



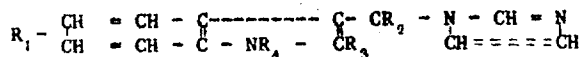
(51) 4 C 07 D 403/06, 233/06, 209/08//
A 61 K 31/415, 31/40

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 2891745/23-04
- (22) 05.03.80
- (31) 7908123
- (32) 07.03.79
- (33) GB
- (46) 15.12.86. Бюл. № 46
- (71) Пфайзер Корпорейшн (РА)
- (72) Питер Эдвард Кросс и Роджер Питер Дикинсон (GB)
- (53) 547.781.785.07 (088.8)
- (56) Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М.: Мир, 1973, с.221 - 231.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(1-ИМИДАЗОЛИЛАЛКИЛ)ИНДОЛОВ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
- (57) Изобретение касается замещенных имидазолилиндолов, в частности 3-1-имидазолилиндолов общей формулы I



где R₁ - H, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкоксил, CF₃, ди-(C₁-C₄-алкил)-аминогруппа, Cl, Br; R₂ - H, C₁-C₄-алкил;

R₃ - H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или фенил, замещенный C₁-C₄-алкилом; R₄ - -CH₂-C(O)-OH, -CH₂-CH₂-C(O)-OH или замещенные карбоксилы бензилфурил или тиенил, которые проявляют физиологическую активность и могут быть использованы в медицине. Для выявления активности соединений среди замещенных имидазолилиндолов были получены новые I. Из синтеза ведут реакцией соответствующего соединения I, в котором R₁ - H, с акрилонитрилом в присутствии основания или с сильным основанием с последующим алкилированием соединением формулы Y-R₄-Br, где R₄ имеет указанное значение, Y - C(O)-OR₅ при R₅ - C₁-C₄-алкил или -C≡N, и дальнейшим гидролизом при 70-100°C в присутствии водного раствора щелочи. Выделение I ведут либо в виде основания, либо в виде кислотно-аддитивной соли. Испытания показывают, что они малотоксичны и в 4 раза активнее ингибируют действие фермента тромбосан-синтетазы, чем 1-бутиламидазол. 3 табл.

Изобретение относится к новым 3-(1-имидазолилалкил)индолам или к их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям, которые обладают физиологической активностью и могут быть использованы в медицине.

Цель изобретения - синтез новых соединений в ряду 3-(1-имидазолилалкил)индолов, обладающих ценными свойствами.

Пример 1. 1-(2-Цианоэтил)-3-(1-имидазолилметил)индол фумарат.

40%-ный раствор окиси бензилтриметиламмония в метаноле (0,5 мл) добавляли к суспензии 3-(1-имидазолилметил)индола (1,97 г) в 25 мл диоксиана, содержащего 2,0 мл акрилонитрила, получая прозрачный раствор. Этот раствор нагревают до 50-60°C в течение 30 мин, затем дают ему охладиться и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Затем его выливают в воду, и смеси экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Объединенные экстракты промывают водой и высушивают сульфатом натрия. Выпариванием растворителя получают 2,5 г 1-цианоэтил-3-(1-имидазолилметил)индола в виде масла.

Масло растворяют в нескольких миллилитрах этанола и добавляют небольшой избыток насыщенного раствора фумаровой кислоты в эфире. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 2-бутанола и петролейного эфира (т.кип. 60-80°C), получая 1-(2-цианоэтил)-3-(1-имидазолилметил)индол фумарат, т.пл. 167-169°C.

Найдено, %: С 61,93; Н 4,99;
N 15,14.

$C_{15}H_{14}N_4 \cdot C_4H_4O_4$
Вычислено, %: С 62,28; Н 4,95;
N 15,29.

Пример 2. 1-(2-Цианоэтил)-3-[1-(1-имидазолил)-этил]индол фумарат.

Обработка 3-[1-(1-имидазолил)-этил]индол акрилонитрилом, согласно методике примера 1, дает масло, которое очищают хроматографически на силикагеле. После элюирования хлороформом получают продукт в виде масла. Часть продукта обрабатывают фумаровой кислотой, как описано в примере 1, и образовавшееся твердое вещество кристаллизуют из этилацетата, получая 1-(2-цианоэтил)-3-[1-

(1-имидазолил)-этил]индол фумарат, т.пл. 128-129°C.

Найдено, %: С 62,80; Н 5,33;
N 14,48.

5 $C_{16}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$
Вычислено, %: С 63,15; Н 5,30;
N 14,73.

Пример 3. 1-(2-Цианоэтил)-3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол.

Обработка 3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндола акрилонитрилом и очистка сырого продукта, как описано в примере 2, дает 1-(2-цианоэтил)-3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол, т.пл. 130°C (из смеси хлороформ/петролейный эфир с т.кип. 60-80°C).

Найдено, %: С 63,22; Н 5,72;
N 19,99.

20 $C_{16}H_{16}N_4O$
Вычислено, %: С 68,55; Н 5,72;
N 19,99.

Другие 1-(2-цианоэтил)индоловые аналоги были получены аналогичным образом из соответствующих 3-(1-имидазолилметил)индолов. Во всех случаях неочищенный продукт частично очищали хроматографически на силикагеле, используя хлороформ в качестве элюента, и его использовали без дополнительных уточнений в качестве исходного вещества для примеров 12-22 и 28-37.

35 Приготовление 3-(1-имидазолилметил)индоловых исходных веществ как описано в заявке на Европейский патент 0 003 901, за исключением 5-хлор-3-(1-имидазолилметил)индола, который получают следующим образом.

40 Раствор 5-хлорграмина (3,73 г) и имидазола (1,22 г) в ксилоле (20 мл) кипятят с обратным холодильником 3 ч и охлаждают. Отфильтровывают твердое вещество, промывают толуолом и затем петролейным эфиром и после этого кристаллизуют его из смеси изопрпилола и петролейного эфира (т.кип. 60-80°C), получая 5-хлор-8-(1-имидазолилметил)индол (3,50 г), т.пл. 195-197°C.

50 Найдено, %: С 62,48; Н 4,31;
N 18,09.

$C_{12}H_{10}ClN_3$
Вычислено, %: С 62,20; Н 4,35;
N 18,14.

55 Пример 4. 1-(4-Цианобензил)-3-(1-имидазолилметил)индол.
3-(1-Имидазолилметил)индол

(4,93 г) растворяют в 25 мл сухого N,N-диметилформаида, раствор охлаждают до 0°C. По частям добавляют 1,2 г гидрида натрия (50%-ная дисперсия в масле) при перемешивании, смесь 30 мин перемешивают при 0°C. При перемешивании добавляют раствор α-бром-п-толунитрила (4,9 г) в N,N-диметилформаида (10 мл) в течение 2 мин, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем выливают ее в воду. Смесь экстрагируют этилацетатом (3 раза по 50 мл), объединенные экстракты промывают водой и высушивают сульфатом натрия. При выпаривании растворителя получают масло, которое хроматографируют на силикагеле. Сначала колонку элюируют смесью хлороформа и петролейного эфира (т. кип. 60 - 80°C, 1:1), чтобы удалить некоторые примеси и минеральное масло, затем очищенный продукт элюируют, используя смесь хлороформа и метанола (95:5). При выпаривании элюата получают масло (7,25 г), которое кристаллизуется при стоянии. Твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетата и петролейного эфира (т. кип. 60-80°C), получая 1-(4-цианобензил)-3-(1-имидазолилметил)индол, т. пл. 127-129°C.

Найдено, %: С 76,55; Н 5,15;
N 17,80.

$C_{20}H_{16}N_4$
Вычислено, %: С 76,90; Н 5,16;
N 17,94.

Пример 5. 1-(2-Цианобензил)-3-(1-имидазолилметил)индол.

Соединение получали, как описано в примере 4, используя вместо α-бром-п-толунитрила α-бром-о-толунитрил. Продукт имеет т. пл. 135 - 136,5°C (из смеси этилацетат/петролейный эфир с т. кип. 60-80°C).

Найдено, %: С 77,10; Н 5,22;
N 17,92.

$C_{20}H_{16}N_4$
Вычислено, %: С 76,90; Н 5,16;
N 17,94.

Пример 6. 1-(3-Цианобензил)-3-(1-имидазолилметил)индол фумарат.

Соединение получали, как описано в примере 4, используя α-бром-п-толунитрил вместо α-бром-п-толунитрила. Соль фумаровой кислоты имеет т. пл. 156-158°C (из смеси изопропанол петролейный эфир с т. кип. 60 - 80°C).

Найдено, %: С 67,01; Н 4,70;
N 12,95.

$C_{22}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$
Вычислено, %: С 67,28; Н 4,71;
N 13,08.

Пример 7. 1-(4-Этоксикарбонилбензил)-3-(1-имидазолилметил)индол полуфумарат.

Соединение получали, как описано в примере 4, используя этиловый эфир α-бром-п-толуиловой кислоты вместе с α-бром-п-толунитрилом. Полуфумаратная соль имеет т. пл. 120 - 122°C (из смеси изопропанола и петролейного эфира с т. кип. 60-80°C).

Найдено, %: С 63,61; Н 5,37;
N 9,76.

$C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot 1/2 C_4H_4O_4$
Вычислено, %: С 69,05; Н 5,55;
N 10,07.

Пример 8. 1-(4-Этоксикарбонилбензил)-3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол.

Соединение получали, как описано в примере 4, используя 3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол и этиловый эфир α-бром-п-толуиловой кислоты в качестве исходных веществ. Полу гидрат соли фумаровой кислоты имеет т. пл. 113-114°C.

Найдено, %: С 63,10; Н 5,29;
N 7,32.

$C_{23}H_{23}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$
Вычислено, %: С 63,02; Н 5,48;
N 8,16.

Пример 9. 1-Этоксикарбонилметил-3-(1-имидазолилметил)индол.

Соединение получали, как описано в примере 4, используя этиловый эфир бромуксусной кислоты вместо α-бром-п-толунитрила. Продукт имеет т. пл. 123-124°C (из смеси этилацетат/петролейный эфир с т. кип. 50 - 80°C).

Найдено, %: С 67,51; Н 6,02;
N 14,68.

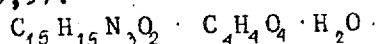
$C_{16}H_{17}N_3O_2$
Вычислено, %: С 67,82; Н 6,05;
N 14,83%.

Пример 10. 1-(2-Карбоксиэтил)-3-(1-имидазолилметил)индол фумарат моногидрат.

Смесь 1,0 г 1-(2-цианозтил)-3-(1-имидазолилметил)индола и 10%-ный водный раствор гидроокиси калия (10 мл) кипятят с обратным холодильником 2 ч, получая прозрачный раствор. Раствор слегка подкисляют уксусной кислотой и затем выпаривают.

Остаток хроматографируют на силикагеле. При элюировании со смесью хлороформа и метанола (1:1) сначала получают небольшое количество примеси, за которой следует чистый продукт. Выпаривание элюата, содержащего продукт, дает масло, которое растворяют в минимальном объеме этанола. Добавляют небольшой избыток насыщенного раствора фумаровой кислоты в этаноле, разбавляют смесь эфиром. Осадок отделяют фильтрацией и кристаллизуют его из метанола, получая моногидрат 1-(2-карбоксиэтил)-3-(1-имидазолилметил)индол фумарата (0,45 г), т.пл. 161-163°C.

Найдено, %: С 56,67; Н 4,82; N 9,97.



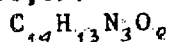
Вычислено, %: С 56,57; Н 5,25; N 10,42.

Примеры 11-21. Другие аналоги 1-(2-карбоксиэтил)индола, полученные аналогичным образом из соответствующих 1-(2-цианоэтил)индолов, приведены в табл. 1. В некоторых случаях неочищенный продукт кристаллизуется после подкисления и нет необходимости в хроматографировании. Вещество примера 20 очищают путем растворения в водной гидроокиси натрия, фильтрования и повторного осаждения продукта уксусной кислотой.

Пример 22. 1-Карбоксиметил-3-(1-имидазолилметил)индол.

1-Этоксикарбонилметил-3-(1-имидазолилметил)индол (0,98 г) растворяют в этаноле (10 мл) и добавляют раствор гидроокиси натрия (0,25 г) в 2 мл воды. Смесь нагревают с обратным холодильником 2 ч и затем выпаривают. Остаток растворяют в 5 мл воды, и раствор слегка подкисляют уксусной кислотой. Выпаривают раствор досуха, и остаток перемешивают с небольшим количеством воды, смесь фильтруют, получая 1-карбоксиметил-3-(1-имидазолилметил)индол (0,65 г), т.пл. 218-220°C, т.пл. возрастает до 223-224°C при кристаллизации из воды.

Найдено, %: С 65,47; Н 5,11; N 16,19.

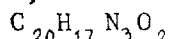


Вычислено, %: С 65,87; Н 5,13; N 16,46.

Пример 23. 1-(4-Карбоксибензил)-3-(1-имидазолилметил)индол.

1-(4-Этоксикарбонилбензил)-3-(1-имидазолилметил)индол (1,53 г) растворяют в 25 мл этанола и добавляют раствор 0,2 г гидроокиси натрия в 5 мл воды. Реактор нагревают с обратным холодильником 2 ч и затем выпаривают. Остаток растворяют в воде, и раствор слегка подкисляют уксусной кислотой. Образуется клейкий осадок, который затвердевает при нанесении царапины. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола, получая 1-(4-карбоксибензил)-3-(1-имидазолилметил)индол (0,76 г), т.пл. 234-235°C.

Найдено, %: С 72,32; Н 4,96; N 12,67.

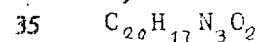


Вычислено, %: С 72,49; Н 5,17; N 12,68.

Пример 24. 1-(3-Карбоксибензил)-3-(1-имидазолилметил)индол.

1-(3-Цианобензил)-3-(1-имидазолилметил)индол (1,0 г) растворяют в 5 мл этанола и добавляют раствор 0,5 г гидроокиси калия в 5 мл воды. Смесь нагревают с обратным холодильником 6 ч и затем обрабатывают, получая 0,70 г 1-(3-карбоксибензил)-3-(1-имидазолилметил)индола, т.пл. 201,5-203,5°C (из этанола).

Найдено, %: С 72,16; Н 5,19; N 12,66.

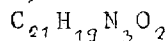


Вычислено, %: С 72,49; Н 5,17; N 12,68.

Пример 25. 1-(4-Карбоксибензил)-3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол.

Соединение получают, как описано в примере 23, используя в качестве исходного вещества 1-(4-этоксикарбонилбензил)-3-(1-имидазолилметил)-5-метоксииндол. Сырой продукт очищают посредством растворения в минимальном объеме раствора гидроокиси натрия, фильтрации и повторного осаждения уксусной кислотой. Чистый продукт имеет т.пл. 232-233°C.

Найдено, %: С 69,79; Н 5,30; N 11,63.



Вычислено, %: С 69,41; Н 5,43; N 11,36.

Пример 26. 1-[2-(5-Этоксикарбонил)-тиенилметил]-3-(1-имидазолилметил)индол полуфумарат.

Соединение получают, как описано в примере 4, используя этил-5-бромметилтеноат вместо α -бром-*p*-толунитрила. Половинная соль фумаровой кислоты имеет т.пл. 119-121°C (из воды).

Найдено, %: С 62,41; Н 5,10;
N 9,91.

$C_{20}H_{19}N_3O_2S \cdot 1/2 C_4H_4O_4$
Вычислено, %: С 62,40; Н 5,00;

N 9,92.

Пример 27. 1-[2-(5-метоксикарбонил)-фуранилметил]-3-(1-имидазолилметил)индол.

Соединение получают, как описано в примере 4, используя метил-5-хлорметилфураат вместо α -бром-*p*-толунитрила. Продукт имеет т.пл. 97-99°C (из смеси толуол/петролейный эфир с т.кип. 60-80°C).

Найдено, %: С 67,97; Н 5,04;
N 12,15.

$C_{19}H_{17}N_3O_3$

Вычислено, %: С 68,05; Н 5,11;
N 12,53.

Пример 28. 1-[2-(5-Карбокси)-тиенилметил]-3-(1-имидазолилметил)индол.

Соединение получают из 1-[2-(5-этоксикарбонил)-тиенилметил]-3-(1-имидазолилметил)индола по методике примера 24. Неочищенный продукт растворяют в небольшом избыточном количестве 2 н. раствора гидроокиси натрия, фильтруют и продукт осаждают, добавляя уксусную кислоту, т.пл. 228-229°C.

Найдено, %: С 63,87; Н 4,47;
N 12,21.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$

Вычислено, %: С 64,09; Н 4,48;
N 12,46.

Было найдено, что соединения формулы (1) селективно ингибируют действие энзима тромбосан-синтетазы без значительного ингибирования действия простаглицлин-синтетазы или энзимов циклооксигеназы. Таким образом, эти соединения имеют значение при лечении различных клинических состояний, которые характеризуются несбалансированностью простаглицлин тромбосана A_2 . По указанным ниже причинам эти состояния могут включать тромбоз, ишемическое заболевание сердца, систолический, временный ишемический приступ, мигрень и диабетическое перерождение сосудов.

Действие соединений формулы (1) на энзим тромбосан-синтетазы и энзимы простаглицлин-синтетазы и циклооксигеназы определялось с помощью следующих испытаний энзима в организме.

5 Циклооксигеназа. Микросомы семенного пузырька барана выдерживали с арахидоновой кислотой (100 ммоль, 1 мин, 22°C) для того, чтобы получить PGH_2 и аликвоты реакционной смеси инжестрировали в поток бикарбонат Кребса при 37°C, содержащий смесь антагонистов и индометацин, 15 который подвергают перфузии через виток, врезанный в полосу аорты кролика.

Способность соединения ингибировать энзим измерялась посредством сравнения увеличения изометрического давления, обусловленного PGH_2 и отсутствием испытуемого соединения, и с последующим предварительным выдерживанием энзима с испытуемым соединением в течение 5 мин.

20 Простаглицлин ($PG/2$) синтетаза. Микросомы свиной аорты выдерживают (30 с, 22°C) с PGH_2 и проводят биоиспытание аликвот. Образование $PG/2$ определяли косвенно, посредством измерения снижения давления, индуцированного PGH_2 (сам $PG/2$ не оказывает сжимающего действия на аорту). Это снижение может быть полностью предотвращено путем предварительной выдержки энзима с селективным ингибитором $PG/2$ -синтетазы, 15-окси-арахидоно- 35 вой кислотой. Затем испытуемое вещество предварительно выдерживают с энзимом в течение 5 мин и измеряют его способность предотвращать уменьшение давления.

Тромбосан A_2 (TxA_2)-синтетаза. Предварительно обработанные индометацином микросхемы человеческих тромбоцитов выдерживают (2 мин, 0°C) с PGH_2 и аликвоты реакционной смеси подвергают перфузии через 2 витка, вставленных в аорту кролика и которые разделены задерживающей (2 мин) спиралью. Последняя необходима для того, чтобы осуществить селективное разложение более нестабильного тромбосана A_2 , тем самым обеспечивая 55 возможность отдельного измерения возросшего изометрического давления, обусловленного образующим TxA_2 и оставшимся PGH_2 . Испытуемое соединение предварительно выдержива-

ют с энзимом в течение 5 мин и измеряют его способность ингибировать энзим тромбоксан-синтетазы по снижению TxA_2 -составляющей в изометрическом давлении.

Было показано, что предлагаемые соединения, испытанные таким образом, способны селективно ингибировать энзим тромбоксан-синтетазы.

Кроме указанных испытаний в организме для измерения было описано ингибирование агрегирования тромбоцитов крови человека, которое может служить для прогнозирования клинической эффективности соединений против тромбоза. Клинически эффективные средства - аспирин, а также сульфипиразол показали при испытании в организме ингибирующую активность против различных агрегирующих агентов.

Кроме того, был описан ряд испытаний в организме животных для оценки потенциальных медикаментов против тромбоза. Внутривенная инъекция арахидоновой кислоты кролику приводила к смерти в результате сгруппирования тромбоцитов и закупорки сосудов в легких. В этом случае клинически эффективный аспирин, а также сульфипиразон предохраняют кролика от смерти в результате такой инъекции. Также было показано, что сульфипиразон предотвращает агрегирование тромбоцитов в дополнительном физическом витке абдоминальной аорты в организме крыс.

Эти соединения могут назначаться перорально в виде таблеток или капсул, содержащих единичную дозировку соединения наряду с такими эксципиентами, как маисовый крахмал, карбонат кальция, дикальциевый фосфат, альгинатная кислота, лактоза, стеарат магния, "Примогель" или тальк. Обычно таблетки готовят совместным гранулированием ингредиентов с последующим прессованием полученной смеси, чтобы получить таблетки желаемого размера. Капсулы обычно готовят совместным гранулированием ингредиентов с последующим заполнением гранулами жестких желатиновых капсул соответствующего размера для того, чтобы получить желаемую дозировку.

Кроме того, эти соединения могут назначаться парэнтерально, например внутримышечно, внутривенно или под-

кожной инъекцией. Для парэнтерального введения лучше всего эти вещества использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие растворенные вещества, такие как тонизирующее средство и регуляторы pH. Эти соединения можно добавлять в дистиллированную воду, причем значение pH доводят до 3-6, используя такие кислоты, как лимонную, молочную или хлористоводородную. Для обеспечения изотоничности раствора к нему могут быть добавлены подходящие растворимые вещества, как например декстроза или соль. Полученный раствор можно стерилизовать, и его заполняют в стерильные стеклянные пробирки соответствующего размера, содержащие необходимое количество раствора. Соединения этого изобретения также могут вводиться путем вливания парэнтеральной композиции, описанной выше, в вену.

Для перорального введения пациентам считается, что уровень суточной дозировки соединения может изменяться от 0,1 до 20 мг/кг в сутки для типичного взрослого пациента (70 кг). Для парэнтерального введения считают, что уровень суточной дозировки соединения формулы (1) изменяется от 0,01 до 0,5 мг/кг в сутки для типичного взрослого пациента. Таким образом, полагают, что таблетки или капсулы могут содержать 5 - 150 мг активного соединения для перорального приема до 3 раз в сутки. Единичные дозировки для парэнтерального приема могут содержать 0,5 - 35 мг активного соединения. Типичная пробирка может иметь объем 10 мл и содержать 5 мг активного вещества в 6-10 мл раствора.

Однако лечащий врач может определить фактическую дозировку, которая наиболее всего соответствует пациенту, причем она может изменяться в зависимости от возраста, веса и реакции пациента. Приведенные выше дозировки являются примерными для среднего пациента, они, конечно, могут, в отдельных случаях, быть больше или меньше рекомендуемых интервалов дозировок.

Предлагаемые соединения, испытанные с использованием описанных выше методик, способны селективно

ингибировать энзим тромбосан-синтетазы.

Результаты этих испытаний приведены в табл.2, в которой даны молярные концентрации каждого вещества, которые вызывают 50%-ное изменение действия соответствующего энзима на изометрическое давление, т.е. вызывает 50%-ное ингибирование действия этого энзима.

Приведенные в табл.2 материалы показывают, что все испытываемые соединения вызывают 50%-ное ингибирование энзима тромбосан-синтетазы при молярной концентрации $1,0 \cdot 10^{-7}$ или ниже, а некоторые соединения вызывают 50%-ное ингибирование при концентрации 10^{-10} или ниже.

Среди испытанных для ингибирования энзима простаглицин-синтетазы соединений ни одно не вызвало 50%-ного ингибирования при молярной концентрации меньше, чем 450-кратная концентрация для 50%-ного ингибирования энзима тромбосан-синтетазы, т.е. они были, по крайней мере, в 450 раз более сильными ингибиторами тромбосан-синтетазы, чем ингибиторами простаглицин-синтетазы, причем для многих соединений это соотношение во много раз больше.

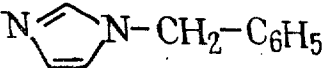
Полагают, что все предлагаемые соединения при такого рода испытаниях будут давать результаты в тех же пределах, что и для уже испытанных соединений.

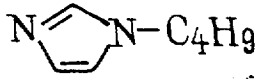
Соединения, полученные согласно предлагаемому способу, по меньшей мере, в четыре раза активной, а в некоторых случаях в 1000 раз активной, т.е. они оказывают подавляющее действие при концентрациях в 1000 раз меньших, чем 1-бутилимидазол, являющийся структурным аналогом.

Воздействие на тромбосан-синтетазу известных соединений, ниже приведена молярная концентрация соединений, приводящая к 50%-ному подавлению тромбосан-синтетазы:

имидазол  $6,7 \cdot 10^{-6}$;

N-бензил-имидазол

 $1 \cdot 10^{-6}$;

N-бутил-имидазол 

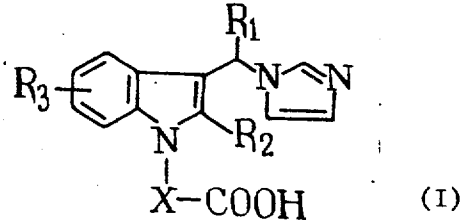
$4 \cdot 10^{-5}$

5 Полученные соединения не токсичны.

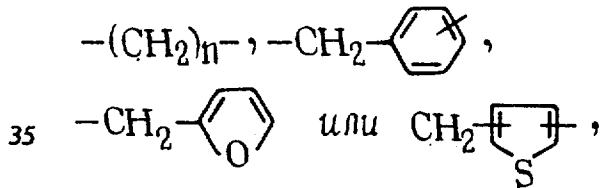
10 Данные LD_{50} для моногидрата 1-(2-карбоксиэтил)-2-[1(1-имидазолил)-этил]индолфумарата приведены в табл.3.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

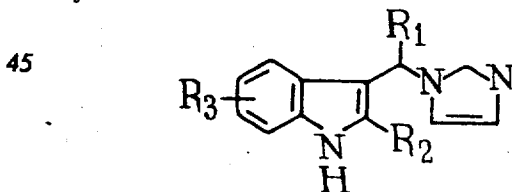
15 Способ получения 3-(1-имидазолил-алкил)индолов общей формулы



25 где R_1 - водород или C_1-C_4 -алкил;
 R_2 - водород, C_1-C_6 -алкил,
 C_3-C_6 -циклоалкил или фенил, замещенный C_1-C_4 -алкилом;
 R_3 - водород, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, трифторметил, ди- (C_1-C_4) -диалкил)-амино, хлор или бром;
 30 X - группа формулы



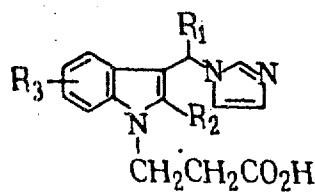
40 где $n = 1$ и 2 ;
 или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, отличающихся тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы




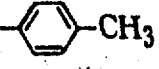
50 где R_1, R_2, R_3 имеют указанные значения,
 с акрилонитрилом в присутствии основания или с сильным основанием, с последующей реакцией полученного в результате аниона с алкилирующим агентом формулы $Br-x-y$
 55 где X имеет указанные значения;
 y - CO_2R_4 ,

где R_4 - (C_1-C_4) -алкил или CN, и гидролизуют полученное соединение при нагревании с водным раствором щело-

чи при температуре 70-100°C, с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.



Т а б л и ц а 1

Пример	R_1	R_2	R_3	Температура плавления, °C	Растворитель перекристаллизации	Анализ, % (в скобках теоретические величины)		
						C	H	N
11	H	H	6-CF ₃	186-187	Этанол	56,06 (56,30)	4,0 (4,13)	12,27 (12,31)
12	H	CH ₃	H	195-197	Метанол/этил-ацетат	68,22 (67,82)	6,07 (6,05)	14,96 (14,83)
13	H	(CH ₃) ₂	H	200-202	H ₂ O	69,43 (69,49)	6,80 (6,85)	13,50 (13,47)
14	H		H	156-158	Метанол/эфир	69,60 (69,88)	6,30 (6,9)	13,35 (13,58)
15	H		H	176-178	Этанол	73,52 (73,51)	5,83 (5,89)	11,75 (11,69)
16	CH ₃	H	H	178-179	Этанол	67,72 (67,82)	5,98 (6,05)	14,66 (14,83)
17	H	H	5-CH ₃	178-179	Этанол	67,72 (67,82)	5,92 (6,05)	14,66 (14,83)
18	H	H	5-OCH ₃	189-190	Этанол	63,90 (64,20)	5,79 (5,72)	13,74 (14,04)
19	H	H	5-Cl	188-189	Этанол	58,78 (59,31)	4,73 (4,65)	13,62 (13,84)
20	H	H	5-Br	195-197	-	51,50 (51,74)	4,07 (4,05)	12,00 (12,07)

Т а б л и ц а 2

При- мер	Молярная концентрация, вызы- вающая 50%-ное ингибирование	
	Тромбоксан- синтетазы	Простаглицлин- синтетазы
1	$1,8 \times 10^{-8}$	$2,4 \times 10^{-5}$
4	$4,8 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-6}$
7	$1,6 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
9	$1,2 \times 10^{-8}$	$>10^{-4}$

Продолжение табл. 2

При- мер	Молярная концентрация, вызы- вающая 50%-ное ингибирование	
	Тромбоксан- синтетазы	Простаглицлин- синтетазы
10	$4,0 \times 10^{-11}$	$>10^{-4}$
13	$2,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-4}$
14	$3,7 \times 10^{-11}$	$4,0 \times 10^{-5}$
20	$1,8 \times 10^{-12}$	$>10^{-4}$
22	$8,0 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
23	$1,6 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
24	$2,4 \times 10^{-9}$	$>10^{-4}$

Т а б л и ц а 3

Виды испыты- ваемых животных	Способ ввода	LD ₅₀ , мг/кг
Мыши		
самцы	Внутривенно	520
самки		575
Крысы		
самцы		850
самки	Внутривенно	1060
Мышь	Орально	Отсутствие смертности
Крыса	Орально	вплоть до дозы 3 г/кг

Редактор Н. Киштулинец

Составитель Г. Жукова
Техред И. Попович

Корректор Л. Патай

Заказ 6766/60

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4