



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 562

Int.Cl.³

3(51) C 07 D401/14

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2375 834
(31) 237,966

(22) 22.02.82
(32) 25.02.81

(44) 21.09.83
(33) US

(71) siehe (73)
(72) FRETER, KURT, DR.; CA; FUCHS, VIKTOR; CA; OLIVER, JAMES T., DR.; US;
(73) BOEHRINGER INGELHEIM LTD, RIDGEFIELD, US
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60400/18/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN
N-(4-INDOLYL-PIPERIDINO-ALKYL)-BENZIMIDAZOLONEN**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten N-(4-Indolyl-piperidino-alkyl)-benzimidazolonen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften für die Anwendung als Arzneimittel, insbesondere als Antiallergika und Hypotensiva. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere antiallergischen und hypotensiven Eigenschaften, beispielsweise für die Behandlung von allergischem Asthma, Rhinitis, Heufieber, Nesselfieber, Lebensmittelallergien u. a. ErfindungsgemäÙ werden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin R₁ Wasserstoff, ein Halogenatom oder Methoxy; R₂ Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest; R₃ Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest; R₄ Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen Alkenylrest mit 3 Kohlenstoffatomen und n eine der Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze. Formel I

Berlin, den 5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

237583 4 -1-

Verfahren zur Herstellung von substituierten N-(4-Indolyl-piperidino-alkyl)-benzimidazolonen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer substituiertes N-(4-Indolyl-piperidino-alkyl)-benzimidazolone und deren nicht-toxische Säure-additionssalze mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Sie werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere als Antiallergika und Hypotensiva, beispielsweise für die Behandlung von allergischem Asthma, Rhinitis, Heufieber, Nesselfieber, Lebensmittelallergien u. a.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus einer Reihe von Veröffentlichungen sind strukturähnliche Verbindungen bekannt, so z. B. aus der:

a) BE-PS Nr. 854 112:

2-(3-Indolylpiperidino-hydroxyalkyl)-1,4-benzodioxan-derivate mit blutdrucksenkender Wirkung;

b) DE-OS Nr. 2 552 869:

3-(4-Piperidyl)-indole und deren Salze als Neuroleptika;

c) DE-OS Nr. 2 503 816:

3-Indolyl-piperidinoalkyl-benzoesäureamide (Sedativa und Tranquilizer).

237583 4 - 2 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

d) DE-OS Nr. 2 502 326:

N-(3-Indolylpiperidinoalkyl)-phenothiazine mit neuroleptischer Wirkung;

e) DE-OS Nr. 2 338 283:

3-Indolylpiperidinoalkyl-benzoesäuren als Neuroleptika.

Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der vorliegenden Anmeldung mit antiallergischer Wirkung konnten nicht als bekannt nachgewiesen werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit antiallergischen und hypotensiven Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit antiallergischen und hypotensiven Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden, die als Wirkstoff in therapeutischen Zusammensetzungen für die Anwendung als Antiallergika und Hypotensiva geeignet sind.

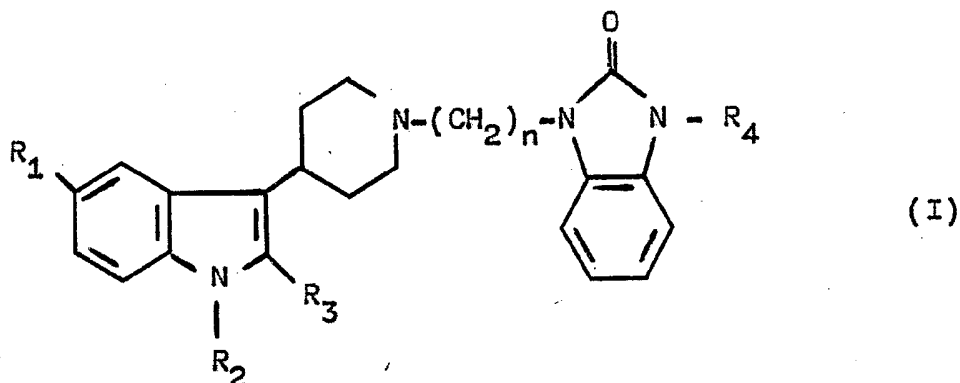
Erfindungsgemäß wird eine neue Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel

237583 4 - 3 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18



hergestellt, worin

R_1 Wasserstoff, ein Halogenatom oder Methoxy;

R_2 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest;

R_3 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest;

R_4 Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen Alkenylrest mit 3 Kohlenstoffatomen und

n eine der Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Der Ausdruck "Halogen" bedeutet eines der Halogenatome Fluor, Chlor oder Brom.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" bezeichnet eine Alkylgruppe von 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die Methylgruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach verschiedenen an sich bekannten Methoden hergestellt werden,

237583 4 - 4 -

5.10.1982

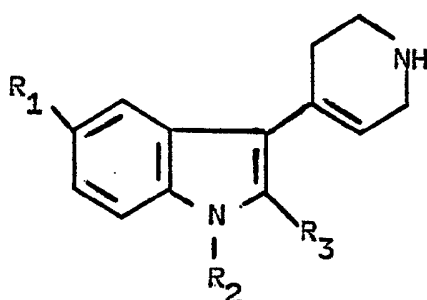
AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

wobei die folgenden Verfahren bevorzugt sind:

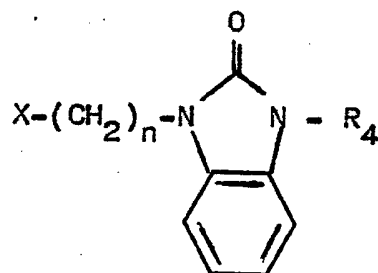
Verfahren A

Durch Alkylierung eines 3-(1,2,5,6-Tetrahydro-4-pyridyl)-indols der allgemeinen Formel



(II),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazolone der allgemeinen Formel



(III),

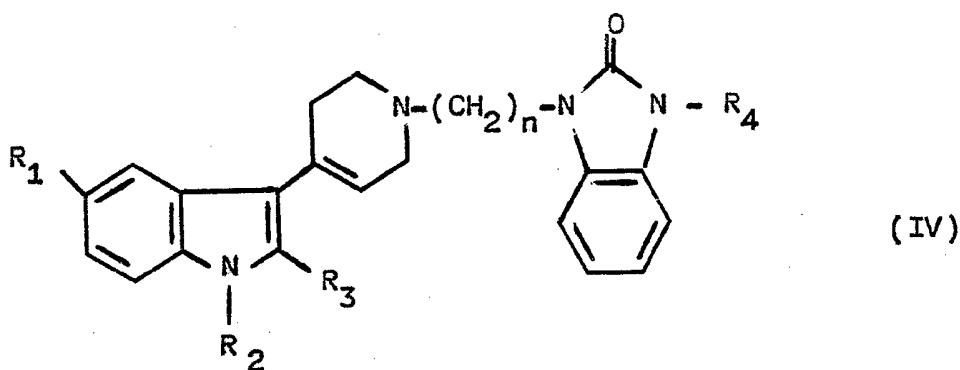
worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, und Hydrierung des so erhaltenen Zwischenprodukts der allgemeinen Formel

237583 4 - 5 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18



mit Wasser in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators.

Die Alkylierung wird in Gegenwart eines inerten polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels, z. B. Äthanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran usw., und vorzugsweise in Gegenwart eines anorganischen oder organischen säurebindenden Mittels wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Triäthylamin oder dergleichen bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Die nachfolgende Hydrierung wird bei Temperaturen um 20°C bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt. Als geeignete Edelmetallkatalysatoren seien Palladium und Platin genannt.

Verfahren B

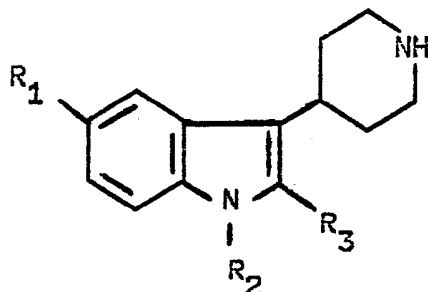
Durch Alkylierung eines 3-(4-Piperidyl)-indols der allgemeinen Formel

237583 4 - 6 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18



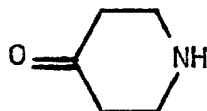
(V),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazol der allgemeinen Formel III.

Die Alkylierung wird in Gegenwart eines inerten polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels wie Äthanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran usw., und vorzugsweise in Gegenwart eines anorganischen oder organischen säurebindenden Mittels wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Triäthylamin und dergleichen bei Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Verfahren C

Durch Alkylierung der Verbindung 4-Piperidon der Formel



(VI)

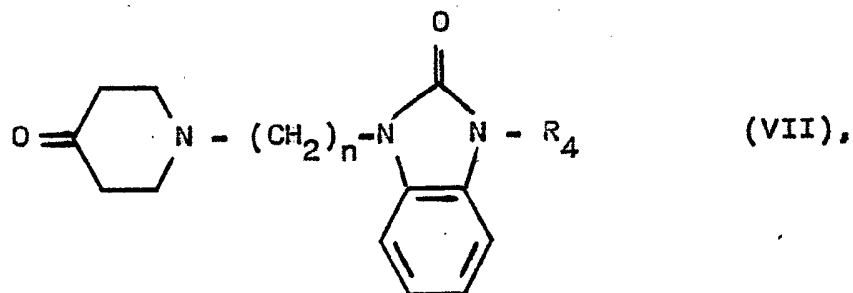
237583 4 - 7 -

5.10.1982

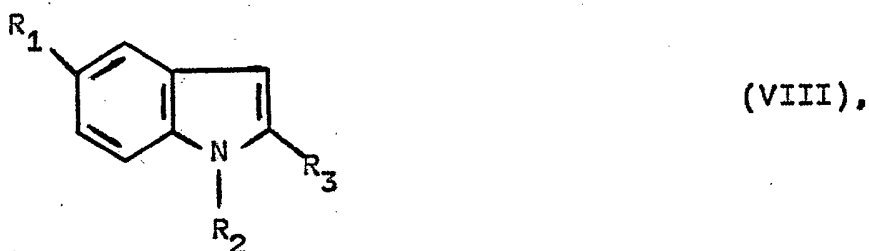
AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazolone der allgemeinen Formel III, wobei das auf diese Weise erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung haben, in saurer Lösung mit einem Indol der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, zum entsprechenden Zwischenprodukt der Formel IV umgesetzt wird, und wobei das Zwischenprodukt der Formel IV, wie in Verfahren A beschrieben, hydriert wird.

Die Reaktion des Zwischenprodukts VII mit dem Indol der Formel VIII erfolgt in wäßriger saurer Lösung bei Zimmertemperatur.

237583 4 - 8 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

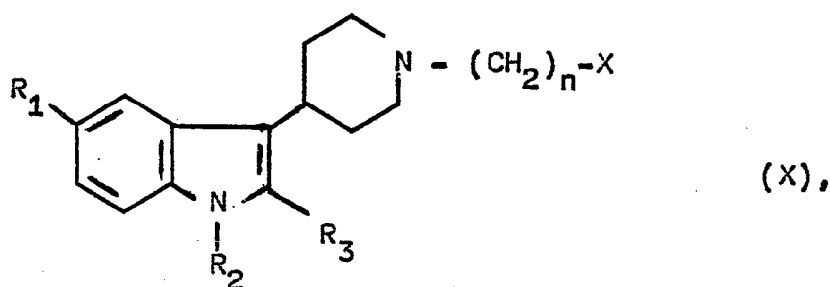
60 400/18

Verfahren D

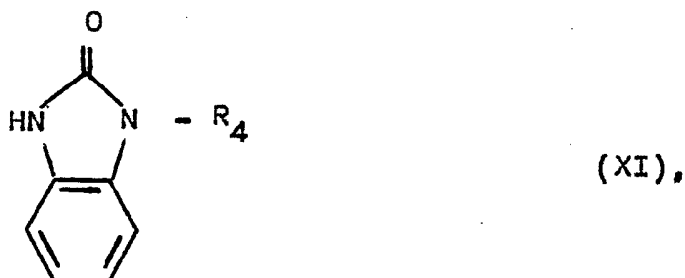
Durch Alkylierung eines 3-(4-Piperidyl)-indols der allgemeinen Formel V mit einem α, ω -Dihalogenalkan der allgemeinen Formel



worin n die oben angegebene Bedeutung besitzt und die Reste X, die gleich oder verschieden sein können, eines der Halogenatome Chlor, Brom oder Jod bedeuten, und Alkylierung des auf diese Weise erhaltenen Zwischenprodukts der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 , n und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Benzimidazolone der allgemeinen Formel



worin R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzt.

237583 4 - 9 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind basisch und bilden daher Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze können beispielsweise gebildet werden mit Halogenwasserstoffsäuren, vorzugsweise Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, o-Phosphorsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Propionsäure, Buttersäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure usw..

Die Ausgangsverbindungen für die Verfahren A bis D sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel II und Verfahren zu ihrer Herstellung werden beschrieben von K. Freter in J. Org. Chem. 40, 2525 (1975).

Verbindungen der Formel III und XI beschreiben F. Awouters et al. in "Drugs Affecting the Respiratory System", ACS Symposium Series 118, page 179 (1980).

Verbindungen der allgemeinen Formel V und Verfahren zu ihrer Herstellung werden in Helv. Chim. Acta 51, 260 (1968) von D. Beck et al. beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VIII können von der Firma Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, Wisconsin bezogen werden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. In warmblütigen Tieren, z. B. Ratten, besitzen sie eine antiallergische Wirksamkeit und können daher zur Behandlung von allergi-

237583 4 - 10 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

schen Erkrankungen wie allergischem Asthma, Rhinitis, Conjunctivitis, Heufieber, Nesselfieber, Lebensmittelallergien und ähnlichem verwendet werden.

Pharmakologisch besonders wertvolle Verbindungen der allgemeinen Formel I sind beispielsweise:

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazolon
und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

N-{4-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-butyl}-benzimidazolon
und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Die pharmakologische Untersuchung der neuen Verbindungen zeigte, daß hier zwei biologische Mechanismen wirken: Erstens stabilisieren die Verbindungen die Mastzellen und verhindern so die normalerweise als Folge der Reaktion Antigen-Antikörper oder anderer Stimulanzien stattfindende Freisetzung der Überträgersubstanzen. Zweitens besitzen sie Antihistamin-Eigenschaften, d. h., sie verhindern die Wirkung des Histamins, des Hauptauslösers menschlicher Allergien. Die erstgenannte Eigenschaft wurde durch die Mastzellen-Stabilisierungsuntersuchungen festgestellt, die zweite Eigenschaft in Untersuchungen auf Antihistaminwirkung, und beide zusammen zeigen sich im PCA (Passive Cutaneous Anaphylaxis)-Test:

a) PCA-Test an Ratten

Es wurde im wesentlichen die Versuchsanordnung verwendet, die bei J. El-Azab und P. B. Stewart, "Pharmacological Profile of a New Anti-Allergic Compound PRD-92-EA", Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 55: 350-361, 1977, beschrieben ist.

237583 4 - 11 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Eine Verdünnung von Antieialbumin-IgE-Antiserum wurde zur Erreichung reproduzierbarer Hautreaktionen mit Durchmessern zwischen 10 und 15 mm in nicht-sensibilisierten Ratten verwendet. 0,1 ml dieser Antiserumverdünnung wurde männlichen CD-Ratten mit einem Gewicht zwischen 150 und 160 g auf jede Seite des rasierten Rückens intradermal injiziert, und zwar vor dem Antigenreiz. Die Testverbindungen wurden in Wasser gelöst, mit 0,5 ml einer Lösung von 5 mg Eialbumin und 2 % Evans Blue gemischt und den Tieren 1 ml/kg dieser Mischung 24 Stunden nach der passiven Sensibilisierung i. v. injiziert.

Für die Untersuchung auf orale Wirksamkeit wurden die Testverbindungen in einer 1%igen Akaziengummilösung suspendiert und mittels einer Schlundsonde den Tieren 1 ml/kg verabreicht. 20 bis 30 Minuten nach der oralen Gabe der Testsubstanzen erfolgte ein Antigenreiz durch Gabe von 0,015 mg Eialbumin in 0,5 ml einer 2%igen Evans Blue-Lösung. 15 Minuten nach dem Antigenreiz wurde zur Erzeugung einer starken Antihistaminwirkung eine intradermale Injektion von 3 µg/0,1 ml Histamin in physiologischer Kochsalzlösung gegeben. 30 Minuten nach dem Antigenreiz wurden sowohl die i. v. als auch die oral behandelten Ratten mittels CO₂ getötet. Entlang der Wirbelsäule wurde ein Schnitt gemacht, die Haut zurückgeschlagen und der Durchmesser der blau gefärbten Stellen in Millimetern gemessen. Die mittlere Fläche wird für jeden Flecken in Quadratmillimetern bestimmt und daraus die mittlere Gesamtfläche für diese Testgruppe errechnet. Die mittlere Fläche einer unbehandelten Kontrollgruppe in Quadratmillimetern wurde mit 100 % bezeichnet und das Resultat

237583 4 - 12 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

der Testverbindungen in Prozentänderung gegenüber dem Kontrollwert ausgedrückt. Als ED_{50} wurde eine 50%ige Reduktion der Fläche bezeichnet; sie wurde bestimmt nach der Methode von Litchfield, J. T. Jr. and Wilcoxon, F. "A simplified Method of evaluating Dose-Effect Experiments", J. Pharmacol. Exp. Therap. 96: 99-113, 1949.

b) In-vivo-Hemmung der Histamin-induzierten Blaufärbung der Rattenhaut

Männliche CD-Ratten mit einem Gewicht zwischen 150 und 160 g wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Beiden Gruppen wurde das Haar am Rücken entfernt. Eine unbehandelte Kontrollgruppe erhielt 10 ml/kg normale physiologische Kochsalzlösung in 1%iger Akaziengummilösung p. o.. Die zum Test herangezogene Gruppe erhielt 10 ml/kg Testsubstanz, suspendiert in 1%iger Akaziengummilösung, ebenfalls oral. Alle Tiere erhielten außerdem 0,5 ml 2%iger Evans Blue-Lösung in normaler physiologischer Kochsalzlösung i. v.. 20 Minuten nach Gabe der Testverbindung oder des Vehikels wurde in beide Seiten der rasierten Rückenhaut der Ratten 0,1 ml einer Lösung von 3 µg Histamindiphosphat in normaler physiologischer Kochsalzlösung intradermal injiziert. 15 Minuten nach der Histamininjektion wurden alle Ratten mittels CO_2 getötet.

Entlang der Wirbelsäule wurde ein Schnitt gelegt und die Haut sorgfältig abgetrennt. Die Dorsalhaut wurde zurückgeschlagen und die Durchmesser der blau gefärbten Flecken gemessen. Für jeden blauen Flecken wurde die Fläche in Quadratmillimetern bestimmt und die mittlere

237583 4 - 13 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Fläche für die Kontroll- und die Testgruppen errechnet. Die mittlere Fläche der Kontrollgruppe wurde mit 100 % bezeichnet. Die Resultate der Testgruppe wurden ausgedrückt als Prozentänderung gegenüber der Kontrollgruppe. Die ED_{50} (d. h., die 50%ige Reduktion der blau gefärbten Fläche) wurde durch lineare Regressionsanalyse bestimmt.

c) Inhibierung der peritonealen Mastzellendegranulation (MCD) in mit Eialbuminantiserum oder durch Induktion von N-Methyl-homoanisylamin-formaldehyd-copolymer passiv sensibilisierten Ratten

Dieser Test wurde entlehnt von I. Mota und A. G. Osler "Mast Cell Degranulation", Methods in Medical Research (ed. H. H. Eisen), Yearbook Medical Publication, Chicago, 1964.

Männliche CD-Ratten mit einem Gewicht zwischen 150 und 160 g wurden in fünf Gruppen eingeteilt:

- | | |
|---------|---|
| Gruppe | I: nicht spezifische MCD-Kontrolle
(3 Ratten) |
| Gruppe | II: positive MCD-Kontrolle (5 Ratten) |
| Gruppen | III, IV, V : positive MCD nach Testsubstanz
(jeweils 5 Ratten) |

Gruppe I erhielt 3 ml normales Rattenserum i. p..

Die Gruppen II bis V erhielten 3 ml eines Antiserums, das eine 60 bis 80 % höhere Degranulation bewirkt als normales Rattenserum, ebenfalls i. p..

18 bis 24 Stunden später wurde die jeweilige Testverbindung verabreicht. Dies geschah bei i. v.-Gabe sofort,

237583 4 - 14 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

bei i. p.-Gabe 5 Minuten und bei p. o.-Gabe 20 Minuten vor einem i. p.-verabfolgten Antigenreiz mittels 0,5 mg/kg von zweimal kristallisiertem Eialbumin in einer Konzentration von 0,005 % physiologischer Kochsalzlösung. 15 Minuten nach dem Reiz wurden die Ratten mittels CO₂ getötet. Falls zur Induktion der Degranulation der Mastzellen N-Methyl-homoanisylamin-formaldehyd-copolymer verwendet wurde, erhielt die Gruppe I 3 ml Hank's-Lösung mit einem pH-Wert von 7,2 bis 7,4 i. p. verabreicht.

Die positive Kontrollgruppe und die Gruppen, die die Testverbindungen erhielten, wurden mit 20 µg/kg der oben genannten Verbindung in 3 ml Hank's-Lösung bei pH 7,2 bis 7,4 i. p. behandelt. Auch diese Ratten wurden 5 Minuten nach der i. p.-Injektion mittels CO₂ getötet. Um das Ausmaß der Degranulation der Mastzellen in den unbehandelten und den behandelten Gruppen von Ratten zu bestimmen, wurden Mikrotomschnitte des Mesenteriums hergestellt und analog der von A. Fügner angegebenen Methode "An Improved Method for the Study of Reagin-mediated Mast Cell Degranulation in Rats", Experientia, 29: 708, 1973, analysiert. Die Resultate wurden berechnet als Prozent Inhibierung der Degranulation wie folgt:

$$\text{Prozent Inhibierung} = 100 - \frac{\left[\begin{array}{l} \text{Experiment - negative} \\ \text{Kontrolle} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{positive - negative} \\ \text{Kontrolle Kontrolle} \end{array} \right]} \times 100$$

237583 4 - 15 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Die folgende Tabelle zeigt die mit den angeführten Tests erhaltenen Resultate für die Verbindung des Beispiels 4 im Vergleich mit Oxatomid, einer bekannten Verbindung gleicher Wirkungsrichtung.

Verbindung	ED ₅₀ mg/kg		
	PCA	MCD	Antihist.
Oxatomid	8,3	neg.	8,1
Verbindung Beispiel 4	1,6	3,0 - 6,4	8,7

Diese Resultate zeigen, daß die Verbindung des Beispiels 4 in zweierlei Hinsicht überlegen ist; sie besitzt eine bemerkenswerte Mastzellen stabilisierende Wirkung neben guten Antihistamineigenschaften und ist fünfmal stärker wirksam als die bekannte Verbindung Oxatomid.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

N-{3-[4-(2-Methyl-3-indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazolon und dessen Hydrochlorid nach Verfahren A

Eine Mischung aus 1,06 g 2-Methyl-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl-4)-indol, 1,05 g N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazolon, 0,42 g Natriumbicarbonat, 20 ml Dimethylformamid und 20 ml Tetrahydrofuran werden 18 Stunden unter Rühren auf 100 °C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 200 g Eis und 100 ml konzentriertem Ammoniak

237583 4 - 16 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

gegossen, der sich dabei bildende Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Man erhält 1,2 g (62 % d. Th.) des Zwischenprodukts der Formel IV ($R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = -CH_3$, $n = 3$, $R_4 = H$) mit einem Fp. von 215 °C.

1,5 g des Zwischenprodukts werden in 100 ml Essigsäure gelöst und 24 Stunden mit 0,8 g Palladium (5 % auf Teerkohle) bei 20 °C in einer Wasserstoffatmosphäre und unter 4 atü Druck geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat in eine Mischung von Eis und Ammoniak gegossen, wobei die gewünschte freie Base ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet, in Äthanol gelöst und durch Zugabe ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid verwandelt.

Man erhält 1,05 g (70 % d. Th.) der Titelverbindung vom Fp. 264 bis 269 °C.

Beispiel 2

N-{4-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-butyl}-benzimidazolon nach Verfahren B

Eine Mischung aus 3 g 4-(3-Indolyl)-piperidin, 4 g 1-(4-Chlor-butyl)-3-isopropenyl-benzimidazolon, 1,3 g Natriumbicarbonat, 30 ml Dimethylformamid und 30 ml Tetrahydrofuran werden 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Darauf wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung von Eis und Ammoniak gegossen, die Mischung mit Äthylacetat extrahiert und die Extraktionslösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst, mit ätherischer Salzsäure

237583 4 - 17 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

versetzt und der ausfallende Niederschlag filtriert, getrocknet und in 100 ml Äthanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird gekühlt, unter sorgfältigem Rühren mit 16 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 2 Stunden bei 20 °C stehengelassen. Sodann wird das Gemisch in eine Mischung von Eis und Ammoniak gegossen, der sich bildende Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3,2 g (55 % d. Th.) der Titelverbindung vom Fp. 196 °C.

Beispiel 3

N-~~3~~-~~4~~-(1-Methyl-3-indolyl)-piperidino]-propyl]-benzimidazolon nach Verfahren C

Ein Gemisch von 6,3 g N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazolon, 4,6 g 4-Piperidin-Hydrochloridmonohydrat, 5,0 g Natriumbicarbonat, 50 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Dimethylformamid werden 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet, und man erhält 3,2 g (39 % d. Th.) N-~~3~~-(4-Oxo-piperidino)-propyl]-benzimidazolon vom Fp. 134 bis 136 °C.

Eine Mischung, bestehend aus 2,7 g N-~~3~~-(4-Oxo-piperidino)-propyl]-benzimidazolon, 1,3 g 1-Methyl-indol, 40 ml Essigsäure und 10 ml 2N Phosphorsäure werden 6 Tage bei 20 °C stehengelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung von Eis und Ammoniak gegossen, die wäßrige Mischung mit Äthylacetat extrahiert und die Extraktionslösung getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselsäure gereinigt, wobei als Laufmittel Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak im Verhältnis 90:9:1 benutzt werden. Die Haupt-

237583 4 - 18 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

fraktion wird ohne vorherige Isolierung, wie in Beispiel 1 beschrieben, hydriert und das Endprodukt aus Äthanol umkristallisiert.

Man erhält 2,4 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung vom Fp. 180 °C.

Beispiel 4

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus 3-(1,2,3,4-Tetrahydropyridyl-4)-indol und N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazol das N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazol-hydrochlorid vom Fp. 204 °C.

Beispiel 5

Analog dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren erhält man aus 4-(5-Methoxy-3-indolyl)-piperidin und N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazol das N-{3-[4-(5-Methoxy-3-indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazol-hydrochlorid vom Fp. 178 °C.

Beispiel 6

Analog dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren erhält man aus 4-(3-Indolyl)-piperidin und N-(3-Chlor-propyl)-N'-isopropenyl-benzimidazol das N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-N'-isopropenyl-benzimidazol vom Fp. 68 °C.

Beispiel 7

Analog der in Beispiel 2 beschriebenen Methode wird aus 4-(1-Isopropyl-3-indolyl)-piperidin und N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazol das N-{3-[4-(1-Isopropyl-3-indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazol-hydrochlorid vom Fp. 145 °C hergestellt.

237583 4 - 19 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Beispiel 8

Analog Beispiel 2 erhält man aus 4-(3-Indolyl)-piperidin und N-(2-Chlor-äthyl)-benzimidazol das N-{2-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-äthyl}-benzimidazol vom Fp. 116 °C.

Beispiel 9

Analog Beispiel 2 erhält man aus 4-(3-Indolyl)-piperidin und N-(3-Chlor-propyl)-N'-methyl-benzimidazol das N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-N'-methyl-benzimidazol-hydrochlorid vom Fp. 140 °C.

Beispiel 10

Analog Beispiel 3 erhält man aus N-[3-(4-Oxopiperidino)-propyl]-benzimidazol und 1-Propyl-indol das N-{3-[4-(1-Propyl-3-indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazol vom Fp. 103 °C.

Beispiel 11

Analog Beispiel 2 erhält man aus 4-(2-Methyl-5-chlor-3-indolyl)-piperidin und N-(3-Chlor-propyl)-benzimidazol das N-{3-[4-(2-Methyl-5-chlor-3-indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazol vom Fp. 124 °C.

Beispiel 12

Analog Beispiel 2 erhält man aus 4-(3-Indolyl)-piperidin und N-(5-Brom-pentyl)-benzimidazol (Fp. 72 bis 75 °C) das N-{5-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-pentyl}-benzimidazol vom Fp. 137 bis 140 °C.

237583 4 - 20 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Beispiel 13

Analog Beispiel 2 erhält man aus 4-(3-Indolyl)-piperidin und N-(6-Brom-hexyl)-benzimidazol (Fp. 103 bis 105 °C) das N-{6-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-hexyl}-benzimidazol vom Fp. 127 bis 130 °C.

Beispiel 14

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-N'-isopropenyl-benzimidazol nach Verfahren D

Eine Mischung von 2 g 4-(3-Indolyl)-piperidin (Formel V: $R_1, R_2, R_3 = H$) und 20 ml 1-Brom-3-chlorpropan werden 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann mit 1N Salzsäure extrahiert, der Extrakt mit Natriumcarbonat leicht basisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Der Rückstand, 1-Chlor-propyl-4-(3-indolyl)-piperidin, wird nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

0,5 g des Zwischenprodukts werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer gekühlten Suspension von N-Isopropenyl-benzimidazol-Natriumsalz (erhalten aus 0,34 g N-Iso-propenyl-benzimidazol und 0,05 g Natriumhydrid) in 5 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in ein Gemisch aus Eiswasser und Ammoniak gegossen. Die sich abscheidenden Kristalle werden abfiltriert und getrocknet.

Man erhält 0,65 g (81 % d. Th.) der Titelverbindung vom Fp. 68 °C.

237583 4 - 21 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Für die pharmazeutische Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen warmblütigen Tieren topisch, peroral, parenteral oder durch Inhalation verabreicht werden. Die Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, z. B. in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Inhalationsaerosole, Salben, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien usw.. Eine Wirkdosis der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt 0,013 bis 0,26 mg/kg Körpergewicht.

Nachfolgend werden Beispiele für einige pharmazeutische Zusammensetzungen unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung als aktiver Bestandteil angegeben. Falls nicht ausdrücklich anders bezeichnet, handelt es sich bei den Teilen um Gewichtsteile.

Beispiel 15

Tabletten

Die Tablette enthält folgende Bestandteile:

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazolon	0,010 Teile
Stearinsäure	0,010 "
Dextrose	1,890 "
gesamt	1,910 Teile

237583 4 - 22 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

Herstellung:

Die Stoffe werden in bekannter Weise zusammengemischt und die Mischung zu Tabletten verpreßt, von denen jede 1,91 g wiegt und 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel 16

Salbe

Die Salbe setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-propyl}-benzimidazon	2,000 Teile
Rauchende Salzsäure	0,011 "
Natriumpyrosulfit	0,050 "
Mischung (1:1) von Cetylalkohol und Stearylalkohol	20,000 "
Weißes Vaseline	5,000 "
Synthetisches Bergamottöl	0,075 "
Destilliertes Wasser	ad 100,000 "

Herstellung:

Die Bestandteile werden in an sich bekannter Weise innig zu einer Salbe vermischt, von der 100 g 2,0 g der Wirksubstanz enthalten.

Beispiel 17

Inhalationsaerosol

Das Aerosol ist aus folgenden Bestandteilen zusammengesetzt:

237583 4 - 23 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-	
propyl}-benzimidazolon	1,00 Teile
Sojalecithin	0,20 "
Treibgasmischung (Frigen	
11, 12 und 14)	ad 100,00 "

Herstellung:

Die Bestandteile werden in an sich bekannter Weise zusammengemischt und das Gemisch in Aerosolbehälter gefüllt, die ein Dosierventil enthalten, das pro Betätigung zwischen 5 und 20 mg Wirksubstanz abgibt.

Beispiel 18

Ampullenlösung

Die Lösung setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

N-{3-[4-(3-Indolyl)-piperidino]-	
propyl}-benzimidazolon . HCl	5,0 Teile
Natriumpyrosulfit	1,0 "
Äthylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz	0,5 "
Natriumchlorid	8,5 "
Doppelt destilliertes Wasser	ad 1000,0 "

Herstellung:

Die einzelnen Bestandteile werden in einer genügenden Menge doppelt destillierten Wassers gelöst, die Lösung bis zur angegebenen Konzentration mit weiterem doppelt destilliertem Wasser verdünnt, die so erhaltene Lösung pyrogenfrei

237583 4 - 24 -

5.10.1982

AP C07 D/237 583/4

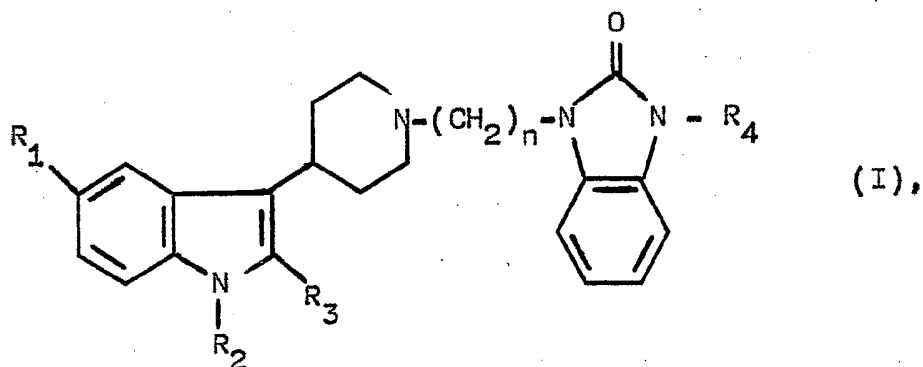
60 400/18

filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in 1 ml-Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Jede Ampulle enthält 5 mg des Wirkstoffs.

Anstelle der in den Beispielen 15 bis 18 genannten Wirkstoffe kann jede andere unter die allgemeine Formel I der vorliegenden Anmeldung fallende Verbindung beziehungsweise ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz einer solchen Verbindung verwendet werden. Auch kann die Menge des Wirkstoffs in den einzelnen Beispielen im oben angegebenen Dosisbereich variiert werden, und auch Menge und Art des inerten Trägerstoffs kann in weiten Grenzen variiert werden, wenn spezielle Anforderungen erfüllt werden müssen.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R_1 Wasserstoff, ein Halogenatom oder Methoxy;

R_2 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest;

R_3 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest;

R_4 Wasserstoff, einen niederen Alkyl- oder Alkenylrest und

n eine der Zahlen 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, gekennzeichnet dadurch, daß man

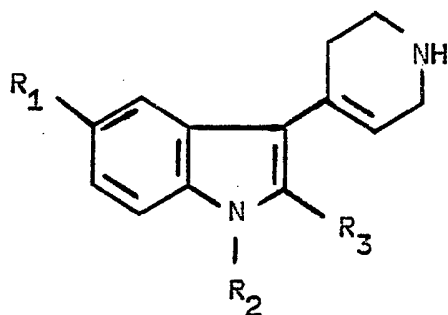
a) ein 3-(1,2,5,6-Tetrahydro-4-pyridyl)-indol der Formel

237583 4 - 26 -

5.10.1982

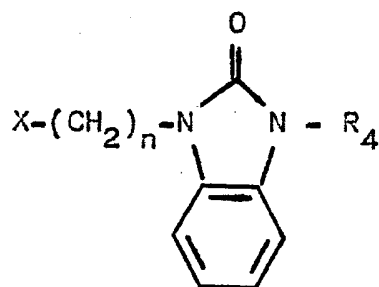
AP C 07 D/237 583/4

60 400/18



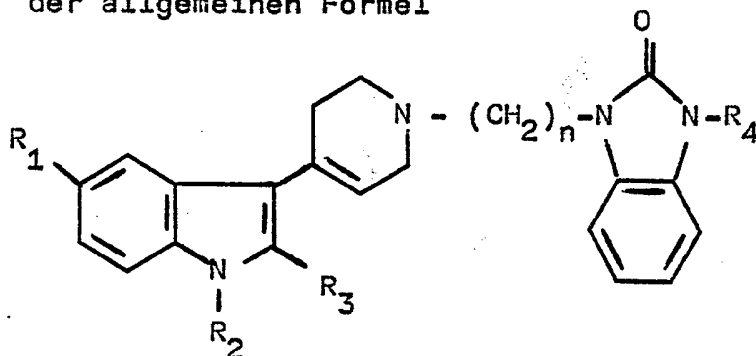
(II),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazolone der allgemeinen Formel



(III),

worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatombedeutet, alkyliert und das so erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



(IV),

237583 4 - 27 -

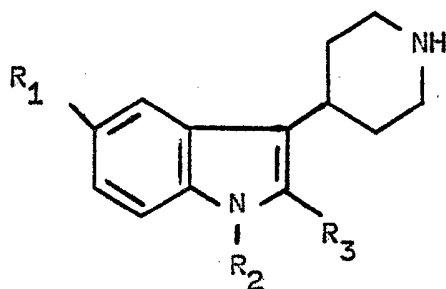
5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

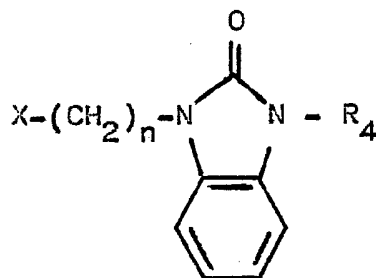
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators hydriert, oder daß man

b) ein 3-(4-Piperidyl)-indol der allgemeinen Formel



(V),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazolone der allgemeinen Formel



(III),

worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, alkyliert, oder daß man

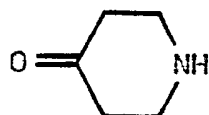
c) 4-Piperidon der Formel

237583 4 - 28 -

5.10.1982

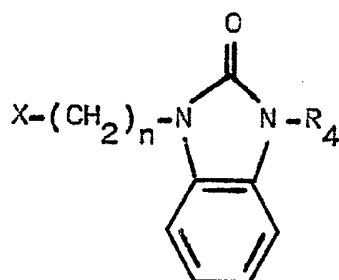
AP C 07 D/237 583/4

60 400/18



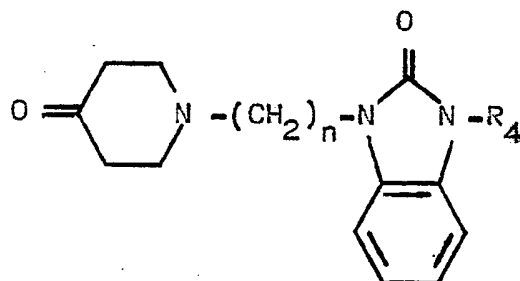
(VI)

mit einem N-(ω -Halogenalkyl)-benzimidazolone der allgemeinen Formel



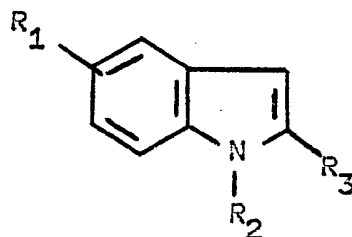
(III),

worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, alkyliert und das so erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



(VII),

worin R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, in saurer Lösung mit einem Indol der allgemeinen Formel



(VIII),

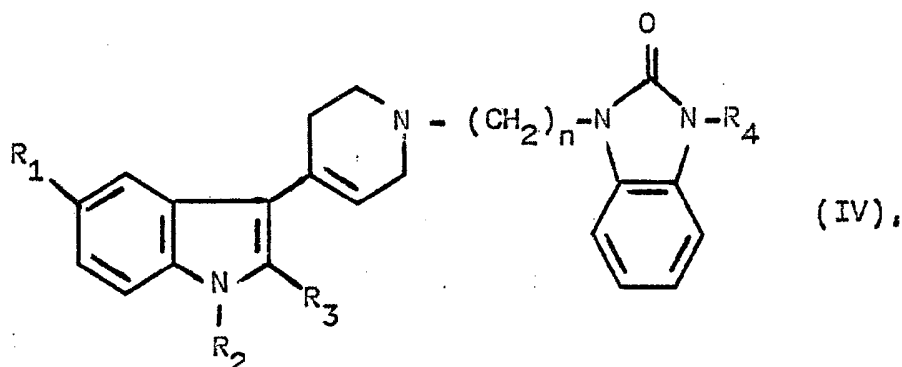
237583 4 - 29 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

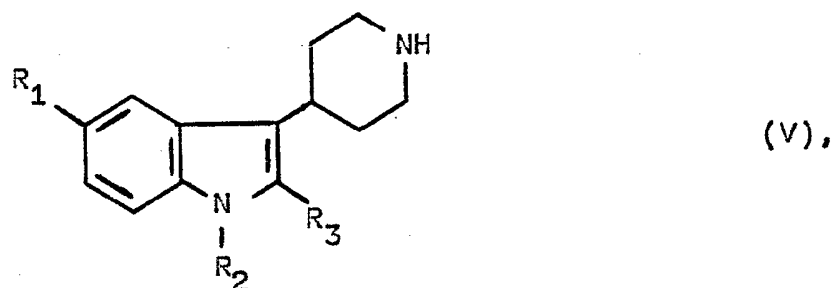
60 400/18

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, zu einem weiteren Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, umwandelt und die letztere Verbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators hydriert, oder daß man

d) ein 3-(4-Piperidyl)-indol der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem α, ω -Dihalogenalkan der allgemeinen Formel



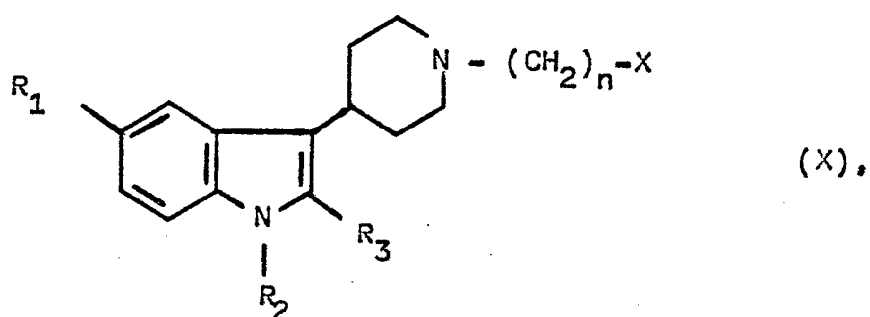
237583 4 - 30 -

5.10.1982

AP C 07 D/237 583/4

60 400/18

worin n die oben angegebene Bedeutung besitzt und beide Reste X, die gleich oder verschieden sein können, ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeuten, alkyliert und das so erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , n und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Benzimidazolone der allgemeinen Formel



worin R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzt, alkyliert, und daß man gegebenenfalls ein nach einem der Verfahren A bis D hergestelltes Endprodukt der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.