



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1528319** **A3**

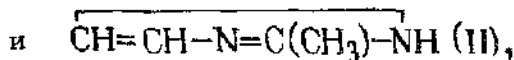
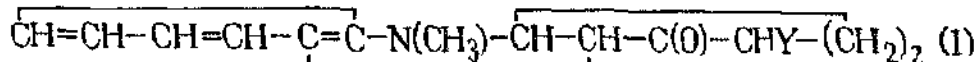
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(51) 4 C 07 D 403/06//A 61 K 31/415,
C 07 D 403/06, 233:04, 209:82

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 3926197/23-04
(22) 23.07.85
(46) 07.12.89. Бюл. № 45
(71) Глаксо Груп Лимитед (GB)
(72) Яг Гарольд Коутс, Джеймс Ангус
Белл, Давид Седрик Хамбер
и Джордж Бланч Эван (GB)
(53) 547.781.785.07 (088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы
эксперимента в органической химии.
М.: Химия, 1968, с.372, 413.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ
ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается производ-
ных имидазола, в частности получе-
ния 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-
[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-
4Н-карбазол-4-она или его физиоло-
гически приемлемых солей, находя-
щих применение в медицине. Цель -
создание новых веществ с активностью,
не характерной для данного класса.
Их синтез ведут реакцией веществ
общих ф-л:



где Y - метилен или CH_2Z при Z - хлор, диме-
тиламино- или метаниминоидная
группа. Процесс ведут при нагрева-
нии от 80°C до кипения. Полученную
смесь энантимеров при необходимос-
ти расщепляют и/или превращают осно-
вание в соль. Новые вещества являются

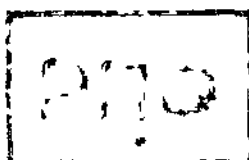
антагонистами "невронных" рецепторов
5-окситриптамина (5-HT), локализо-
ванных на основных центроостремитель-
ных нервах. Эффективная доза $\text{ED}_{50} =$
 $= 2,5-11,6$ мг/кг, токсичная доза в
1000 раз выше ED_{50} . 2 табл.

Изобретение касается способа полу-
чения новых гетероциклических соеди-
нений, а именно производных имидазола
или их солей, находящихся применение в
медицине.

Цель изобретения - синтез новых
соединений, проявляющих активность
в качестве антагонистов, вызванных
5-окситриптамимином (5-HT) реакций

изолированного блуждающего нерва
крысы.

Эти соединения действуют как
сильные и избирательные антагонис-
ты "невронных" 5-HT рецепторов, лока-
лизированных на основных центростре-
мительных нервах, что является не
характерным для данного ряда соедине-
ний.



(19) **SU** (11) **1528319** **A3**

Растворы высушиваются над Na_2SO_4 , твердые вещества высушиваются в вакууме над P_2O_5 при 50°C в течение ночи. Хроматография осуществляется с использованием известной методики.

Пример 1. 2,3,4,9-Тетрагидро-N,N,N-триметил-4-оксо-1Н-карбазол-3-метаниминоид.

Раствор 3-[(4-диметиламино)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-она (0,53 г) в иодиде метана (15 мл) нагревается с обратным холодильником в течение 5 ч и выпаривается досуха. В результате получается соединение в виде белого твердого вещества (0,84 г), с т.пл. $202-205^\circ\text{C}$.

Пример 2. 2,3,4,9-Тетрагидро-N,N,9-тетраметил-4-оксо-1Н-карбазол-3-метаниминоид.

Суспензия 3-[(диметиламино)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-она (3,80 г) в иодометане (100 мл) перемешивается при нагревании с обратным холодильником в течение 57 ч. Полученная суспензия выпаривается в вакууме, в результате получается целевое соединение метаниминоид в виде твердого вещества (5,72 г) с т.пл. $192-195^\circ\text{C}$.

Пример 3. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-метилен-4Н-карбазол-4-он.

Раствор продукта по примеру 2 (5,0 г) в воде (20 мл) подвергается обработке 2 н. карбонатом натрия (6,55 мл) и нагревается при 35°C в течение 45 мин. Полученная суспензия охлаждается до 0°C , твердое вещество фильтруется, промывается водой и высушивается, в результате чего получается целевое соединение (2,8 г) с т.пл. $127-129^\circ\text{C}$.

Пример 4. 1,2,3,9-Тетрагидро-3-(2-метил-1Н-имидазол-1-илметил)-4Н-карбазол-4-он.

Раствор продукта по примеру 1 (6,60 г) и 2-метилимидазол (17,00 г) в диметилформамиде (75 мл) нагревается при 100°C в течение 17,24 ч, охлаждается, вводится в воду и экстрагируется шесть раз этилацетатом. Соединенный экстракт промывается, высушивается и выпаривается. В результате получается твердое вещество, которое очищается в колонне с кремнеземом (Мерк 7734) при элюировании смесью этилацетата с метанолом в соотношении 4:1. После выпаривания

получается соединение в виде твердого вещества, которое суспензируется в горячем этаноле и подвергается обработке малеиновой кислотой. Раствор охлаждается и кристаллическое твердое вещество фильтруется и высушивается, в результате чего получается целевое соединение, представляющее собой соль малеиновой кислоты (0,4 г) с т.пл. $155-156^\circ\text{C}$.

Пример 5. Хлоргидрат 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она.

Раствор метаниминоида (2,0 г) и 2-метилимидазола (5,0 г) в высушенном диметилформамиде (30 мл) перемешивается в атмосфере азота при 95°C в течение 16,75 ч и затем охлаждается. Твердый продукт, который кристаллизуется из раствора, фильтруется, промывается охлажденным льдом сухим диметилформамидом (3 x 2 мл) и высушенным простым эфиром (2 x 10 мл) и затем высушивается. Полученное твердое вещество (0,60 г) суспензируется в смеси абсолютного этанола (30 мл) и этанольного раствора хлористого водорода (1 мл) и осторожно нагревается до получения раствора, который фильтруется в теплом состоянии. Затем фильтрат разбавляется высушенным простым эфиром, в результате чего в осадок выпадает твердое вещество (0,6 г), которое перекристаллизовывается из абсолютного этанола. В результате получается целевое соединение в виде твердого вещества (0,27 г) с т.пл. $186-187^\circ\text{C}$.

Найдено, %: С 61,9; Н 6,4; N 11,8.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Вычислено, %: С 62,3; Н 6,1;

N 12,16.

Пример 6. Малеат 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она.

1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он (300 мг) суспензируется в горячем этаноле (5 мл) и подвергается обработке малеиновой кислотой (116 мг). Раствор охлаждается, и образующийся твердый белый кристаллический продукт фильтруется и высушивается, в результате чего получается целевое соединение (300 мг), с т.пл. $132,3^\circ\text{C}$.

Пример 7. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он.

Раствор 1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она (1,0 г) в высушенном диметилформамиде (10 мл) добавляется по каплям в атмосфере азота в перемешанную охлажденную льдом суспензию гидроксида натрия (80% в масле, 0,11 г) в высушенном диметилформамиде (5 мл). По истечении 0,5 ч выводится диметилсульфат (0,34 мл), и раствор перемешивается при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученное твердое вещество фильтруется, промывается охлажденным льдом сухим диметилформамидом (2х5 мл) и высушенным простым эфиром (3х15 мл) и высушивается, в результате чего получается целевое соединение в виде твердого вещества (0,25 г), с т.пл. 223-224°C (с разложением).

Тонкослойная хроматография на кремнеземе при элюировании смесью хлороформ/метанол в соотношении 93:7, $R_f = 0,27$, анализ с помощью ультрафиолетового спектра и иодоплатиновой кислоты, данные идентичны результатам, полученным для продукта по примеру 1.

Пример 8. Малеат 9-циклопентил-1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она.

Раствор 1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она (1,20 г) в сухом диметилформамиде (9 мл) вводится в перемешанную охлажденную льдом суспензию гидроксида натрия (80% в масле, 0,14 г) в диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота, перемешивание продолжается в течение 0,25 ч. Вводится бромциклопентан (0,51 мл) и перемешанный раствор нагревается при 100°C в течение 18,5 ч. Этот раствор охлаждается и затем распределяется между водой (100 мл) и этилацетатом (3х70 мл). Соединенные органические экстракты промываются 2 н. карбонатом натрия (2х50 мл), водой (2х50 мл) и соевым раствором (50 мл) высушиваются, выпариваются досуха и очищаются в хроматографической колонке при элюировании смесью дихлорметана, этанола, 0,88 аммиака (в соотношении 150:10:1), в результате

получается масло (0,27 г). Это масло растворяется в кипящем со стеканием флегмы абсолютном этаноле (7 мл) и вводится раствор малеиновой кислоты (0,10 г) в кипящем со стеканием флегмы абсолютном этаноле (0,5 мл). Горячий раствор фильтруется и разбавляется высушенным простым эфиром (20 мл). Полученный желтый смолистый продукт промывается сухим простым эфиром (7х25 мл) и соединенные маточные растворы и промывки отстаиваются. Твердый продукт, который кристаллизуется из данного раствора, фильтруется, промывается сухим простым эфиром (3х5 мл) и высушивается. В результате получается целевая соль в виде твердого кристаллического вещества белого цвета (0,058 г) с т.пл. 104,5-106°C.

Найдено, %: С 65,95; Н 6,4; N 8,6.

$C_{22}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,6 H_2O$.

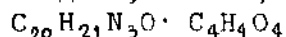
Вычислено, %: С 65,8; Н 6,4; N 8,9.

Пример 9. Малеат 1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-9-(2-пропенил)-4Н-карбазол-4-она.

Раствор 1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она (1,0 г) в сухом диметилформамиде (6 мл) вводится в перемешанную охлажденную льдом суспензию гидроксида натрия (80% в масле, 0,12 г) в сухом диметилформамиде (2 мл). Через 0,25 ч вводится аллилбромид, раствор перемешивается при 0°C в течение 0,25 ч, и при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего распределяется между водой (75 мл) и этилацетатом (3х50 мл). Соединенные органические экстракты промываются водой (2х50 мл), соевым раствором (50 мл) высушиваются, выпариваются в вакууме и очищаются в хроматографической колонке при элюировании смесью дихлорметана, этанола и 0,88% водного раствора аммиака (в соотношении 200:10:1). В результате получается твердое вещество (0,43 г), которое растворяется в кипящем со стеканием флегмы абсолютном этаноле (2 мл) и вводится раствор малеиновой кислоты (0,18 г) в кипящем со стеканием флегмы абсолютном этаноле (1 мл). Этот горячий раствор фильтруется, разбавляется сухим простым эфиром (4 мл), и выкристаллизованное из

раствора твердое вещество фильтруется, промывается сухим простым эфиром (3 x 5 мл) и высушивается, в результате чего получается соединение в виде белого твердого вещества (0,48 г), с т. пл. 150,5–151°C.

Найдено, %: С 66,3; Н 5,75; N 9,6.



Вычислено, %: С 66,2; Н 5,8; N 9,65.

Пример 10. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-4Н-имидазол-1-ил)]-4Н-карбазол-4-он.

Раствор хлоргидрата 3-[(диметиламино)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-она (1,7 г) в воде (17 мл) подвергается обработке 2-метилимидазолом (1,4 г), затем нагревается с обратным холодильником в течение 20 ч. Охлажденная смесь фильтруется, осадок промывается водой (3 x 15 мл), в результате чего получается сырой продукт (1,7 г) с т. пл. 221–221,5°C. Этот продукт перекристаллизовывается из метанола, в результате чего получается желаемое соединение (1,4 г) с т. пл. 231–232°C. Анализ тонкослойной хроматографией показал, что этот продукт идентичен продукту из примера 3.

Пример 11. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он.

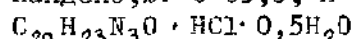
Суспензия продукта по примеру 3 (0,5 г) и 2-метилимидазола (0,4 г) в воде (5 мл) нагревается с обратным холодильником в течение 20 ч. Охлажденная реакционная смесь фильтруется и осадок от фильтрации промывается водой (3 x 10 мл), высушивается и перекристаллизовывается из метанола (18 мл), в результате чего получается целевое соединение (0,3 г) с т. пл. 232–234°C (с разложением). Анализ методом тонкослойной хроматографии показывает, что данный продукт идентичен продукту из примера 3.

Пример 12. Хлоргидрат 1,2,3,9-тетрагидро-9-(проп-2-ил)-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она.

Гидрид натрия (80%-ная дисперсия в масле, 0,208 г) вводится в перемешанный раствор 1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она (1,93 г) при 0°C в диметилформамиде (35 мл), полученная суспензия перемешивается при

0°C в течение 0,25 ч. Затем вводится 2-бромпропан (0,78 мл), и перемешивание продолжается при комнатной температуре в течение почти, после чего оно продолжается в течение 4 ч при 40°C. Реакционная смесь распределяется между карбонатом натрия (2 н. раствор, 200 мл) и этилацетатом (2 x 150 мл). Соединенные органические экстракты промываются водой (3 x 75 мл); высушиваются и выпариваются в вакууме. Продукт очищается в хроматографической колонке при элюировании смесью дихлорметан:этанол:аммиак (в соотношении 100:8:1), в результате чего получается масло, которое растворяется в этаноле (3 мл), подкисляется эфирным раствором хлористого водорода и разбавляется сухим простым эфиром, в результате чего выпадает в осадок целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,13 г), с т. пл. 230–232°C.

Найдено, %: С 65,3; Н 6,6; N 11,1.



Вычислено, %: С 65,4; Н 6,9;

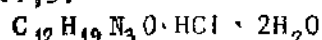
N 11,45.

Пример 13. Хлоргидрат дигидрат 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она.

1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он (18,3 г) в горячей смеси изопропанола (90 мл) и воды (18,3 мл) подвергается обработке концентрированной соляной кислотой (6,25 мл). Горячая смесь фильтруется, и фильтрат разбавляется изопропанолом (90 мл) и перемешивается при комнатной температуре в течение 17 ч, охлаждается до 2°C и твердое вещество фильтруется (21,6 г). Полученный продукт (6 г) перекристаллизовывается из смеси воды (6 мл) и изопропанола (10 мл), в результате чего получается соединение в виде твердого кристаллического вещества белого цвета (6 г), т. пл. 178,5–179,5°C.

Найдено, %: С 59,45; Н 6,45;

N 11,5.

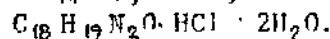


Вычислено, %: С 59,1; Н 6,6;

N 11,5.

Анализ на содержание воды.

Найдено, %: 10,23.



Вычислено, %: N 9,85.

Пример 14. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он-фосфат (1:1).

1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он (0,61 г) растворяется в горячей смеси фосфорной кислоты (90%, 0,13 мл) и воды (10 мл), фильтруется через Nyflo и кристаллизуется, в результате чего получается целевое соединение (0,5 г), с т.пл. 225°C.

Найдено, %: C 55,1; H 5,6; N 10,55

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_3PO_4$

Вычислено, %: C 55,2; H 5,7; N 10,7.

Пример 15. Цитрат 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-она (2:1).

1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он (0,89 г) растворяется в горячем растворе лимонной кислоты (0,58 г) в этаноле (20 мл) и раствор кристаллизуется. Полученное кристаллическое твердое вещество перекристаллизовывается путем растворения в смеси ацетон/вода (2:1,2 мл) и разбавляется ацетоном (20 мл), в результате чего получается желаемое соединение (0,6 г), с т.пл. 162°C.

Пример 16. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он.

(i) 3-(хлорметил)-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-он.

Эфирный (простой эфир) раствор хлористого водорода (3,0 мл) вводится в перемешанный охлажденный льдом раствор продукта из примера 3 (1,90 г) в хлороформе (15 мл), полученная суспензия перемешивается в герметически закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 16,5 ч, выпаривается в вакууме, и остаточный твердый продукт (2,27 г) очищается в хроматографической колонке при элюировании хлороформом, в результате чего получается целевое соединение (1,75 г) с т.пл. 109-110,5°C. Попытка кристаллизации порции этого материала из этилацетата приводит в результате к частичному разложению.

(ii) 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он.

Раствор 3-(хлорметил)-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-он (0,50 г) и 2-метил-1Н-имидазол (1,60 г) в сухом диметилформамиде перемешивается в атмосфере азота при 90°C в течение 3,75 ч, затем вливается в воду (25 мл). Суспензия перемешивается в течение 1 ч и твердый продукт отфильтровывается, промывается водой (3 x 20 мл) и высушивается в вакууме при 50°C. После хроматографического разделения в колонке этого твердого продукта (0,53 г) при элюировании смесью дихлорметана, этанола и 0,88% водного раствора аммиака (в соотношении 150:10:1) получается целевое соединение (0,45 г) с т.пл. 228-229°C. Как показывают анализы методом тонкослойной хроматографии, методом ядерного магнитного резонанса, этот материал идентичен продукту из примера 6.

Пример 17. Малеат 3S-1,2,3,9-тетрагидро-3-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]-9-метил-4Н-карбазол-4-она.

Раствор продукта из примера 6 (0,5 г) растворяется в горячем метаноле (30 мл) и подвергается обработке горячим раствором моногидрата (+)-ди-пара-толуил-D-винной кислоты (0,7 г) в метаноле (10 мл), полученный раствор кристаллизуется в течение ночи, в результате чего получается целевая соль (0,68 г), которая растворяется в горячем диметилформамиде (20 мл), разбавляется горячей водой (10 мл) и кристаллизуется в течение ночи. Полученный продукт отфильтровывается и высушивается в вакууме, в результате чего получается примерно 90% чистой энантиомерной (как показано анализом ядерным магнитным резонансом) соли (+)-ди-пара-толуил-D-винной кислоты (0,23 г) с т.пл. 231-233°C. Эта соль (0,15 г) распределяется между 8%-ным бикарбонатом натрия (25 мл) и хлороформом (2x25 мл). Соединенные экстракты высушиваются и выпариваются в вакууме, в результате чего получается чистое свободное основание (0,07 г). Основание растворяется в метаноле (5 мл), подкисляется малеиновой кислотой (0,03 г), и соль осаждается путем добавления избыточного количества сухого простого эфира (80 мл), в результате чего получается желаемое соединение (0,062 г) с т.пл. 142-145°C.

Как показывает анализ методом тонкослойной хроматографии на кремнеземе при элюировании дихлорметаном, этанолом, 0,88 аммиаком (100:8:1) $R_f = 0,3$, а также анализ с помощью УФ-спектра и с помощью иодоплатиновой кислоты, данный продукт идентичен продукту из примера 6. Отношение энантиомеров (S:R), как показывает анализ методом протонного ядерного магнитного резонанса (НЯМР), составляет 93:7. Образец данной малеатной соли не обнаруживает значительного оптического вращения в метаноле. Свободное основание, получаемое из малеатной соли, дает $[\alpha]_D^{25} -14^\circ$ (с 0,19, MeOH).

Пример 18. Малеат 3 R-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-она.

Раствор продукта из примера 6 (0,5 г) растворяется в горячем метаноле (30 мл) и подвергается обработке горячим раствором моногидрата (-)-ди-пара-толуил-L-винной кислоты (0,7 г) в метаноле (10 мл). Полученный раствор кристаллизуется в течение ночи, в результате чего получается желаемая соль (0,8 г). Эта соль растворяется в горячем диметилформамиде (20 мл), разбавляется горячей водой (10 мл) и кристаллизуется в течение 3 дн. Продукт отфильтровывается и высушивается в вакууме, в результате чего получается примерно 95%-ная чистая энантиомерная (как показывает анализ ЯМР) соль (-)-ди-пара-толуил-L-винной кислоты (0,26 г) с т.пл. 170-172°C. Часть этой соли (0,2 г) распределяется между 8%-ным бикарбонатом натрия (25 мл) и хлороформом (2x25 мл). Соединенные экстракты высушиваются и выпариваются в вакууме, в результате чего получается чистое свободное основание (0,12 г). Это основание растворяется в метаноле (5 мл), подкисляется малеиновой кислотой (0,045 г) и осаждается соль при добавлении избыточного количества сухого простого эфира (80 мл), в результате чего получается желаемое соединение (0,08 г) с т.пл. 142-145°C.

Как показывают анализы методом тонкослойной хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью дихлорметана, этанола, 0,88 аммиака (в со-

отношении 100:8:1) $R_f = 0,3$, а также анализ с помощью УФ-спектра и иодоплатиновой кислоты, данный материал идентичен продукту из примера 6. Соотношение энантиомеров, которое определено методом НЯМР, составляет 95:5.

Образец данной малеатной соли не обнаруживает значительного оптического вращения в метаноле. Свободное основание, получаемое из этой малеатной соли, дает $[\alpha]_D^{20} +16^\circ$ (с 0,34, MeOH).

Пример 19. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-он гидрохлорид.

Смесь вещества по примеру 2 (37,0 г) и 2-метилимидазола (90,0 г) в сухом диметилформамиде (400 мл) перемешивают 21 ч в атмосфере азота при 100°C, а затем охлаждают льдом. Отфильтровывают полученное твердое вещество, промывают ледяным диметилформамидом (3x30 мл) и в сухом эфире (3x100 мл) и высушивают в вакууме при 50°C в течение 18 ч. Полученное твердое вещество (16,20 г) очищают хроматографией с использованием в качестве элюента смесь дихлорметана, этанола и 0,880 аммиака (120:10:1) и получают твердое вещество (7,42 г), которое растворяют в дихлорметане (250 мл). Добавляют этаноловый хлористый водород (5 мл) и перемешанный раствор разбавляют сухим эфиром (300 мл). Отфильтровывают выпавшее в осадок твердое вещество, промывают сухим эфиром (4x150 мл) и сушат в вакууме 16 ч при 60°C, после чего получают целевое вещество (6,51 г) с т.пл. 166,5-167°C, тонкослойная хроматография (дихлорметан: этанол:0,88 аммиак 120:10:1) $R_f = 0,35$, ЯМР указал 0,25 моль этанола.

Пример 20. 1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-он гидрохлорид.

Суспензию по примеру 2 (1,40 г) и 2-метилимидазола (3,5 г) в сухом диметилформамиде (15 мл) перемешивают 6,25 ч при 80°C, затем охлаждают льдом. Отфильтровывают полученное твердое вещество, промывают в сухом диметилформамиде (2x3 мл) и сухом эфире (3x6 мл), высушивают и получают твердое вещество (0,5 г). Его суспензируют в смеси абсолютного этанола (20 мл) и этанолового хлористо-

го водорода (1 мл), слегка подогреть и получают раствор, который профильтровывают теплым. Фильтрат быстро перемешивают и разбавляют сухим эфиром (50 мл). Полученное твердое вещество профильтровывают, промывают сухим эфиром (3x15 мл) и сушат в вакууме 18 ч при 40°C, после чего получают целевое вещество (0,25 г) с т.пл. 185,5-187°C.

Найдено, %: С 61,06; Н 6,4; N 12,1.

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$

Вычислено, %: С 61,4; Н 6,4;

N 11,9.

Информация по острой токсичности получена при внутривенном введении различных дозровок мышам характерных представителей ряда соединений формулы (I). Дозировки, при которых выживало менее 50% зверьков, составляют 5,2 мг/кг⁻¹ в/в для соединения примера 1 и более 10 мг/кг⁻¹ в/в для соединений примеров 4, 5, 8. Методом *in vivo* для выявления антагонизма реакции, вызванной 5-НТ у "нейрональных" 5-НТ-рецепторов, явился метод определения действия предлагаемых соединений на рефлекс Бецольда-Жарриша, вызываемый 5-НТ.

Антагонизм ответных реакций, вызванных 5-НТ при "нейронных" 5-НТ рецепторах соединениями изобретения, может быть определен *in vitro* известным способом.

Результаты этих испытаний выражены в виде значений RA_2 приведены в табл. 1. Эти значения определены как отрицательный логарифм молярной концентрации антагониста, требуемой снизить эффект двойной CD_{50} от 5-НТ < до эффекта ED_{50} в отсутствие антагониста.

Т а б л и ц а 1

Соединение по примеру	Рассчитанное значение RA_2 , изолированный блуждающий нерв крысы
1	8,6
4	8,5
5	8,7
8	9,1

Антагонизм ответных реакций, вызванных 5-НТ при "нейронных" 5-НТ рецепторах соединениями изобретения,

может быть определен *in vivo* определения эффекта соединений на рефлекс Бецольда-Жарриша вызванный 5-НТ.

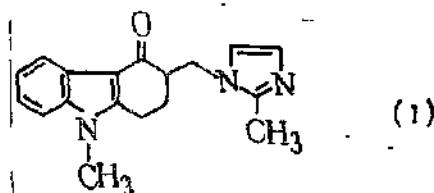
Результаты представлены в табл. 2, как ED_{50} , доза, требуемая для ингибирования рефлекса, вызванного 5-НТ на 50%.

Т а б л и ц а 2

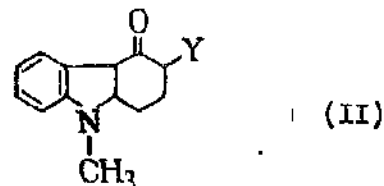
Соединение по примеру	ED_{50} , мг/кг
1	7
4	3,2
5	2,5
8	11,6

Летальные дозы для предлагаемых соединений в 1000 раз больше, чем доза, которая необходима для подавления вызванного 5-НТ рефлекса Бецольда-Жарриша на 50%.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения производных имидазола формулы



или их физиологически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединение формулы II



где Y = CH_2 или группа формулы CH_2Z , где Z - атом хлора или диметиламиногруппа или метаниминойодид, подвергают взаимодействию с имидазолом формулы



в среде растворителя при температуре от 80°C до температуры кипения реакционной смеси и, если соединение формулы (I) получают в виде смеси энантиомеров, при необходимости расщепляют смесь для получения энантиомера, и/или когда соединение формулы (I) представляет собой свободное основание при необходимости превращают это свободное основание в соль.

Составитель Г. Жукова

Редактор А. Шандор

Техред М. Дидык

Корректор Т. Малец

Заказ 7519/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101