



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

СССР **SU** (ин) **1088665** **A**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

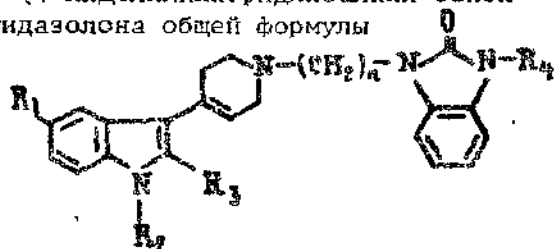
3(50) С 07 D 401/14; С 07 D 235/26;  
С 07 D 211/26; С 07 D 209/10

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

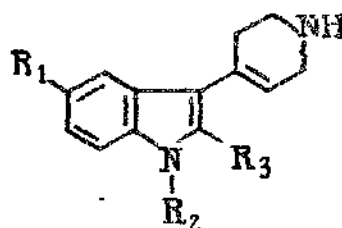
**РПЧК**

## И ПАТЕНТУ

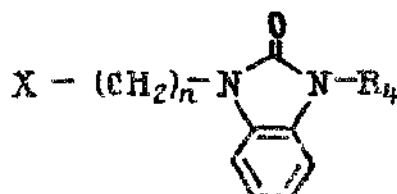
- (21) 3396888/23-04  
(22) 24.02.82  
(31) 237966  
(32) 25.02.81  
(33) США  
(46) 23.04.84. Бюл. № 15  
(72) Курт Фритер, Виктор Фукс (Канада) и Джеймс Оливер (США)  
(71) Берингер Ингельгейм ЛТД (США)  
(53) 547.822.3.07(088.8)  
(56) 1. Патент США № 3980658, кл. С 07 D 401/04, опублик. 1976.  
2. Бюлер К. Пирсон Д. Органические синтезы. М., 1973, ч. 1. с. 19.  
3. Патент США № 4147786, кл. 424-251, опублик. 1979.  
4. Выложенная заявка ФРГ № 2714437, кл. С 07 D 403/06, опублик. 1977.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-(4-ИНДОЛИЛПИПЕРИДИНОАЛКИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛОНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С КИСЛОТАМИ.  
(57) Способ получения производных N-(4-индолилпиперидиноалкил)бензи-мидазолоната общей формулы



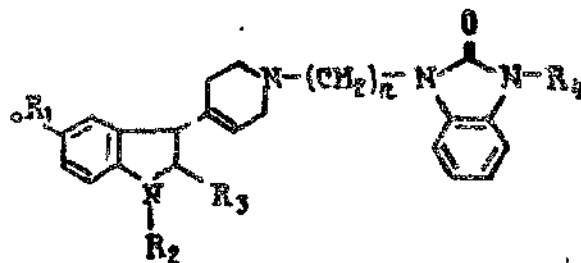
где  $R_1$  - водород, хлор или метокси-группа;  
 $R_2$  - водород,  $C_1$ - $C_3$  - алкил;  
 $R_3$  - водород, метил;  
 $R_4$  - водород, метил,  $C_3$ -алкенил,  
 $n = 2, 3, 4, 5$  или 6,  
или их солей с кислотами, о т л и -  
ч а ю щ и й с я тем, что соединение  
общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные зна-  
чения, подвергают взаимодействию с  
соединением общей формулы



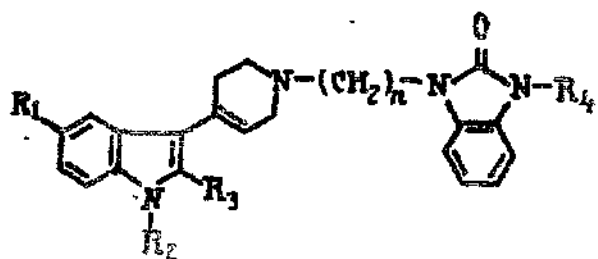
где  $R_4$  и  $n$  имеют указанные значения;  
 $X$  - бром или йод,  
и полученный продукт общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  имеют указан-  
ные значения, или выделяют в свобод-  
ном виде, или в виде соли с кисло-  
той, если пиперидиновое ядро содер-  
жит только простые связи, или под-  
вергают гидрированию водородом в при-  
сутствии благородного металла, если  
пиперидиновое ядро имеет двойную  
связь, а затем целевой продукт вы-  
деляют.

СССР **SU** (ин) **1088665** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных N-(4-индолилпиперидиноалкил)бензимидазола, общей формулы



где  $R_1$  - водород, хлор или метокси-группа;

$R_2$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил;

$R_3$  - водород, метил;

$R_4$  - водород, метил,  $C_3$ -алкил;

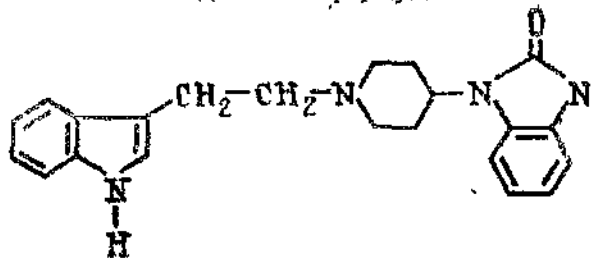
$n = 2, 3, 4, 5$  или  $6$ ,

или их солей с кислотами, которые обладают ценными фармацевтическими свойствами, и могут быть использованы в медицине.

Известно взаимодействие индолил-пиперидина с производными галогидных алкилов. Реакция, как правило, проходит в среде органического растворителя, связывающего кислоту основания при температурах от комнатной до температуры кипения растворителя [1].

Известно также восстановление циклопикенов в присутствии катализаторов, содержащих благородные металлы, такие как платина, палладий и др. Реакцию проводят в мягких условиях при температуре ниже  $70^\circ\text{C}$  при нормальном или повышенном давлении [2].

Наиболее близким к изобретению является соединение формулы

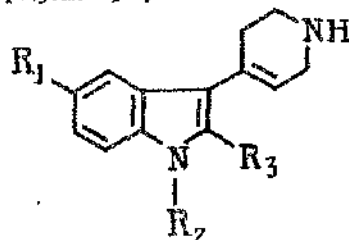


обладающее антиаллергической активностью [3].

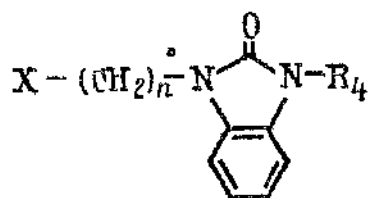
Известен также 1-[3-(4-бензгидрил-1-пиперазинил)-пропил]-2,3-дигидро-2-бензимидазолон, используемый в медицинской практике под названием "оксатомид" в качестве антиаллергического препарата [4].

Цель изобретения - разработка способа получения новых химических соединений, обладающих антиаллергической активностью.

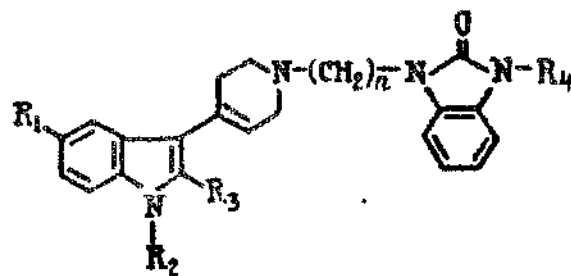
Поставленная цель достигается согласно способу получения новых производных N-(4-индолилпиперидиноалкил) бензимидазола общей формулы I или их солей с кислотами, заключающемуся в том, что соединение общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где  $R_4$  и  $n$  имеют указанные значения;  $X$  - хлор, бром или йод, и полученный продукт общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  имеют указанные значения, или выделяют в свободном виде, или в виде соли с кислотой, если пиперидиновое ядро содержит только простые связи, или подвергают гидрированию водородом в присутствии благородного металла, если пиперидиновое ядро имеет двойную связь, а затем целевой продукт выделяют.

Реакцию проводят в присутствии инертного полярного или неполярного органического растворителя, например этанола, диметилформамида, тетрагидрофурана и т.д. и предпочтительно в присутствии неорганического или органического связывающего кислоту средства, такого как гидроокись натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин или т.п. при температурах между  $20^\circ\text{C}$  и температурой кипения растворителя.

Последующее гидрирование осуществляют при температурах около 20°C при нормальном или повышенном давлении. Пригодными благородными металлами для катализатора являются палладий или платина.

Соединения общей формулы (I) являются основными и за счет этого образуют кислотно-аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами. Физиологически переносимые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы, например, с галогеноводородистыми кислотами, предпочтительно хлористоводородной кислотой или бромистоводородной кислотой, азотной, серной, о-фосфорной, винной, лимонной, малеиновой, фумаровой, пропионовой, масляной, уксусной, янтарной, метансульфоновой, бензолсульфоновой, п-толуолсульфоновой кислотами и т.д.

**Пример 1.** Гидрохлорид N-{3-[4-(2-метил-3-индолил)пиперидино]-пропил}-бензимидазолон.

Смесь, состоящую из 1,06 г 2-метил-3-(1,2,5,6-тетрагидропиридил-4-)-индола, 1,05 г N-(3-хлор-пропил)-бензимидазолон, 0,42 г бикарбоната натрия, 20 мл диметилформамида и 20 мл тетрагидрофурана, размешивая, нагревают до 100°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь вливают в смесь 200 г льда и 100 мл концентрированного аммиака, образующийся осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 1,2 г (62% от теоретического) продукта формулы IV, имеющего точку плавления 215°C, у которого  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $n=3$ ,  $R_4=H$ . 1,5 г продукта растворяют в 100 мл уксусной кислоты и в течение 24 ч совместно с 0,8 г палладия (5% на угле) встряхивают при 20°C в водородной атмосфере и под давлением 5 ат. Затем катализатор фильтруют и фильтрат вливают в смесь льда и аммиака, причем выделяется свободное основание. Осадок фильтруют, сушат, растворяют в этаноле и добавлением эфирной соляной кислоты переводят в гидрохлорид. Получают 1,05 г (70% от теоретического) указанного соединения с точкой плавления 264-269°C.

**Пример 2.** N-{4-[4-(3-индолил)-пиперидино]-бутил}-бензимидазолон.

Смесь, состоящую из 3 г 4-(3-индолил)-пиперидина, 4 г 1-(4-хлорбутил)-

-3-изопропенил-бензимидазолон, 1,3 г бикарбоната натрия, 30 мл диметилформамида и 30 мл тетрагидрофурана нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь вливают в смесь льда и аммиака, экстрагируют этилацетатом и получаемый раствор промывают водой, сушат и в вакууме упаривают досуха. Остаток растворяют в простом эфире, прибавляют эфирную соляную кислоту и образующийся осадок фильтруют, сушат и растворяют в 100 мл этанола. Получаемый раствор охлаждают, при тщательном размешивании прибавляют 16 мл концентрированной серной кислоты и оставляют стоять в течение 2 ч при 20°C. Затем смесь вливают в смесь льда и аммиака, образующийся осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 3,2 г (55% от теоретического) указанного соединения с точкой плавления 196°C.

Аналогично примерам 1 и 2 получают следующие соединения.

I. N-{3-[4-(1-метил-3-индолил)-пиперидино]-пропил}-бензимидазолон с точкой плавления 180°C. Выход 62%.

II. Гидрохлорид N-{3-[4-(3-индолил)-пиперидино]-пропил}-бензимидазолон с точкой плавления 240°C. Выход 58%.

III. Гидрохлорид N-{3-[4-(5-метокси-3-индолил)-пиперидино]-пропил}-бензимидазолон с точкой плавления 178°C. Выход 71%.

Аналогично описанному в примере 2 из 4-(3-индолил)-пиперидина.

IV. N-{3-[4-(3-индолил)-пиперидино]-пропил}-N'-изопропенил-бензимидазолон с точкой плавления 68°C. Выход 42%.

V. Гидрохлорид N-{3-[4-(1-изопропил-3-индолил)-пиперидино]-пропил}-бензимидазолон с точкой плавления 145°C. Выход 66%.

VI. N-{2-[4-(3-индолил)-пиперидино]-этил}-бензимидазолон с точкой плавления 116°C. Выход 61%.

VII. Гидрохлорид N-{3-[4-(3-индолил)-пиперидино]-пропил}-N'-метил-бензимидазолон с точкой плавления 140°C. Выход 70%.

VIII. N-{3-[4-(1-пропил-3-индолил)-пиперидино]-пропил}-бензимидазолон с точкой плавления 103°C. Выход 74%.

IX. N-[3-[4-(2-метил-5-хлор-3-индолил)-пиперидино]-пропил]-бензимидазолон с точкой плавления 124°C. Выход 56%.

X. N-[5-[4-(3-индолил)-пиперидино]-пентил]-бензимидазолон с точкой плавления 137-140°C. Выход 49%.

XI. N-[6-[4-(3-индолил)-пиперидино]-гексил]-бензимидазолон с точкой плавления 127-130°C. Выход 51%.

Фармакологическое исследование новых соединений показало, что действуют два биологических механизма: во-первых, соединения стабилизируют тучные клетки и таким образом предотвращают выделение веществ-переносчиков, которые имеют место как следствие реакции антигена с антителом или с другими стимулирующими веществами; во-вторых, соединения обладают противогистаминными свойствами, т.е. они предотвращают действие гистамина, главного возбудителя аллергии человека.

Первое свойство обнаружено исследованиями по стабилизации тучных клеток, второе - исследованиями по антигистаминному действию и оба свойства подтверждаются опытом по определению пассивной кожной анафилаксии (ПКА).

А. Опыт ПКА на крысах. Для достижения воспроизводимых кожных реакций на площади диаметрами 10-15 мм не-сенситивизированным крысам дают разбавленную антисыворотку яичного альбумина, 0,1 мл этой разбавленной антисыворотки внутрикожно инъецируют мужским крысам весом 150-160 г по каждой стороне побритой спины, а именно до антигенного раздражения. Исследуемые соединения растворяют в воде, смешивают с 0,5 мл раствора 5 мг яичного альбумина и 2%-го Эванс блу и 1 мл/кг этой смеси внутривенно инъецируют животным по истечении 24 ч после пассивной сенситивизации.

Для исследования оральной активности исследуемые соединения суспендируют в растворе акациевой резины, который в количестве 1 мл/кг дают животным при помощи желудочного зонда. По истечении 20-30 мин после оральной дачи исследуемых соединений вызывают антигенное раздражение дачей 0,015 мг яичного альбумина в 0,5-мл 2%-го раствора Эванс блу. По истечении 15 мин после антигенного раздражения для возбуждения силь-

ного антигистаминного действия внутрикожно впрыскивают 3 мкг 0,1 мл гистамина в физиологическом растворе поваренной соли.

По истечении 30 мин после антигенного раздражения крыс умерщвляют посредством CO<sub>2</sub>. Вдоль позвоночного столба делают разрез, откидывают кожу и измеряют диаметр окрашенных в синий цвет мест (мм). Определяют среднюю площадь каждого пятна (в мм<sup>2</sup>) и по полученным данным рассчитывают среднюю общую площадь для группы обработанных крыс. Среднюю площадь (в мм<sup>2</sup>) необработанной контрольной группы берут за 100% и определяют дозу исследуемых соединений, вызывающую 50%-ное снижение окрашенной площади необработанной контрольной группы (ЭД<sub>50</sub>).

Результаты опыта приведены в таблице.

Соединение	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
Пример 1	2,5
Пример 2	3,8
II	4,2
III	2,9
IV	3,6
VI	1,6
IX	2,1
X	4,6
A*	>10

\* Известное соединение.

Новые соединения общей формулы I обладают более выраженной антиаллергической активностью.

Б. Уменьшение площади с синей окраской кожи крыс, вызываемой гистамином. Мужских крыс весом 150-160 г разделяют на две группы. Крысам обеих групп удаляют волосы на спине. Необработанной контрольной группе орально дают 10 мл/кг нормального физиологического раствора поваренной соли в 1%-м растворе акациевой резины. Подвергаемой опыту группе также

орально дают 10 мл/кг исследуемого соединения, суспендированного в 1%-м растворе акацииевой резины. Кроме того, всем животным внутривенно дают 0,5 мл 2%-го раствора Эванс блу в нормальном физиологическом растворе поваренной соли. По истечении 20 мин после дачи исследуемого соединения или контрольного раствора по обеим сторонам побритой кожи спины крыс внутрикожно инъецируют раствор 3 мкг дифосфата гистамина в нормальном физиологическом растворе поваренной соли. По истечении 15 мин после инъекции гистамина умерщвляют всех крыс при помощи  $CO_2$ .

Вдоль позвоночного столба делают срез и тщательно отделяют кожу. Кожу тыльной стороны откидывают и измеряют диаметр окрашенных в синий цвет пятен. Для каждого синего пятна определяют площадь ( $мм^2$ ) и высчитывают среднюю площадь для контрольных и подопытных групп. Среднюю площадь контрольной группы берут за 100% и путем линейной регрессии определяют дозу исследуемых соединений, которая вызывает 50%-ное уменьшение окрашенной площади контрольной группы.

В. Ингибирование перитонеальной дегрануляции тучных клеток ДТК у крыс, пассивно сенсibilизированных с помощью яично-альбуминовой антисыворотки или путем индукции сополимера N-метил-гомоанизиламина и формальдегида. Мужских крыс весом 150-160 г подразделяют на пять групп. Группа I - неспецифический контроль ДТК (3 крысы). Группа II - положительный контроль ДТК (5 крыс). Группы III, IV, V - положительная ДТК после дачи исследуемого соединения (соответственно 5 крыс).

Крысам группы I внутрибрюшинно дают 3 мл нормальной крысиной сыворотки. Крысам групп II-V также внутрибрюшинно дают 3 мл антисыво-

ротки, вызывающей на 60-80% более высокую дегрануляцию по сравнению с нормальной крысиной сывороткой. По истечении 18-24 ч дают соответствующее исследуемое соединение, а именно при внутривенной даче - немедленно, при внутрибрюшинной даче - за 5 мин и при оральной даче - за 20 мин до антигенного раздражения, вызываемого 0,5 мг/кг дважды кристаллизованного яичного альбумина в 0,005%-ном физиологическом растворе поваренной соли.

По истечении 15 мин после вызывания раздражения умерщвляют крыс посредством  $CO_2$ . В случае, если для индукции дегрануляции тучных клеток использовался сополимер N-метилгомоанизиламина и формальдегида, то группе I внутрибрюшинно дают 3 мл раствора Ханка со значением pH 7,2-7,4.

Положительной контрольной группой и тем группам, которым дали исследуемое соединение, внутрибрюшинно дают 20 мкг/кг указанного соединения в 3 мл раствора Ханка, имеющего значение pH 7,2-7,4. Этих крыс также умерщвляют посредством  $CO_2$  по истечении 5 мин после внутрибрюшинной инъекции.

Для определения размера дегрануляции тучных клеток в необработанных и обработанных группах крыс делают микротомные срезы брыжейки, которые подвергают анализу аналогично методу А Фюгнера. Результаты высчитывают в процентах ингибирования дегрануляции следующим образом.

$$\text{Процент ингибирования} = 100 \cdot \left[ \frac{\text{Опыт-отрицательный контроль}}{\text{положительный контроль} - \text{отрицательный контроль}} \right] \cdot 100$$

В описанных опытах исследуют активность нового гидрохлорида N-[3-[(4-индолил)пиперидин]пропил]бензимидазолон (II) и указанного известного соединения оксатомида. Результаты опытов сведены в таблице.

Исследуемое соединение	ЛКА	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	ДТК антигистаминовое действие
Оксатомид	8,3	Отрицат.	8,1
Соединение II	1,6	3,0-6,4	8,7

Результаты опытов подтверждают двойное преимущество нового соединения перед известным: оно обладает значительным стабилизирующим тучные клетки действием наряду с хорошими антигистаминными свойствами и в пять раз активнее известного соединения оксатомида.

Соединения общей формулы I или соли с кислотой обладают антиаллергической эффективностью и поэтому пригодны для лечения аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, ринит, конъюнктивит, сенная лихорадка, аллергия к пищевым продуктам и другие.

Составитель Ж. Сергеева		
Редактор С. Патрушева	Техред Т. Фанта	Корректор А. Тиско
Заказ 2704/55	Тираж 410	Подписное
ВНИИИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий		
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5		
Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4		