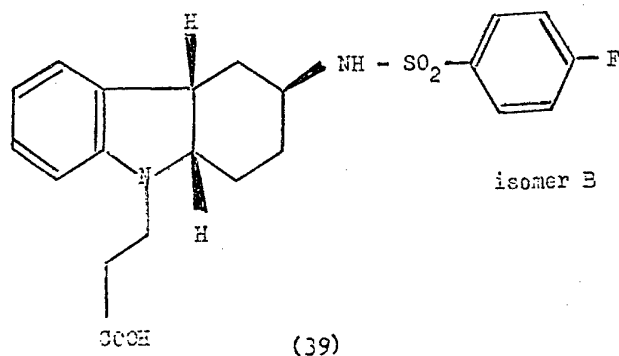
Tabulka 5

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání (°C)
27	Cl	89,5 %	0,61 (směs methylenchloridu a methanolu 9:1)	150 sodná sůl
32	F	98,5 %	0,57 (směs methylenchloridu a methanolu 9:1)	160 až 170 sodná sůl
37	CH ₃	95 %	0,53 (směs methylenchloridu a methanolu 9:1)	150 až 160 sodná sůl

Příklad 38 a 39

3-r-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydro-
karbazol (isomer A) a 3-r-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,
4,4a-c,9a-c-hexahydrokarbazol (isomer B)





5 g (0,0114 mol) sodné soli 3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se rozpustí v 50 ml trifluoroctové kyseliny a k získanému roztoku se při teplotě 0 °C po částech přidá 5,01 g (0,08 mol) natriumkyanborhydridu. Reakční teplota se pak nechá vystoupit na teplotu místnosti, reakční směs se zředí vodou a provede se extrakce 200 ml ethylacetátu. Ethylacetátová fáze se potom dvakrát extrahuje vždy 100 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené fáze v roztoku hydroxidu sodného se upraví na pH 5 a potom se třikrát extrahuje vždy 150 ml methylenchloridu, vysuší se síranem sodným a důkladně se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 500 g silikagelu (Merck, velikost částic 0,040 až 0,063 mm) za použití směsi methylenchloridu a ledové kyseliny octové v poměru 100:1 jako elučního činidla. Takto se získají dvě frakce, které po odpaření skýtají 2,87 g (60,2 % teorie) isomeru A popřípadě 0,7 g (14,9 % teorie) isomeru B ve formě pevné pěny.

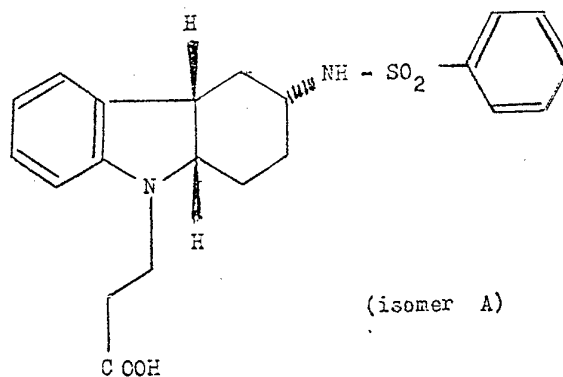
Hodnota R_f isomeru A = 0,24 (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu

Hodnota R_f isomeru B = 0,14 a kyseliny octové 100:2)

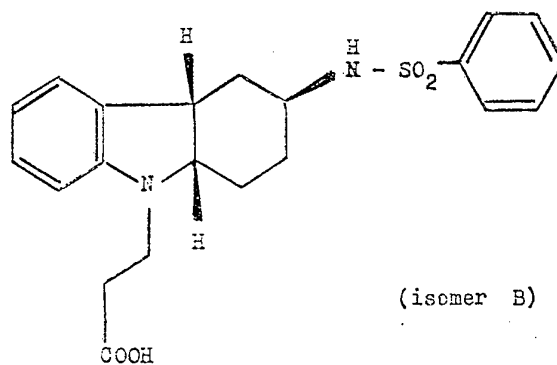
Příklad 40 a 41

3-r-(benzensulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydrokarbazol
(isomer A) a

3-r-(benzensulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-c,9a-c-hexahydrokarbazol
(isomer B)



(40)



(41)

1,18 g (0,0028 mol) sodné soli 3-(benzensulfonamido)-9-(2-karboxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se redukuje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 38. Po chromatografování se získají dvě frakce, které po odpaření skýtají 0,45 g (40 % teorie) isomeru A a 0,2 g (18 % teorie) isomeru B ve formě pevné pěny.

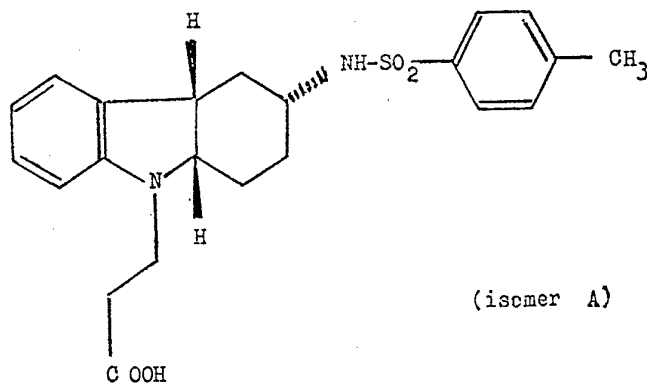
Hodnota R_f isomeru A = 0,4

rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a octové kyseliny v poměru 100:4

Hodnota R_f isomeru B = 0,22

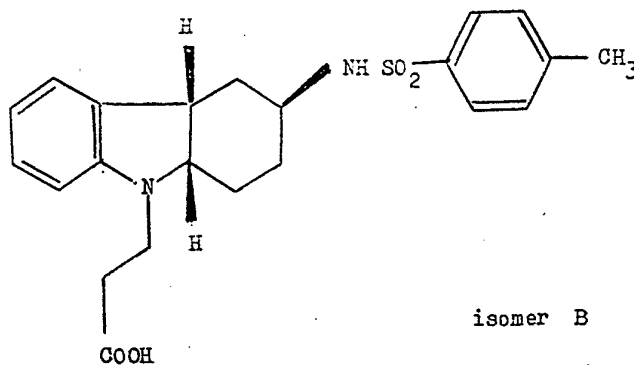
Příklad 42 a 43

3-r-(4-methylfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-t,9a-t-hexahydro-karbazol (isomer A)



a

3-r-(4-methylfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4,4a-c,9a-c-hexahydro-karbazol (isomer B)



18,06 g sodné soli 3-(4-methylfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se redukuje analogickým postupem jako je popsáno v příkladu 38. Po chromatografování se získají dvě frakce, které po odpaření skýtají 3,65 g (20 % teorie) isomeru A ve formě krystalického zbytku o teplotě tání 156 až 162 °C a 1,11 g (6 % teorie) isomeru B ve formě pevné pěny.

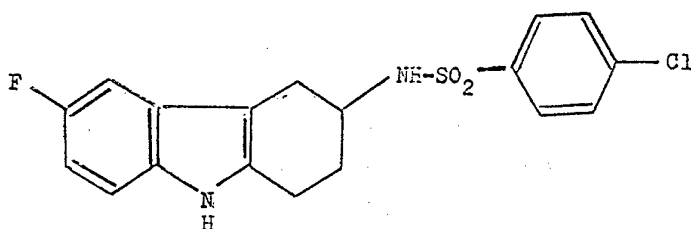
R_f isomeru A = 0,39

R_f isomeru B = 0,20

rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a octové kyseliny v poměru 100:2.

Příklad 44

3-(4-chlorfenylsulfonamido)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



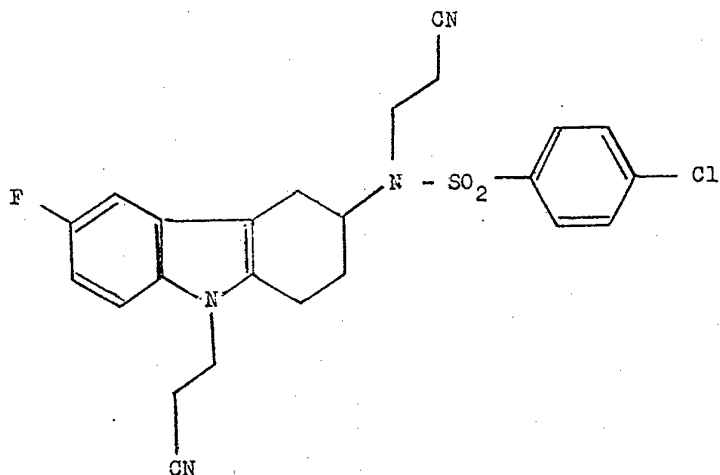
26,5 g 4-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklohexanonu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 5 s 4-fluorfenylhydrazinem. Přitom se získá 35,4 g (100 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota R_f = 0,53

rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu
v poměru 8:2.

Příklad 45

3-[N-(4-chlorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

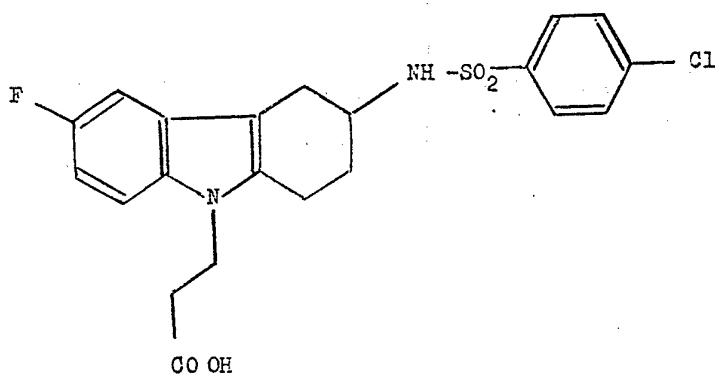


3,4 g 4-(4-chlorfenylsulfonamido)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se nechá reagovat analogickým postupem jako v příkladu 6. Takto se získá 27,6 g (61 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,25$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 46

3-(4-chlorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

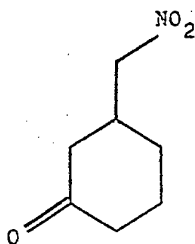


27,6 g 3-[N-(chlorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se zmýdelní analogickým postupem jako je popsán v příkladu 7. Takto se získá 25,6 g (100 % teorie) krystalického produktu o teplotě tání 118 až 130 °C.

Hodnota $R_f = 0,52$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1).

Příklad 47

3-(nitromethyl)cyklohexanon

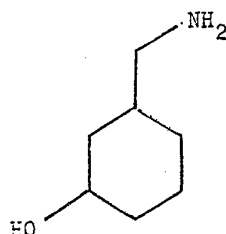


21,9 g cyklohexanonu se ponechá v klidu společně se 175 ml nitromethanu a 2,1 g 5-diazabicyklo-[4,3,0]-non-5-enu (DBN) ve 250 ml isopropylalkoholu po dobu 2 dnů při teplotě místnosti. Zpracování se provádí analogicky podle předpisu, který je uveden v příkladu 1 a skýtá 37,2 g (100 % teorie) 3-(nitromethyl)cyklohexanonu, který je dostatečně čistý pro příští reakci.

Hodnota $R_f = 0,62$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99:1).

Příklad 48

3-(aminomethyl)cyklohexanol

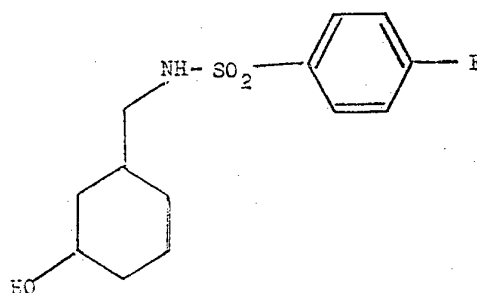


37,2 g 3-(nitromethyl)cyklohexanonu se redukuje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 za použití lithiualuminiumhydridu jako redukčního činidla. Takto se získá 7,5 g (24,5 % teorie) viskózního, olejovitého 3-(aminomethyl)cyklohexanolu.

Hodnota $R_f = 0,04$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1)

Příklad 49

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanol

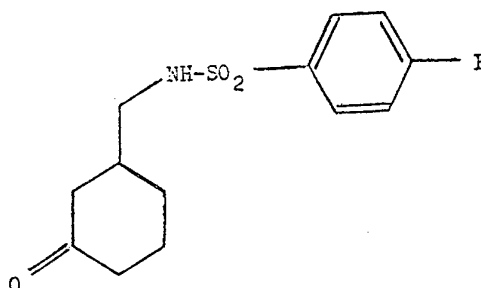


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 7,5 g 3-(aminomethyl)cyklohexanolu s 11,3 g 4-fluorfenylsulfonamidu. Takto se získá 11,05 g (66 % teorie) produktu ve formě viskózní, olejovité směsi isomerů.

Hodnota $R_f = 0,41$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5).

Příklad 50

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon

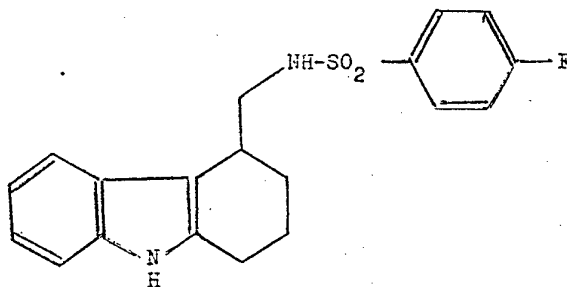


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 11 g 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanolu pomocí oxidu chromového. Přitom se získá 9,3 g (86 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,86$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1).

Příklad 51

4-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

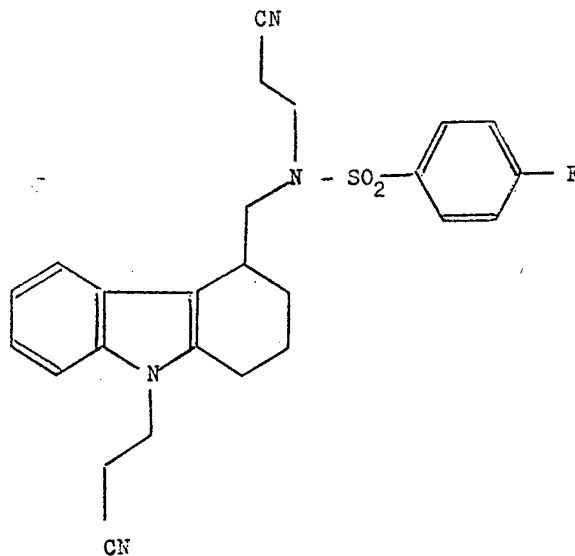


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 5 se nechá reagovat 9 g 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanonu s fenylhydrazinem. Přitom se získá 9 g surového produktu, který se chromatografuje na 1 kg silikagelu (Merck, velikost částic 0,04 až 0,063 mm) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2 jako elučního činidla. Jedna frakce skýtá přitom po odpaření 0,8 g (7,2 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,44$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 52

9-(2-kyanethyl)-4-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

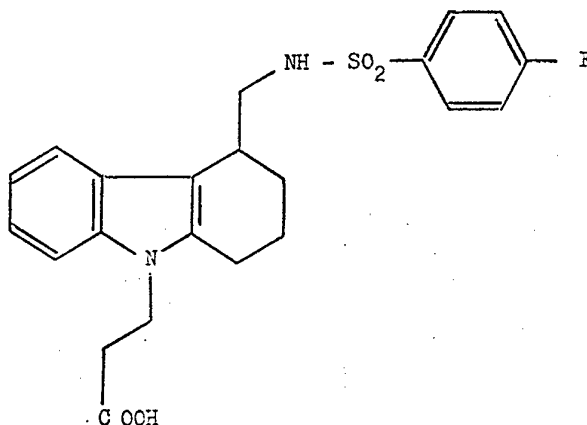


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 6 se nechá reagovat 0,8 g 4-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu s akrylonitrilem. Přitom se získá 0,91 g (88 % teorie) produktu ve formě oleje.

Hodnota $R_f = 0,37$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8:2).

Příklad 53

9-(2-karboxyethyl)-4-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

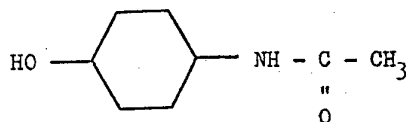


0,91 g 9-(2-kyanethyl)-4-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino-methyl]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se zmydelní analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 7. Takto se získá 0,77 g (89 % teorie) krystalického produktu ve formě sodné soli. Teplota tání: 160 °C.

Hodnota $R_f = 0,57$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1).

Příklad 54

4-N-acetamidocyklohexanol

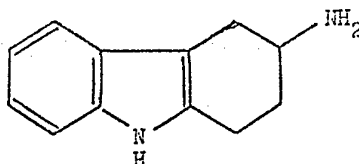


300 g paracetamolu se hydrogenuje v 750 ml ethanolu za přítomnosti 30 g Raney-niklu při teplotě 180 °C a při tlaku 10,0 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a po přidání 30 g Raney-niklu se provede opětovná

hydrogenace při teplotě 180 °C a při tlaku 10,0 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a ještě vlhký zbytek se smísí s 200 ml acetonu a důkladně se rozmíchá. Po odfiltrování krystalů se matečný loup dále zahustí, znovu se oddělí od vyloučených krystalů a matečný loup se znovu zahustí. Společně s touto 3. šarží se získá celkem 342,4 g (80,8 % teorie) produktu. Teplota tání: 100 až 103 °C.

Příklad 55

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (racemát)

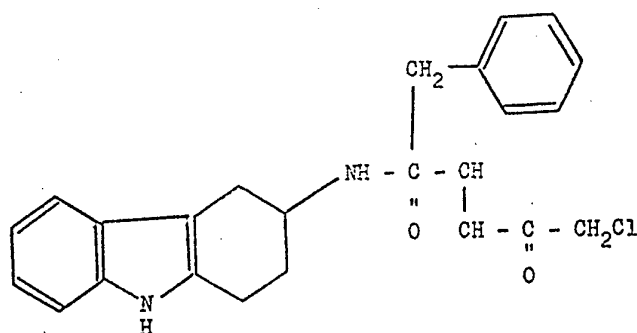


50 g (0,318 mol) 4-N-acetamidocyklohexanolu se rozpustí ve 400 ml ledové kyseliny octové a k získanému roztoku se za míchání při teplotě místnosti přidá roztok 31,8 g (0,318 mol) oxidu chromového ve směsi 26 ml vody a 105 ml ledové kyseliny octové. Přitom vystoupí teplota reakčního roztoku na 60 °C. Reakční směs se dále míchá 3 hodiny a potom se k ní přidá 45,7 g (0,423 mol) fenyhydrazinu. Přitom dochází k zahřátí reakčního roztoku na teplotu 80 °C a na začátku k vývoji dusíku. Reakční směs se potom zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 500 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 59 ml thioglykolové kyseliny a reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku po dobu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí 500 ml ethylacetátu a za chlazení se zalkalizuje 45% roztokem hydroxidu sodného. Vyloučený hydroxid chromitý se odfiltruje přes vrstvu křemelinu a promyje se směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1. Z filtrátu se oddělí organická fáze a vodná fáze se ještě třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí 2N roztokem hydroxidu sodného, potom se extrahují vždy 1 litrem 2N roztoku kyseliny sírové a to dvakrát za sebou. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje 45% roztokem hydroxidu sodného a potom se třikrát extrahuje vždy 1 litrem methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší fosforečnanem sodným a odpaří se. K odparku se přidá 300 ml etheru a 50 ml isopropylalkoholu a směs se rozmíchá. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 28,6 g (48,3 % teorie) produktu.

Teplota tání: 174 až 176 °C.

Příklad 56

3-[2S-(chloracetamido)-3-fenylpropionamido]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(směs diastereomerů)



43 g (0,231 mol) 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu a 55,87 g (0,231 mol) N-chloroacetyl-L-fenylalaninu se suspenduje v 1,5 litru methylenchloridu pod atmosférou dusíku a potom se při teplotě 0 °C přidá 115,2 ml (0,832 mol) triethylaminu. K reakční směsi se potom přikape při teplotě -20 °C 150 ml (0,231 mol) 50% roztoku anhydridu propanfosfonové kyseliny v methylenchloridu. Reakční směs se dále míchá při teplotě -20 °C po dobu 30 minut a potom se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 °C. Za účelem zpracování se reakční směs promyje 1 litrem 2N roztoku kyseliny sírové, 1 litrem vody a dvakrát vždy 1 litrem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a po odpaření se získá 100 g pevného odparku.

Příklad 57 a 58

3-[2S-(chloracetamido)-3-fenylpropionamido]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(diastereomer A a diastereomer B)

a) Dělení diastereomerů sloupcovou chromatografií

100 g surového produktu z příkladu 56 se chromatografuje na 2,5 kg silikagelu (velikost částic 0,063 až 0,2 mm, Merck) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 6:4 jako elučního činidla. Takto se získají dvě frakce, z nichž první skýtá po odpaření 34 g (35,9 % teorie) diastereomeru A (příklad 57). Teplota tání: 217 až 220 °C.

Druhá frakce skýtá po odpaření 24,3 g (25,7 % teorie) druhého diastereomeru B (příklad 58). Teplota tání: 193 až 195 °C.

Optická rotace diastereomeru A:

(příklad 57)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 32,59^{\circ} \quad (\text{methanol})$$

Optická rotace diastereomeru B:

(příklad 58)

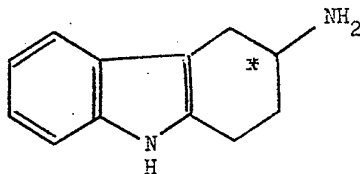
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 5,09^{\circ} \quad (\text{methanol})$$

b) Dělení diastereomerů krystalizací:

11,5 g surového produktu z příkladu 56 se rozmíchá ve směsi etheru a iso-propylalkoholu. Odfiltrované krystaly se zahřívají ve 40 ml acetonu 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a stání přes noc se krystaly odfiltrují a promyjí se acetonem. Takto se získá 1,2 g (5,5 % teorie) čistého diastereomeru A (příklad 57).

Příklad 59

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer A)

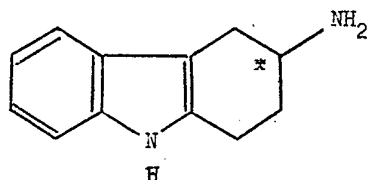


24,1 g (0,059 mol) diastereomeru z příkladu 57 se rozpustí ve 460 ml ledové kyseliny octové, k získanému roztoku se přidá 460 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 24 ml thioglykolové kyseliny a reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku 3 dny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zředí 200 ml vody a za chlazení se upraví přidáním 45% roztoku hydroxidu sodného na pH 5. Potom se provede dvakrát extrakce vždy 1,5 litru ethylacetátu, vodná fáze se potom zalkalizuje 45% roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje vždy 1,5 litru ethylacetátu. Tyto ethylacetátové extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se rozmíchá ve 150 ml etheru. Vyloučený produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 7,8 g (71,3 % teorie) enantiomeru A. Teplota tání: 160 až 166 °C.

Optická rotace $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 78,38^{\circ}$ (dimethylsulfoxid + 10 % vody).

Příklad 60

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer B)

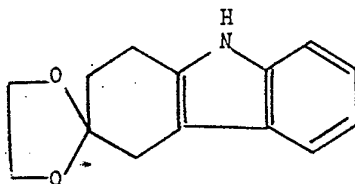


Enantiomer B se vyrábí hydrolýzou diastereomeru z příkladu 58 analogicky podle předpisu k výrobě enantiomeru z příkladu 59 z diastereomeru z příkladu 57. Teplota tání: 162 až 167 °C.

Optická rotace $[\alpha]_D^{20} = -78,11^\circ$ (dimethylsulfoxid + 10 % vody).

Příklad 61

3,3-ethylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

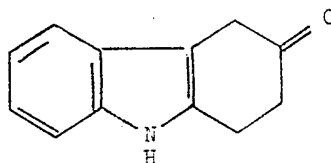


77,2 g (0,5 mol) 1,4-cyklohexandion-monoethylketalu se společně s 48,4 ml (0,5 mol) fenyldiazinu rozpustí ve 2 litrech methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 300 g síranu hořečnatého a směs se míchá po dobu 30 minut. Potom se síran hořečnatý odfiltruje, promyje se methylenchloridem a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme 1,5 litru benzenu, přidá se 62,1 g (0,46 mol) bezvodého chloridu zinečnatého a směs se zahřívá po dobu 3 hodin za použití odlučovače vody k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční roztok zahustí, ke zbytku se přidá 2N roztok hydroxidu sodného a provede se třikrát extrakce ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Odparek krystaluje z malého množství etheru. Takto se získá 3,5 g (72,9 % teorie) produktu.

Teplota tání: 145 až 146 °C.

Příklad 62

1,2,4,9-tetrahydrokarbazol-3-on

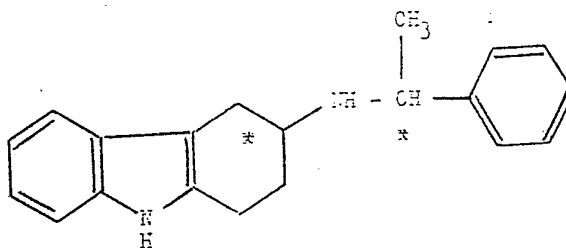


165 g (0,72 mol) 3,3-ethylendioxy-1,2,3,4-tetrakarbazolu se rozpustí ve 2 litrech acetonu a k získanému roztoku se přidají 3 g p-toluensulfonové kyseliny. Po 4 hodinách zahřívání k varu pod zpětným chladičem se reakční roztok zahustí, přidají se 2 litry ethylacetátu a provede se třikrát extrakce vždy za použití 1 litru nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek krystaluje z etheru. Takto se získá 118,7 g (89,1 % teorie) produktu.

Teplota tání: 145 až 148 °C.

Příklad 63

3-(1S-fenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



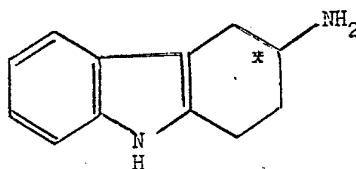
11,06 g (0,0595 mol) 1,2,4,9-tetrahydrokarbazol-3-onu se zahřívá společně s 7,78 g (0,065 mol) 1S-fenylethylaminu ve 300 ml benzenu 1 hodinu za použití odlučovače vody k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření benzenu se zbytek rozpustí v 50 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přikape roztok 15,3 g (0,0595 mol) tetrabutylamoniumborhydridu ve 120 ml methylenchloridu při teplotě -50 °C. V průběhu 1 hodiny se nechá teplota reakční směsi znovu vystoupit na teplotu místnosti, načež se k ní přidá 6 ml methanolu a potom se opatrně přidá (vývin vodíku) 120 ml 2N roztoku kyseliny sírové. Po 1 hodině míchání při teplotě

místnosti se vyloučené krystaly odfiltrují, dvakrát se promyjí vodou a jedenkrát se promyjí methylenchloridem. Po vysušení ve vysokém vakuu se získá 0,16 g (39,7 % teorie) produktu ve formě hydrogensíranu.
Teplota tání: 160 až 170 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 26,36^\circ$ (směs methanolu a vody v poměru 80:20).

Příklad 64

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer A)



příklad 64, vyrobeno podle postupu B, je shodný s příkladem 59.

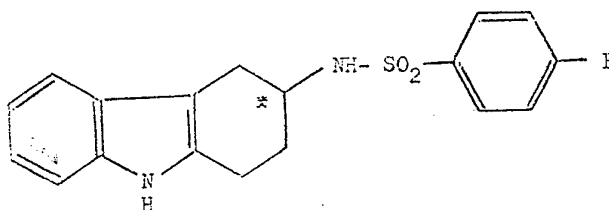
10 g získaného hydrogensíranu z příkladu 63 se za účelem převedení na hydrochlorid suspenduje v 50 ml methanolu, potom se přidá 30 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a provede se extrakce ethylacetátem. Organická fáze se odpaří, odparek se rozpustí v 50 ml methanolu a přidá se 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Při zahuštění za sníženého tlaku se vyloučí hydrochlorid. Po odfiltrování, promytí vodou a po vysušení za sníženého tlaku se získá 7,6 g hydrochloridu. Těchto 7,6 g (0,023 mol) hydrochloridu se společně s 7,17 g (0,115 mol) mravenčanu amonného a 7,2 g 10% paladia na aktivním uhlí zahřívá v 80 ml absolutního dimethylformamidu po dobu 20 minut k varu pod zpětným chladičem (pod atmosférou dusíku). Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, katalyzátor se odfiltruje a promyje se vodou. Spojené filtráty se okyslí 2N roztokem kyseliny sírové a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Vodná fáze se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se dále odpaří ve vysokém vakuu za účelem odstranění dimethylformamidu. Z etheru se získají 3 g (70 % teorie) krystalického enantiomeru A.

Teplota tání: 160 až 166 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 78,38^\circ$ (dimethylsulfoxid + 10 % vody).

Příklad 65

3-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer A)



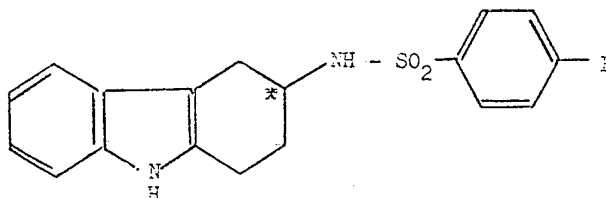
3,72 g (0,02 mol) produktu z příkladu 59 se suspenduje společně se 3 mol (0,022 mol) triethylaminu ve 30 ml methylenchloridu a potom se za chlazení přidá 3,9 g (0,02 mol) chloridu 4-fluorbenzensulfonové kyseliny. Reakční směs se během 1 hodiny rozpustí při teplotě místnosti, potom se rozmíchá s 200 ml ethylacetátu a extrahuje se dvakrát 2N roztokem kyseliny sírové a dvakrát 2N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. K pevnému zbytku se přidá ether a nechá se vykrystalovat. Získá se 5,8 g (84 % teorie) produktu.

Teplota tání: 150 až 152 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = 50,43^\circ \quad (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 66

3-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer B)



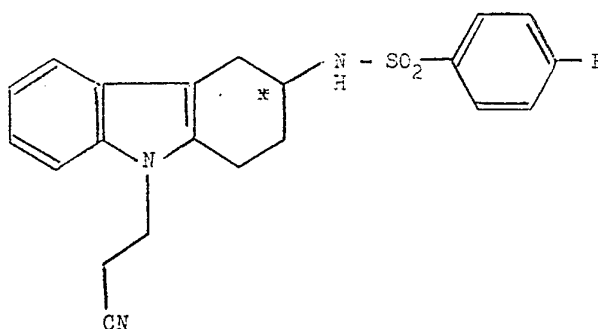
Výroba enantiomeru B se provádí za použití produktu z příkladu 60 analogickým postupem jako je popsán v příkladu 65 při výrobě produktu za použití sloučeniny z příkladu 59.

Teplota tání: 150 až 152 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -48,99^\circ \quad (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 67

3-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(enantiomer A)

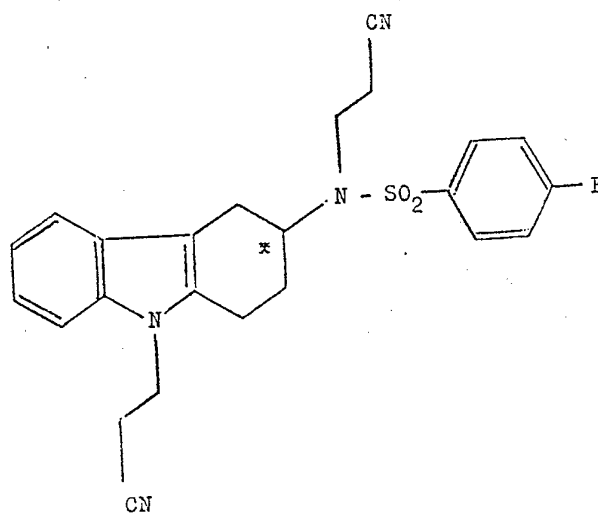


5,16 g (0,015 mol) produktu z příkladu 65 se rozpustí ve 200 ml absolutního dimethylformamidu pod atmosférou dusíku a k získanému roztoku se po částech přidá 0,5 g (0,0165 mol) hydridu sodného a 20 % vřetenového oleje. Po ukončení vývinu vodíku se k reakční směsi přidají 2 ml (0,03 mol) akrylonitrilu. Po 1 hodině míchání reakční směsi při teplotě místnosti se ještě jednou přidá 0,5 ml akrylonitrilu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zředí 1 litrem ethylacetátu a extrahuje se třikrát vodou. Ethylacetátová fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto se získá 7,8 g surového produktu, který se chromatografuje na 150 g silikagelu (velikost částic 0,063 až 0,2 mm, Merck) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 1:1 jako elučního činidla. Získá se frakce, která po odpaření skýtá 5,8 g (86 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Za podmínek uvedených v příkladu 6 vzniká bis-kyanethylový adukt
/3-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol/.

Příklad 68

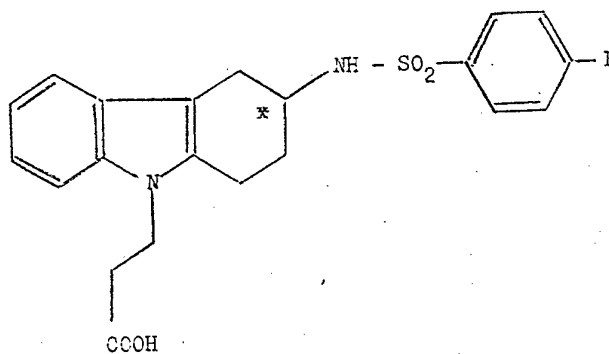
3-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-N-(2-kyanethyl)amino]-9-(2-kyanethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(enantiomer B)



Výroba produktu podle příkladu 68 za použití sloučeniny z příkladu 66 jako výchozí látky se provádí analogickým způsobem jako výroba produktu podle příkladu 67 za použití sloučeniny z příkladu 65.

Příklad 69

(+)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

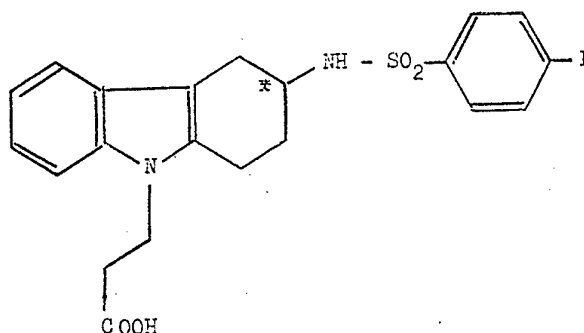


5,8 g (0,0128 mol) sloučeniny z příkladu 67 se rozpustí v 60 ml isopropylalkoholu, k získanému roztoku se přidá 130 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí, zředí se vodou a provede se extrakce ethylacetátem. Vodná fáze se zahustí za sníženého tlaku a potom se za energického míchání přikape koncentrovaná chlorovodíková kyselina. Kyselina, která se přitom vyloučí, se odfiltruje, promyje se vodou a důkladně se vysuší za sníženého tlaku. Získá se 4,4 g (86,6 % teorie) produktu. Teplota tání: 85 až 95 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = 42,55^\circ \quad (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 70

(-)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

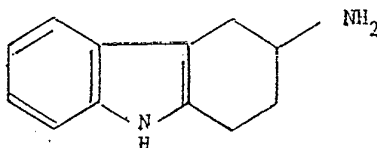


Výroba produktu podle příkladu 70 ze sloučeniny z příkladu 68 se provádí analogicky jako výroba produktu podle příkladu 69 ze sloučeniny z příkladu 67. Teplota tání: 85 až 95 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -37,83^\circ \quad (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 71

(+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



18,6 g (0,1 mol) racemického 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se zahřívá společně s 15,2 g (0,1 mol) (+)-mandlové kyseliny ve 100 ml tetrahydrofuranu k varu pod zpětným chladičem. Po získání čirého roztoku se reakční směs nechá vychladnout a jako očkovací krystaly se přidá na špičce špachtle soli (+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu s mandlovou kyselinou (enantiomer A, příklad 59). Reakční směs se míchá přes noc a vyloučené krystaly se odfiltrují. Takto se získá 6,05 g enantiomerně obohaceného materiálu. 4,7 g těchto krystalů se rozpustí ve 330 ml methylisobutylketonu za zahřátí k varu, po mírném ochlazení se roztok naočkuje a v průběhu dalšího ochlazování se míchá. Po odfiltrování a promytí methylisobutylketonem se získá 3,4 g soli (+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu s (+)-mandlovou kyselinou.

Příklad 72

Ke stanovení inhibičního účinku na agregaci trombocytů se použije krve zdravých jedinců oběho pohlaví. Jako antikoagulační prostředek se přimísí jeden díl 3,8% vodného roztoku sodné soli citronové kyseliny na 9 dílů krve. Odštěďováním se z této krve získá citrátové plasma bohaté na krevní destičky (PRP) (srov. Jürgens/Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart 1959).

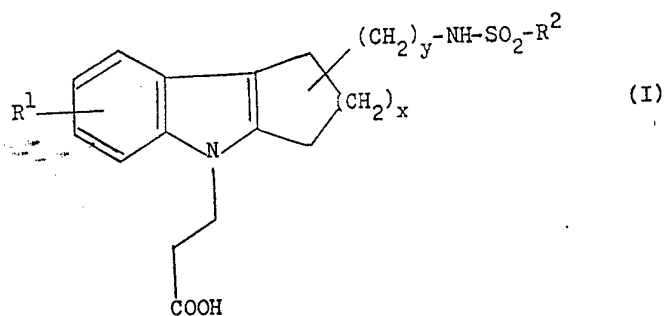
Pro tyto pokusy se předběžně inkubuje 0,8 ml PRP a 0,1 ml roztoku účinné látky při teplotě 37 °C na vodné lázni. Potom se stanoví agregace trombocytů turbidometrickou metodou v agregometru při teplotě 37 °C (srov. Born, G.V.R., J. Physiol. (London), 162, 1962 a Therapeutische Berichte 47, 80-86, 1975). Za tím účelem se k předběžně inkubovanému vzorku přidá 0,1 ml kolagenu, tj. přípravku, který vyvolává agregaci. Změna optické hustoty vzorku PRP se zaznamenává po dobu 6 minut a výchylka se určí po 6 minutách. Podle toho se pak vypočte procentuální inhibice oproti kontrole.

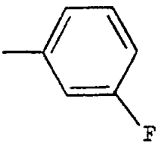
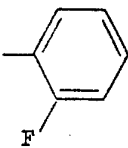
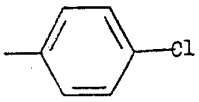
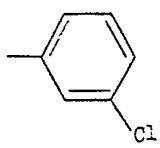
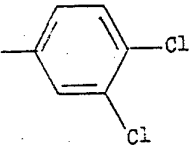
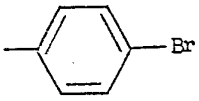
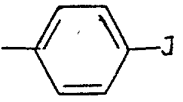
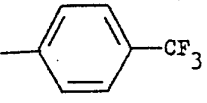
Výsledky testu jsou shrnuty v následující tabulce:

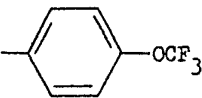
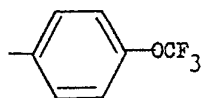
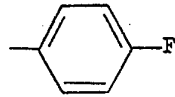
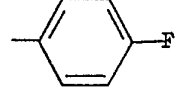
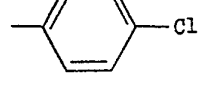
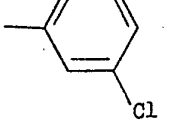
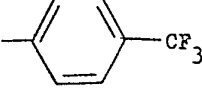
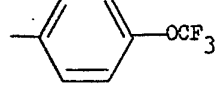
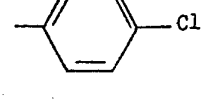
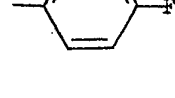
Tabulka

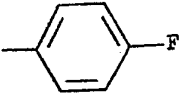
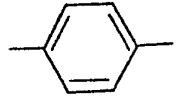
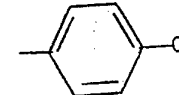
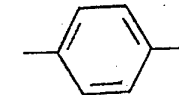
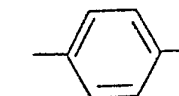
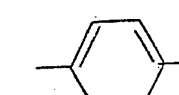
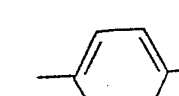
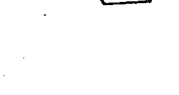
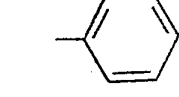
cykloalkano[1,2-b]indol- sulfonamid podle příkladu číslo	mezní koncentrace pro inhibici (mg/kg)
6	10 až 3
12	0,03 až 0,01
17	0,03 až 0,01
22	3 až 1
27	0,1 až 0,03
32	0,1 až 0,03
38	1,0 až 0,3
39	0,3 až 0,1
40	1,0 až 0,3
41	0,3 až 0,1
46	0,1 až 0,01
52	0,3 až 0,1

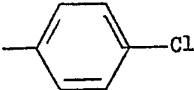
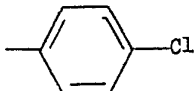
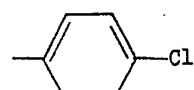
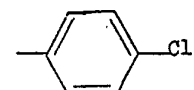
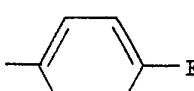
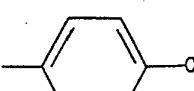
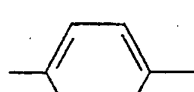
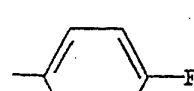
Analogickým způsobem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se rovněž vyrobí následující sloučeniny obecného vzorce I:

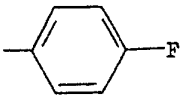
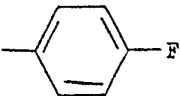
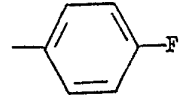


příklad číslo	R ¹	R ²	x	y	ent/rac	fyzikální konstanty
73	H		2	0	(+)ent	$t_R = 6,415 \text{ min}$
74	H		2	0	(+)ent	$t_R = 6,421 \text{ min}$
75	H		2	0	(+)ent	$t_R = 6,808 \text{ min}$
76	H		2	0	(+)ent	$R_F = 0,63(\text{EE})$
77	H		2	0	(+)ent	t.t. 93 až 95 °C
78	H		2	0	(+)ent	$R_F = 0,23$ (CH ₂ Cl:MeOH=10:1)
79	H		2	0	(+)ent	$t_R = 7,072 \text{ min}$
80	H		2	0	(+)ent	t.t. 128 až 130 °C

příklad číslo	R ¹	R ²	x	y	ent/rac	fyzikální konstanty
81	H		2	0	(+)ent	t.t. 120 °C R _F = 0,43 (Tol:EtOH = 3:1)
82	H		2	0	rac	t.t. 130 °C R _F = 0,42 (Tol:EtOH=3:1)
83	6-F		2	0	rac	t.t. 95 až 98 °C
84	6-F		2	0	(+)ent	R _F = 0,24 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1)
85	6-F		2	0	(+)ent	t.t. 194 až 196 °C
86	6-F		2	0	(+)ent	t _R = 6,884 min
87	6-F		2	0	(+)ent	R _F = 0,26 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1)
88	6-F		2	0	(+)ent	R _F = 0,31 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1)
89	5-F 7-F		2	0	rac	t _R = 6,974 min
90	8-F		2	0	rac	t.t. 136 °C

příklad číslo	R ¹	R ²	x	y	ent/rac	fyzikální konstanty
91	8-F		2	0	(+)ent	$t_R = 6,691 \text{ min}$ (sól)
92	8-F		2	0	rac	t.t. 159 až 161 °C
93	8-F		2	0	(+)ent	$t_R = 7,001 \text{ min}$ (sól)
94	6-Cl		2	0	rac	$R_F = 0,26$ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 10:1)
95	8-Cl		2	0	rac	$t_R = 6,950 \text{ min}$
96	6-CH ₃		2	0	rac	$R_F = 0,84$ (MeOH)
97	8-CH ₃		2	0	rac	$R_F = 0,28$ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 10:1)
98	8-CH ₃		2	0	(+)ent	$R_F = 0,28$ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1) (sól)
99	8-CH ₃		2	0	rac	$R_F = 0,36$ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1)
100	H		2	1	rac	t.t. 159 °C $R_F = 0,50$ (Tol:EtOH=3:1)

příklad číslo	R ¹	R ²	x	y	ent/rac	fyzikální konstanty
101	H		2	1	rac	t.t. 133 °C R _f = 0,54 (Tol:EtOH=3:1) sůl s triethyl- aminem
102	H		2	1	rac	t.t. 153 °C
103	H		2	1	rac	R _f = 0,54 (Tol:EtOH=3:1) sůl s triethyl- aminem
104	H		2	1	rac	R _f = 0,54 (Tol:EtOH=3:1)
105	H		1	1	rac	R _f = 0,22 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1) (sůl)
106	H		1	1	rac	R _f = 0,48 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=10:1)
107	H		1	1	rac	t.t. 127 °C R _f = 0,48 (Tol:EtOH=3:1)
108	H		1	1	rac	t.t. 154 °C R _f = 0,46 (Tol:EtOH=3:1)
109	H		1	1	(+)ent	R _f = 0,40 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1) (sůl)

příklad číslo	R ¹	R ²	x	y	ent/rac	fyzikální konstanty
110	H		1	1	rac	t.t. 172°C R _F = 0,45 (Tol:EtOH=3:1)
111	H		1	1	(+)ent	t.t. 141 °C R _F = 0,45 (Tol:EtOH=3:1)
112	H		1	1	(-)ent	t.t. 141 °C R _F = 0,45 (Tol:EtOH=3.1)

Vysvětlivky k tabulce:

t.t. = teplota tání

t_R = doba retence určená analytickou vysoce účinnou kapalinovou chromatografií za standardních podmínekR_F = měřítko rychlosti migrace v chromatogramu

EE = ethylacetát

MeOH = methanol

Tol = toluen

EtOH = ethanol

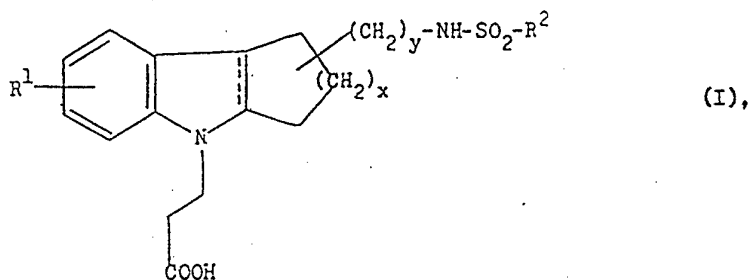
ent = enantiomer

rac = racemát

Zbytek $-(CH_2)_y-NH-SO_2-R^2$ ve sloučeninách obecného vzorce I zaujímá v příkladech 73 až 99 polohu 3; stejný zbytek zaujímá v příkladech 100 až 104 polohu 4, v příkladech 105 až 106 polohu 2 a v příkladech 107 až 112 polohu 3.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

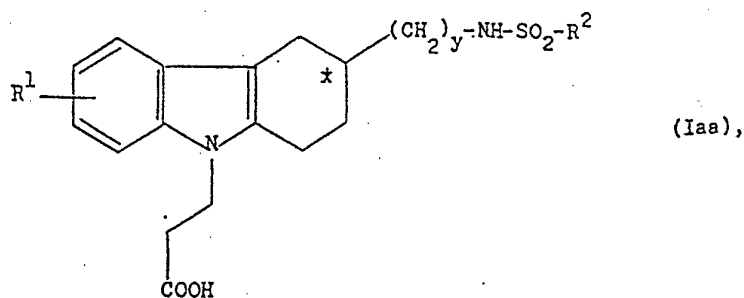
1. Cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxy skupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2 a
 y znamená číslo 0 nebo 1,
 jejich isomery jakož i jejich soli.

2. (+)- nebo (-)-isomerní cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidy podle bodu 1 obecného vzorce Iaa



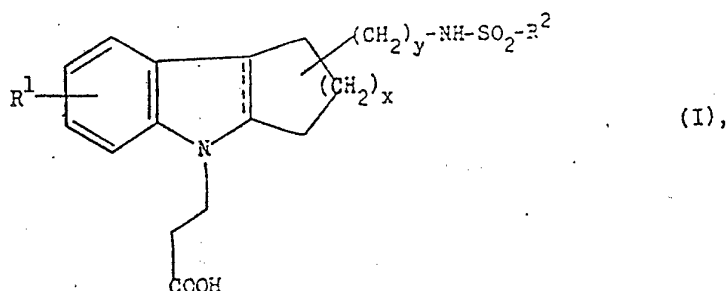
ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methylovou skupinu
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou a
 y znamená číslo 0 nebo 1,
 jakož i jejich soli.

3. (+)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol podle bodu 1.

4. (-)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol podle bodu 1.

5. Způsob výroby cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů obecného vzorce I



ve kterém

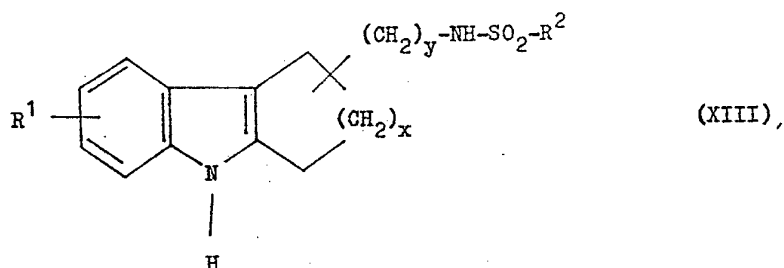
R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxy-skupinou,

x znamená číslo 1 nebo 2 a

y znamená číslo 0 nebo 1,

popřípadě v isomerní formě, jakož i jejich soli, podle nároku 1, vyznačující se tím, že se na [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIII



popřípadě v isomerní formě, ve kterém

R^1 , R^2 , x a y mají shora uvedené významy,

působí akrylonitrilem v přítomnosti inertního rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti báze, poté se N,N'-bis-kyanethylderiváty zmýdelní, potom se v případě

výroby cykloalkano[1,2-b]-dihydroindolsulfonamidů cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů hydrogenují za případné přítomnosti inertního rozpouštědla a za přítomnosti kyseliny a redukčního činidla, načež se isomery popřípadě rozdělí a pak se v případě výroby solí popřípadě uvádějí v reakci s odpovídající bázi.

6. Způsob výroby cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů podle bodu 5, vyznačují se tím, že se jako výchozí látky použijí [fenylsulfonamidoalkyl]- či [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIII,

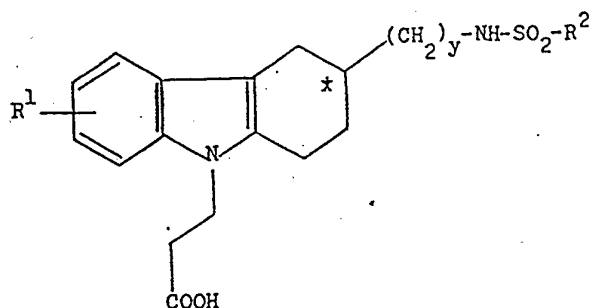
ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo methylovou skupinu,
- R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována a to stejně nebo různě atomem fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,
- x znamená číslo 1 nebo 2 a
- y znamená číslo 0 nebo 1.

7. Způsob podle bodů 5 a 6, vyznačující se tím, že reakce [fenylsulfonamidoalkyl]- či [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolu s akrylonitrilem se provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 150 °C.

8. Způsob podle bodů 5 až 7, vyznačující se tím, že se na 1 díl molární [fenylsulfonamidoalkyl]- či [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolu používá 1 až 20 dílů molárních akrylonitrilu.

9. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí (+)- nebo (-)-isomerní sloučeniny odpovídajícího obecného vzorce XIII a vznik (+)- nebo (-)-isomerních cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů obecného vzorce Ia.



(Ia),

ve kterém

- R¹ znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methylovou skupinu,
R² znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru,
atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou a
y znamená číslo 0 nebo 1,
nebo jejich solí.

10. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí (+)-isomerní sloučeniny odpovídajícího obecného vzorce XIII za vzniku (+)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu.

11. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí (-)-isomerní sloučeniny odpovídajícího obecného vzorce XIII za vzniku (-)-3-(4-fluorfenylsulfonamido)-9-(2-karboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu.

12. Farmaceutické přípravky k inhibici agregace trombocytů nebo k antagonismu thromboxanu-A₂, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu podle bodů 1 až 4.