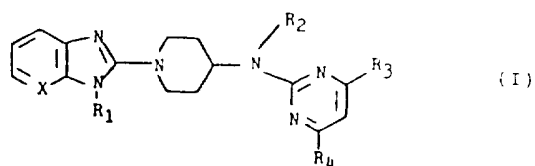
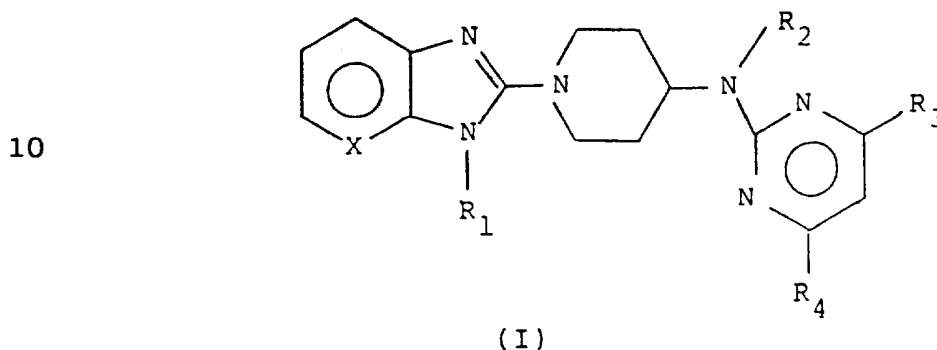


Uppfinningen avser framställningen av bensimidazolderivat med formeln I, vari X är CH eller N, R_1 är antingen en väteatom eller en bensylradikal, vilken kan bära 1-3 substituenten som valts bland halogenatomer, trifluormetyl-, (C_{1-4})alkyl-, (C_{1-4})alkoxi-, cyan-, metyltio-, metylsulfinyl- och metylsulfonylradikaler, eller en heterocyklometylradikal, vari heterocyklen kan vara en pyridinyl-, tienyl- eller furanylradikal med en eller flera substituenten, R_2 är en väteatom eller en (C_{1-4})alkylradikal, R_3 är en väteatom eller en hydroxylradikal, R_4 är en väteatom eller en (C_{1-4})alkylradikal, eventuellt i tautomerformer då R_3 är OH. Föreningarna med formeln I är terapeutiskt användbara.



Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi,



15 jossa X on CH tai N,

R_1 on vetyatomi tai bentsyyli- tai bentsyyliradikaali, jossa voi olla 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeista, trifluorimetyyli-, (C_{1-4}) alkyyli-, (C_{1-4}) alkoksi-, syaani-, metyyllitio-, metyyli- tai metyyli-sulfinyyli- ja metyyli-sulfonyyli- radikaaleista, tai pyridinyyli- tai furanyyli- metyyli- tai bentsyyliradikaali,

R_2 on vetyatomi tai (C_{1-4}) alkyyli- tai bentsyyliradikaali,

R_3 on vetyatomi tai hydroksiradikaali,

R_4 on vetyatomi tai (C_{1-4}) alkyyli- tai bentsyyliradikaali,

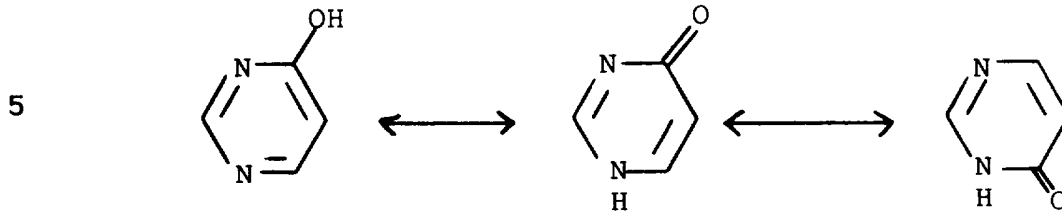
25 mahdollisesti tautomeerimuotoina kun R_3 on OH ja R_4 on H.

Keksinnön mukaisesti valmistetuissa edullisissa yhdisteissä X on CH tai N, R_1 on 4-fluoribentsyyliradikaali ja R_2 , R_3 ja R_4 on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

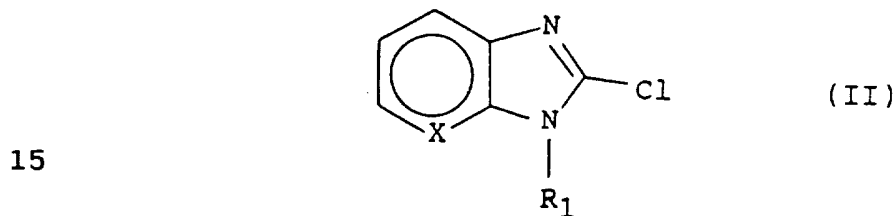
30 Niistä keksinnön mukaisista yhdisteistä, joissa X on CH, edullisempia ovat ne, joissa R_1 on bentsyyliradikaali, joka sisältää yksi tai kaksi substituenttia, ja erityisesti ne, joiden neljännessä hiiliatomissa on vain yksi substituentti, joka on fluori- tai klooriatomi tai metyyli-, metoksi-, metyyllitio-, trifluorimetyyli-, syaani- tai metyyli-sulfinyyli- tai bentsyyliradikaali.

35

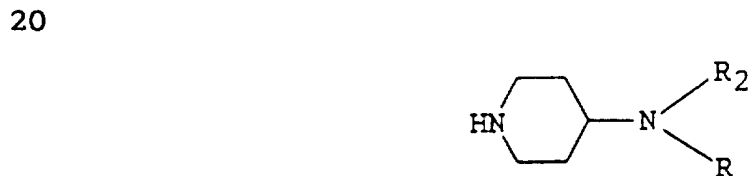
Kun R_3 on OH ja R_4 on H, yhdisteiden tautomeeriset muodot ovat osana keksintöä (ks. seuraava kaavio).



10 Keksinnön mukaisesti yhdisteet (I) valmistetaan siten, että annetaan yhdisteen, jonka kaava on (II)



20 reagoida $(R_2)(R)$ -4-aminopiperidiinin kanssa, jonka kaava on



25 jossa $R_2 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli ja R on joko H tai (C_{1-4}) alkoksikarbonyyli tai ryhmä

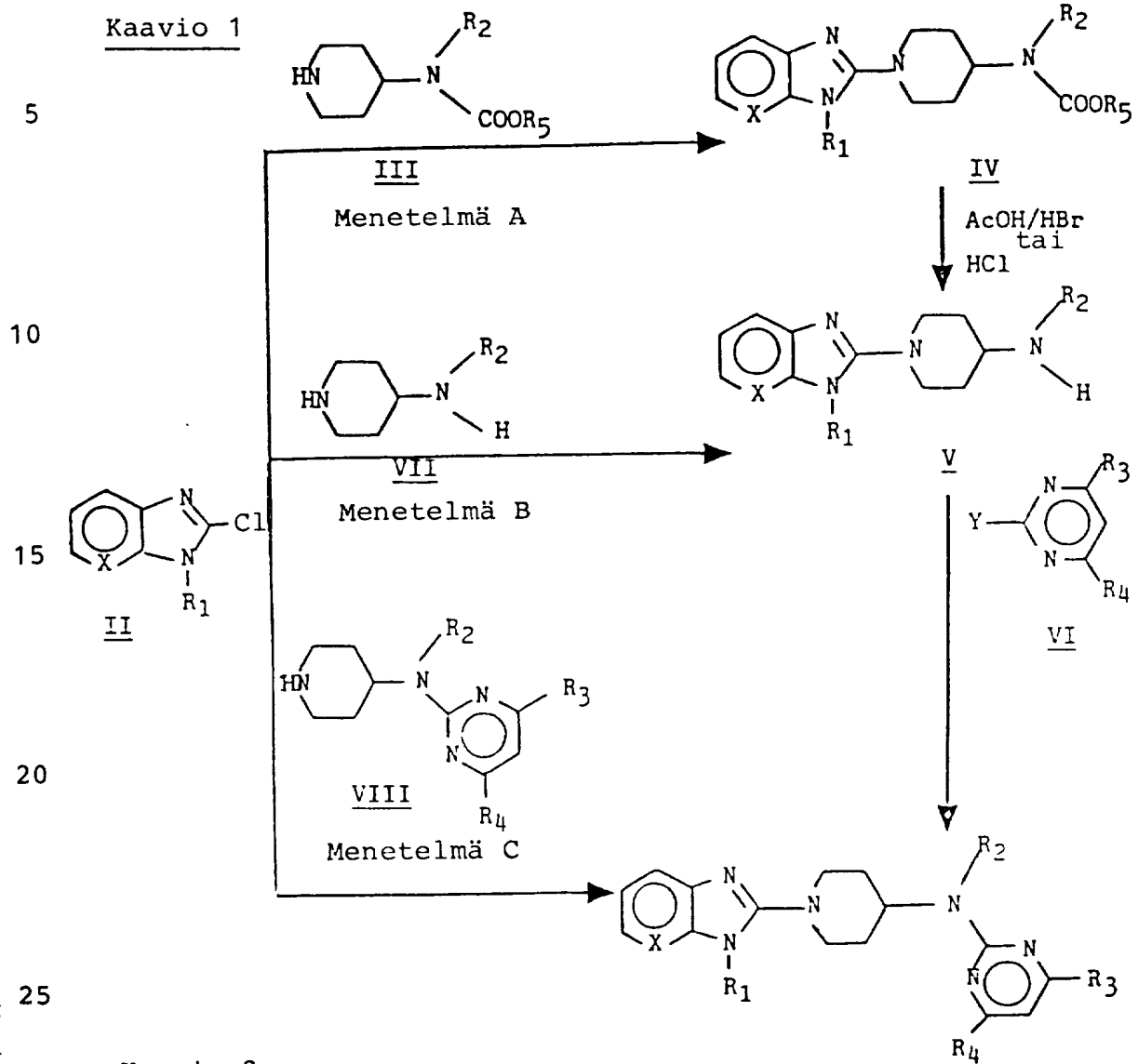


35 jossa $R_3 = H$ tai OH, $R_4 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli, ja kun R on H, liitetään pyrimidinyyliryhmä toisessa vaihees-

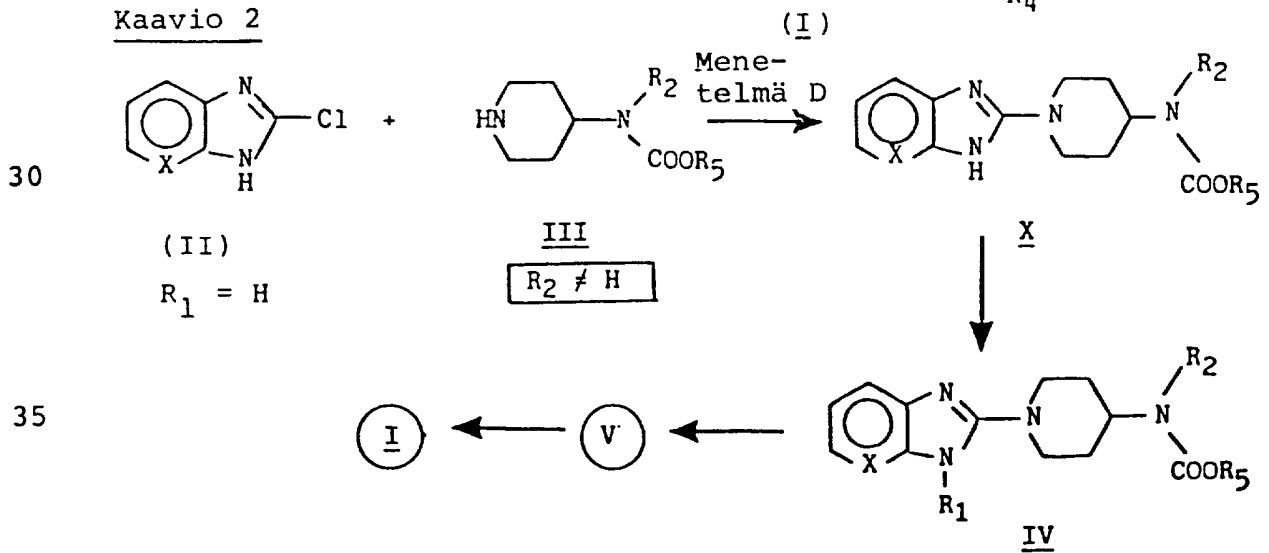
sa, ja kun R on (C₁₋₄)alkoksikarbonyyliryhmä, eliminoidaan tämä ryhmä hydrolysoimalla, jonka jälkeen liitetään pyrimidinyyliryhmä.

- 5 Menetelmät on kuvattu myös seuraavissa reaktiokaa-
vioissa 1 ja 2. Menetelmä C on yleisin ja sovellettavissa
kaikkiin yhdisteisiin, kun taas menetelmä D on sovelletta-
vissa vain yhdisteisiin, joissa R on muu kuin H. Menetel-
mät A ja B ovat sovellettavissa vain kun R₁ on muu kuin H.

Kaavio 1

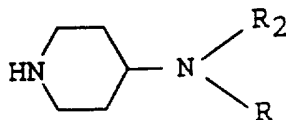


Kaavio 2



Keksinnön mukaisessa menetelmässä annetaan rakennekaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoita (R_2)(R)4-aminopiperidiinin kanssa, jonka kaava on

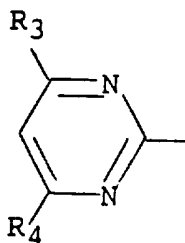
5



10

jossa $R_2 = H$ tai (C_{1-4})alkyyli ja R edustaa joko vetyatomia, tai (C_{1-4})alkoksykarbonyyliryhmää, tai ryhmää

15



20

$R_3 = H$ tai OH, $R_4 = H$ tai (C_{1-4})alkyyli, ja kun R on H, liitetään pyrimidinyyliryhmä toisessa vaiheessa, kun R on (C_{1-4})alkoksykarbonyyliryhmä, eliminoidaan tämä ryhmä hydrolysoimalla, jonka jälkeen liitetään pyrimidinyyliryhmä.

25

Menetelmän A mukaan kondensoidaan yhdiste (II) (R_2)-(alkoksykarbonyyli)aminopiperidiinin (III) kanssa lämmittämällä noin 150°C :ssa, jonka jälkeen näin saatu yhdiste (IV) hydrolysoidaan bromivetyhapon avulla etikkahappoisessa liuoksessa yhdisteeksi (V), jonka annetaan reagoita pyrimidiinin (VI) kanssa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta lämpötilassa $50-200^\circ\text{C}$.

30

Menetelmän B mukaan annetaan yhdisteen (II) reagoita (R_2)aminopiperidiinin kanssa kaliumkarbonaatin läsnäollessa alkoholiliuotuksessa, jonka jälkeen kondensoidaan yhdiste (V) pyrimidiinin (VI) kanssa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta lämpötilan ollessa $50-200^\circ\text{C}$.

35

Menetelmän C mukaan annetaan yhdisteen (II) reagoita yhdisteen (VIII) kanssa (saatu alkyloimalla 1-bentsyy-

li- tai 1-etoksikarbonyyli-4-aminopiperidiini 2-halogeeni- tai 2-alkyyliotiopyrimidiinin (VI) kanssa, jonka jälkeen seuraa katalyyttinen debentsylaatio tai hydrolyysi asemassa 1 olevan suojaryhmän eliminoimiseksi), alkoholiliuotissa 5 palautusjäähdytyslämpötilassa.

Menetelmän D mukaan lähdetään yhdisteestä (II), jossa R_1 on H ja joka kondensoidaan (R_2)(alkoksikarbonyyli)aminopiperidiinin (III) kanssa lämmittämällä 150°C:ssa, alkyloidaan saatu yhdiste (X) alkyylihalogenidilla, jolloin 10 saadaan yhdiste (IV), joka hydrolysoidaan, jonka jälkeen kondensoidaan yhdiste (V) pyrimidiinin (VI) kanssa kuten menetelmässä A on esitetty.

Rakennekaavojen (II, jossa $X = CH$), (VI) ja (VII) yhdisteet on kuvattu kirjallisuudessa: rakennekaavojen 15 (II, jossa $X = N$), (III), (IV) ja (VIII, jossa $R_3 = OH$) yhdisteet ovat uusia. Seuraavassa esitettävät esimerkit havainnollistavat keksintöä. Analyysit ja IR- ja NMR-spektrit vahvistavat yhdisteiden rakenteet.

Esimerkki 1

20 2-[[[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]metyyliamino]4-pyrimidinoli

(Menetelmät A ja B, $X=CH$, $R_1=4F-C_6H_4-CH_2$, $R_2=CH_3$, $R_3=OH$, $R_4=H$).

25 1.1. 1-[[[1-(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-N-metyyli-4-piperidiiniamiini (menetelmä A).

1.1. Liuotetaan 19 g (0,09 mol) etyyli-(4-piperidinyyli)karbamaatin hydrokloridia 120 ml:aan metanolia ja 30 neutraloidaan 17,2 ml:lla 5,3 N natriummetylaattia. Suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös sekoitetaan 21,6 g:aan (0,083 mol) 2-kloori-1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-1H-bentsimidatsolia ja lämmitetään 5 tuntia 140°C:ssa. Reaktioseos liuotetaan metyleenikloridiin ja 35 tehdään emäksiseksi 2N natriumhydroksidilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdu-

tetaan. Saatu öljy puhdistetaan kromatografisesti piidioksidilla (eluentti: metyleenikloridi-metanoli 97,5/2,5). Saadaan etyyli-[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]karbamaatti. Sulamispiste (sp.) = 136°C.

5
10
15
20
1.1.2. Jäähäuteessa jäähdytettyyn suspensioon, jossa on 3,3 g (0,068 mol) 50-% natriumhydridiä 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään noin puolen tunnin aikana tipoitain 21,6 g (0,054 mol) edellä saatua yhdistettä 40 ml:ssa dimetyyliformamidia. Annetaan seoksen lämmitä valitsevaan lämpötilaan ja sekoitetaan 2 tuntia. Jäähdytetään uudestaan jäävesihauteen avulla, ja lisätään 4,7 ml (0,075 mol) metyylijodidia (d=2,28) 30 ml:ssa DMF-liuosta. Annetaan lämpötilan kohota 20°C:seen ja sekoitetaan 1 tunti. Kaadetaan reaktioseos seokseen, jossa on vettä, heksaania ja isopropyylieetteriä, ja sekoitetaan kunnes kiteytyminen alkaa. Saostuma suodatetaan ja kuivataan. Saadaan etyyli-[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]-N-metyylikarbamaatti. Sp. = 125°C.

25
30
1.1.3. Pidetään 7 g (0,017 mol) edellä saatua yhdistettä palautusjäähdytyslämpötilassa 1,5 tunnin ajan liuoksessa, jossa on 140 ml etikkahappoa ja 140 ml 48-% bromivetyhappoa. Haihdutetaan kuiviin, liuotetaan veteen, tehdään emäksiseksi 2 N natriumhydroksidilla. Lisätään eetteriä ja sekoitetaan kunnes tuote kiteytyy. Näin saadaan 1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-N-metyyli-4-piperidiiniamiinin monohydraatti. Sp. = 50°C.

35
1.2. 1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-N-metyyli-4-piperidiiniamiini (menetelmä B).

Pidetään palautusjäähdytyslämpötilassa 192 tuntia 8,7 g (0,05 mol) 4-metyyliaminopiperidiiniä (asetattimuodossa), 13 g (0,05 mol) 1-(4-fluoribentsyyli)-2-klooribentsimidatsolia ja 13,8 g (0,1 mol) kaliumkarbonaattia

250 ml:ssa isoamyylialkoholia. Seos jäädytetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan vesieetteriseokseen ja sekoitetaan kunnes kiteytyminen alkaa. Hydraattimuodossa saatu yhdiste (V) suodatetaan. Saostuma liuotetaan to-

5

luueniin, sekoitetaan kunnes liuennut, liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännösöljy liuotetaan petrolieetteriin. Kiinteä tuote suodatetaan ja kuivataan. Näin saatu yhdiste sulaa 77-80°C:ssa.

10

1.3. 2-[[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]metyyliamino]-4-pyrimidinoli.

15

Lämmitetään 170°C:ssa 10 tunnin ajan 2,5 g (0,007 mol) kohdassa 1.1. saatua yhdistettä ja 1 g (0,007 mol) metyyliitiourasiilia. Jäädytyksen jälkeen reaktioaines puhdistetaan kromatografisesti piidioksidikolonissa (eluentti = dikloorimetaani/metanoli 97/3). Saatu yhdiste uudelleenkiteytetään etanolissa. Sp. = 217°C.

Esimerkki 2

20

[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-2-N-pyrimidinyyli]-4-piperidiiniamiini (Menetelmä A, $R_1 = 4F-C_6H_4-CH_2$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, X = CH).

25

2.1. 1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidiiniamiini.

30

Pidetään palautusjäädytyslämpötilassa 2 tunnin ajan 14,5 g etyyli-[1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]karbamaattia liuoksessa, jossa on 250 ml etikkahappoa ja 250 ml 48 % bromivetyhappoa. Haihdutetaan kuiviin, liuotetaan veteen, tehdään emäksiseksi 2 N natriumhydroksidilla, suodatetaan saostuma, pestään vedellä ja kuivataan. Saatu yhdiste on monohydraattimuodossa.

35

2.2. [1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-2-N-pyrimidinyyli]-4-piperidiiniamiini.

Pidetään palautusjäädytyslämpötilassa 2 päivää ja 2 yötä seosta, jossa 1,71 g (0,005 mol) 1-[1-[(4-fluori-

fenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidiini-
 amiinia, 0,57 g (0,005 mol) 2-klooripyrimidiiniä, 0,43 g
 (0,052 mol) natriumbikarbonaattia ja 19 ml etanolia. Haih-
 dutetaan kuiviin, lisätään vettä ja 2 N natriumhydroksi-
 dia. Liuotetaan metyleenikloridiin, dekantoidaan ja pes-
 tään vedellä. Tuote puhdistetaan kromatografisesti piidi-
 oksidikolonissa (eluentti = dikloorimetaani/metanoli
 47/3). Saatu tuote kiteytetään eetteristä. Sp. = 190°C.

Esimerkki 3

10 [1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-3H-imidatso-
 [4,5-b]-2-pyridinyyli]-4-piperidinyyli]-2-metyyli-
 amino-4-pyrimidinoli

(Menetelmä C, X = N, R₁ = 4F-C₆H₄-CH₂, R₂ = CH₃, R₃ =
 OH, R₄ = H).

15 3.1. 2-[(4-piperidinyyli)(metyyli)amino]-4-1H-py-
 rimidinoni (yhdiste VIII).

3.1.1. 2-[(1-etoksikarbonyyli-4-piperidinyyli)(me-
 tyyli)amino]-4-1H-pyrimidinoni.

20 Palloon, joka on asetettu typpivirtaukseen ja josta
 vapautuvat kaasut johdetaan pesulaitteistoon, jossa on
 Javelin vettä, laitetaan 36 g (0,193 mol) etyyli-4-metyy-
 liamino-1-piperidiini)karboksylaattia, 27,44 g (0,193 mol)
 S-metyyllitiourasiilia ja 730 ml ksyleeniä, lämmitetään
 liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa noin 50 tuntia.
 25 Tämän jälkeen haihdutetaan liuotin pois, ja saatu kiinteä
 tuote liuotetaan palautusjäähdytyksellä butyyliasetaat-
 tiin. Tämä liuos suodatetaan lämpimänä, jonka jälkeen
 jäähdytettäessä kiteytyvä tuote suodatetaan ja kuivataan.
 Yhdiste sulaa 177-179°C:ssa.

30 3.1.2. 2-[(4-piperidinyyli)(metyyli)amino]-4-1H-
 pyrimidinoni.

35 Lämmitetään palautusjäähdytyslämpötilassa 1 1/4
 tuntia liuosta, jossa on 19,73 g (0,07 mol) edellistä yh-
 distettä 150 ml:ssa 48-% bromivetyhappoa ja 150 ml:ssa
 etikkahappoa. Hapot haihdutetaan kuiviin rotavaporilla.
 Jäännös liuotetaan pieneen määrään vettä ja haihdutetaan

uudestaan kuiviin, tämä toistetaan 3 kertaa. Lopuksi jäännös liuotetaan samalla jäädyttäen konsentroituu natriumhydroksidiin, sekoitetaan saatua suspensiota ultraäänihauteessa, jäädytetään jäissä ja suodatetaan. Kiinteä aines puristetaan, pestään erittäin pienellä määrällä jäävettä ja huuhdellaan runsaasti eetterillä. Saadaan valkoinen saostuma. Sp. = 220-223°C.

3.2. [1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]-2-pyridinyyli]-4-piperidinyyli]-2-metyyliamino-4-pyrimidinoli.

Lämmitetään palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tunnin ajan 1,3 g (5×10^{-3} mol) 2-kloori-1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-3H-imidatso[4,5-b]pyridiiniä, 1,1 g (5×10^{-3} mol) 2-[(4-piperidinyyli)(metyyli)amino]-4-1H-pyrimidinonia 50 ml:ssa 3-metyyli-1-butanolia. Annetaan seoksen seistä yhden yön ja lisätään 0,7 g (5×10^{-3} mol) kaliumkarbonaattia. Pidetään uudestaan palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tuntia. Seos jäädytetään ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös liuotetaan veteen, ekstrahoidaan etyyliasetaatilla, pestään orgaaninen faasi vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Tuote puhdistetaan kromatografisesti piidioksidikolonissa (eluentti = dikloorimetaani/metanoli 95/5) ja kerätty tuote sulaa 185-187°C:ssa.

Esimerkki 4

2-[[1-[1-(4-syaanifenyyli)metyyli]-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]metyyliamino]-4-pyrimidinoli

4.1. Tert.-butyyli-[1-[2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]-N-metyylikarbamaatti.

Lämmitetään palautusjäähdytyslämpötilassa 4 1/2 tuntia 32,7 g (0,15 mol) tert.-butyyli-(4-piperidinyyli)-N-metyylikarbamaattia, 20,8 g (0,136 mol) 2-kloori-1H-bentsimidatsolia 275 ml:ssa 3-metyyli-1-butanolia. Haihdutetaan liuotin kuiviin, ja jäännös liuotetaan 20 ml:aan lämmintä metanolia. Lisätään 28,5 ml 5,3 N natriummety-

laattia ja 200 ml vettä. Muodostunut saostuma suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan kiinteä aine, joka sulaa 242°C:ssa.

5 4.2. T-butyyl-[1-(4-syanofenyylimetyyli)-1-[2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]-N-metyylikarbamaatti.

Suspensioon, jossa on 1,14 g (0,0237 mol) 50-% NaH 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään vähitellen 6,04 g (0,02 mol) edellistä tuotetta ja sekoitetaan 1 tunti lisäämisen päättymisen jälkeen. Jäähdytetään seos 0°C:seen ja lisätään 4,5 g (0,023 mol) 4-bromimetyyllibentsonitriiliä 15 ml:ssa dimetyyliformamidiliuosta. Seosta sekoitetaan 2 tuntia 0°C:ssa, jonka jälkeen se kaadetaan veteen. Ekstrahoidaan eetterillä, pestään orgaaninen faasi vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Tuote puhdistetaan kromatografisesti piidioksidikolonilla (eluentti = dikloorimetaani/metanoli 98/2). Saatu tuote sulaa 146°C:ssa.

20 4.3.1-[1-(4-syanofenyylimetyyli)-2-1H-bentsimidatsolyyli]-N-metyyli-4-piperidiiniamiini.

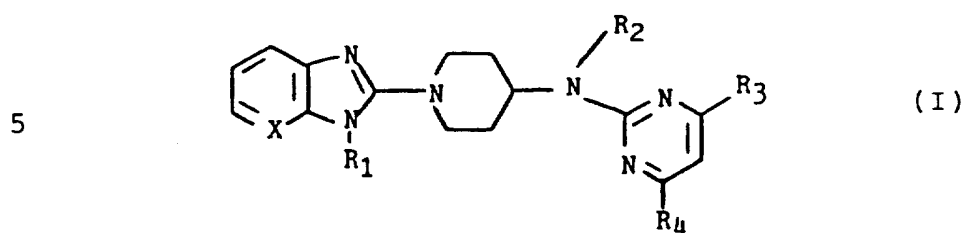
Lämmitetään 50°C:ssa 1 tunnin ajan 4,8 g (0,0107 mol) edellistä tuotetta 20 ml:ssa 3 N kloorivetyhappoa. Kun hydrolyysi on tapahtunut täydellisesti, jäähdytetään liuos, tehdään emäksiseksi 5 N natriumhydroksidilla ja ekstrahoidaan dikloorimetaanilla. Saatu tuote sulaa 25 133°C:ssa.

30 4.4. 2-[[1-[1-(4-syanofenyylimetyyli)-2-1H-bentsimidatsolyyli]-4-piperidinyyli]metyyliamino]-4-pyrimidino-li.

Pidetään palautusjäähdytyslämpötilassa 168 tuntia 35 3,5 g (0,01 mol) edellistä tuotetta ja 1,4 g (0,01 mol) S-metyyllitiourasiilia 35 ml:ssa tolueenia. Jäähdytetään seos, haihdutetaan kuiviin ja puhdistetaan jäännös kromatografisesti piidioksidikolonilla (eluentti = dikloorimetaani/metanoli 98/2 sitten 96/4). Saatu tuote sulaa 198°C:ssa.

Esimerkkeinä valmistetut keksinnön yhdisteet on esitetty seuraavassa taulukossa I. Rakennekaavan (IV) mukaiset uudet välituotteet on esitetty taulukossa II.

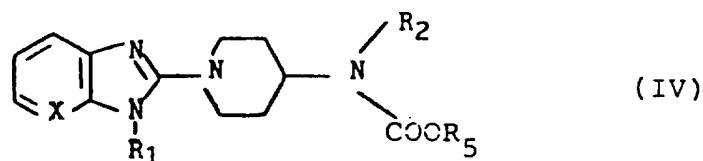
Taulukko I



10

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp °C	
1	CH	H	CH ₃	OH	H	280	
2	CH	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	OH	H	254	
3	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	H	190	
15	4	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	OH	H	244
5	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	217	
6	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	CH ₃	241	
7	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	C ₃ H ₇	247	
8	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₂ H ₅	OH	H	210	
20	9	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₃ H ₇	OH	H	201
10	CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	206	
11	CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	215	
12	CH	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	140	
13	CH	4-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	198	
25	14	CH	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	146
15	CH	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	215	
16	CH	4-CH ₃ SO-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	184	
17	CH	4-F-3CF ₃ -C ₆ H ₃ -CH ₂	CH ₃	OH	H	195	
18	CH	2,4diF-C ₆ H ₃ -CH ₂	CH ₃	OH	H	213	
30	19	CH		CH ₃	OH	H	254
20	CH		CH ₃	OH	H	160	
35	21	N	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	185

Taulukko II



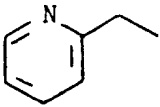
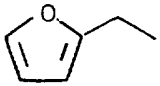
5

10

15

20

25

X	R ₁	R ₂	COOR ₅	Sp ^o C
CH	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	218
CH	H	CH ₃	COOtBu	237
CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	125
CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	129
CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	107
CH	4-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	146
CH	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	120
CH	4-F-3CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	125
CH	2,4diF-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	158
CH		CH ₃	COOC ₂ H ₅	103
CH		CH ₃	COOtBu	133

Yhdisteillä on tehty useita farmakologisia kokeita, jotka osoittavat pääasiassa niiden antagonistisen aktiiviteetin histamiinin suhteen ja muutamien serotoniinien suhteen.

30

1. In vitro-aktiviteetti: marsun eristetty sykkyräsuoli

35

Koe on toteutettu Magnuksen kehittämän ja Savinin modifioiman menetelmän mukaan (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 113, 157) kolmivärisillä noin 300 g painavilla urospuolisilla marsuilla, joita ei ole syötetty 18 tun-

tiin. Erotetaan osa sykkyräsuolesta, laitetaan 39°C:seen tyrodihauteeseen, jonka läpi karbogeenvirtaus (O₂ 95 %, CO₂ 5 %), ja sidotaan isotooniseen pitimeen, jonka maksimaalinen jännitys on 2,5 g. Supistukset rekisteröidään Ugo Basile mikrodynamometrin avulla. Supistukset saadaan aikaan erilaisilla spasmogeenisilla aineilla, joiden submaksimaalisen vasteen aiheuttava pitoisuus määritetään (histamiini: 1-8 x 10⁻⁸ g/ml). Keksinnön yhdisteiden, jotka on liuotettu tislattuun veteen tai 0,1 N metaanisulfonihappoliuokseen, annetaan olla kontaktissa sykkyräsuolen kanssa 1 minuutin ajan ennen spasmogeenisen aineen lisäystä. Keksinnön yhdisteiden CA₅₀ (pitoisuus, joka vähentää 50 % histamiinin aiheuttamia supistuksia) on 10⁻⁷ - 10⁻⁸ molaarinen.

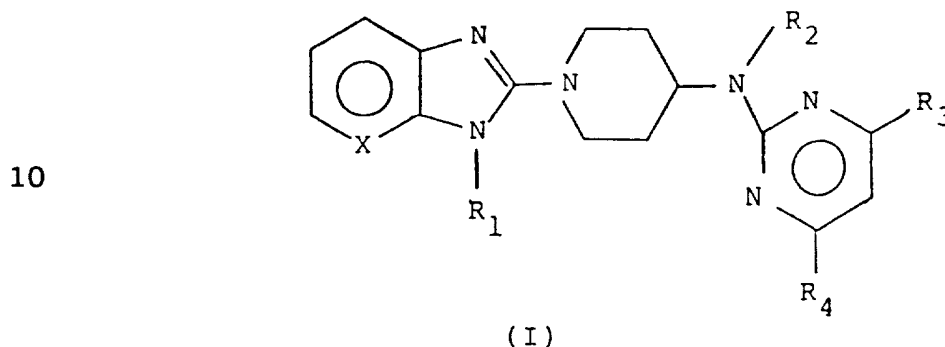
2. In vivo-aktiviteetti: histamiinin aiheuttama tulehdus

Histamiinin (2 mg) intraplantaarinen injisointi rotan takakäpälään aiheuttaa turvotuksen, joka mitattiin Ugo Basile elohopeaplethysmometrillä 1 tunti injisoinnin jälkeen. Keksinnön mukaiset yhdisteet, joista on tehty suspensio "Tween'in" 1-prosenttiseen liuokseen tislatussa vedessä, annostellaan oraalisesti; (0,5 ml/100 g) 1 tunti ennen inflammatorisen aineen injisointia. Keksinnön yhdisteiden DA₄₀ (annos, joka vähentää 40 % turvotuksen tilavuutta) vaihtelee 0,2-10 mg/kg. Keksinnön yhdisteitä voidaan siis käyttää allergian hoitoon, kuten hengitysteiden allergiat, ihon allergiat, silmäallergiat ja erilaiset allergiset ilmenemismuodot. Eräät keksinnön yhdisteet ovat erittäin selektiivisiä histamiinireseptoreille (H1) ja terapeuttisina annoksina niillä ei ole antikolinergista ja antiserotoninergista aktiviteettia. Niiden vaikutus kestää kauan, ja niiden oraalinen käyttökelpoisuus on erittäin suuri. Yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisina koostumuksina, jotka sisältävät aktiivisina aineksina keksinnön mukaisia yhdisteitä ja/tai niiden suoloja yhdistettynä annosteluun soveltuviin täyteaineisiin, erityisesti oraa-

lista tai parenteraalista annostelua varten. Annostelutapa voi olla oraalinen tai parenteraalinen. Päivittäinen annos voi olla 1-100 mg.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
 käyttökelpoisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistami-
 5 seksi,



15 jossa X on CH tai N,

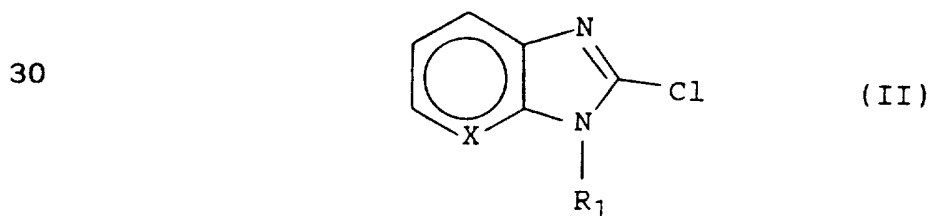
R₁ on vetyatomi tai bentsyyli- tai bentsyyliradikaali, jossa voi olla 1-
 3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeista,
 trifluorimetyyli-, (C₁₋₄)alkyyli-, (C₁₋₄)alkoksi-, syaa-
 20 ni-, metyyllitio-, metyyllisulfinyyli- ja metyyllisulfonyyli-
 radikaaleista, tai pyridinyylimetyyli- tai furanyylimetyyli-
 liradikaali,

R₂ on vetyatomi tai (C₁₋₄)alkyyli- tai bentsyyliradikaali,

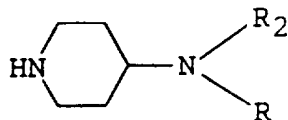
R₃ on vetyatomi tai hydroksiradikaali,

R₄ on vetyatomi tai (C₁₋₄)alkyyli- tai bentsyyliradikaali,

25 mahdollisesti tautomeerimuotoina kun R₃ on OH ja R₄ on H,
 t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteen, jonka
 kaava on (II)



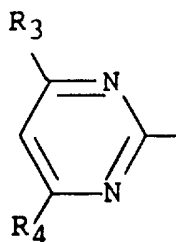
35 reagoida (R₂)(R)-4-aminopiperidiinin kanssa, jonka kaava on



5

jossa $R_2 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli ja R on joko H tai (C_{1-4}) alkoksykarbonyyli tai ryhmä

10



15 jossa $R_3 = H$ tai OH , $R_4 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli, ja kun R on H , liitetään pyrimidinyyliryhmä toisessa vaiheessa, ja kun R on (C_{1-4}) alkoksykarbonyyliryhmä, eliminoidaan tämä ryhmä hydrolysoimalla, jonka jälkeen liitetään pyrimidinyyliryhmä.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on CH tai N , R on 4-fluorifenyyylimetyyliradikaali, ja R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on CH .

30 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on bentsyyliiradikaali, joka sisältää yksi tai kaksi substituenttia, jotka on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

35 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on bentsyyliiradikaali, jonka asemassa 4 on fluori- tai klooriatomi tai metyyli-, metoksi-, metyy-

litio-, trifluorimetyyli-, syaani- tai metyyli-sulfinyyli-radikaali.

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R₁ on bentsyyli-radikaali, jonka asemassa 4 on fluoriatomi tai metoksi- tai metyyli-radikaali.

10 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [1-[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-3H-imidatso-[4,5-b]-2-pyridinyyli]-4-piperidinyyli]-2-metyyliamino-4-pyrimidinoli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-[[1-[(4-fluorifenyyli)metyyli]-1H-bentsimidatsol-2-yyli]-4-piperidinyyli]-metyyliamino]-4-pyrimidinoli.

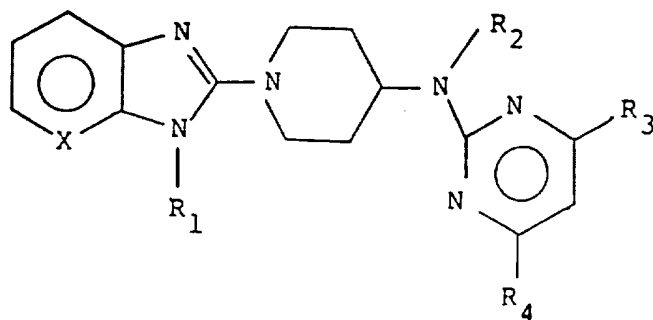
15 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-[[1-[1-[(4-metoksyfenyyli)metyyli]-1H-bentsimidatsol-2-yyli]-4-piperidinyyli]-metyyliamino]-4-pyrimidinoli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara bensimidazolderivat med formeln (I),

5

10



(I)

där X är CH eller N,

15 R_1 är en väteatom eller en bensylradikal, som kan innehålla 1-3 substituenten valda bland halogenatomer, trifluormetyl-, (C_{1-4}) -alkyl-, (C_{1-4}) alkoxi-, cyan-, metyltio-, metylsulfinyl- och metylsulfonylradikaler, eller en pyridinylmetyl- eller furanymetylradikal,

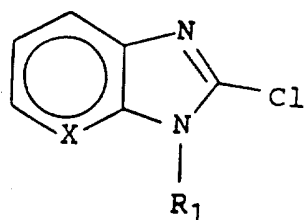
20 R_2 är en väteatom eller en (C_{1-4}) alkylradikal,

R_3 är en väteatom eller en hydroxiradikal,

R_4 är en väteatom eller en (C_{1-4}) alkylradikal,

eventuellt i form av tautomerer då R_3 är OH och R_4 är H,

25 k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II)

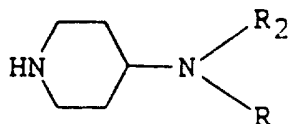


(II)

30

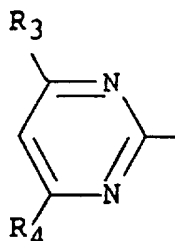
omsätts med $(R_2)(R)$ -4-aminopiperidin, som har formeln

35



där $R_2 = H$ eller (C_{1-4}) alkyl och R är antingen H eller (C_{1-4}) alkoxikarbonyl eller en grupp

5



10 där R_3 är H eller OH , R_4 är H eller (C_{1-4}) alkyl, och
 då R är H , kopplas pyrimidinylgruppen i ett annat steg,
 och då R är en (C_{1-4}) alkoxikarbonylgrupp, elimineras denna
 grupp medelst hydrolysering, varefter kopplas pyrimidinyl-
 gruppen.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
 formeln (I), där X är CH eller N , R är en 4-fluorfenylme-
 tylradikal, och R_2 , R_3 och R_4 betecknar samma som i patent-
 kravet 1.

20 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
 formeln (I), där X är CH .

25 4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
 formeln (I), där R_1 är en bensylradikal, som innehåller en
 eller två substituenten, vilka definierats i patentkravet
 1.

30 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
 formeln (I), där R_1 är en bensylradikal, som i ställning 4
 innehåller en fluor- eller kloratom eller en metyl-, me-
 toxi-, metyltio-, trifluormetyl-, cyan- eller metylsulfi-
 nylradikal.

35 6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
 formeln (I), där R_1 är en bensylradikal, som i ställning 4

innehåller en fluoratom eller en metoxi- eller metyltioradikal.

5 7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [1-[1-[(4-fluor-
fenyl)metyl]-3H-imidazo-[4,5-b]-2-pyridinyl]-4-piperidi-
nyl]-2-metylamino-4-pyrimidinol.

10 8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-[[1-[(4-fluor-
fenyl)metyl]-1H-bensimidazol-2-yl]-4-piperidinyl]metylamino-
4-pyrimidinol.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-[[1-[1-[(4-
metoxifenyl)metyl]-1H-bensimidazol-2-yl]-4-piperidinyl]me-
tylamino]-4-pyrimidinol.