



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 145472

(51) Int. Cl.³ C 07 D 401/14, 471/10, 401/06,
413/14, 417/14

(21) Patentsøknad nr. 762397

(22) Inngitt 08.07.76

(23) Løpedag 08.07.76

(41) Alment tilgjengelig fra 24.01.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.12.81

(30) Prioritet begjært 21.07.75, 17.05.76, USA, nr. 597793, 687139

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive 1-(benzazolylalkyl)piperidin-derivater.

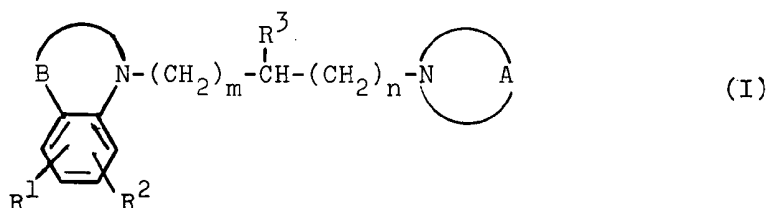
(71)(73) Søker/Patenthaver JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,
Turnhoutsebaan 30,
Beerse,
Belgia.

(72) Oppfinner JAN VANDENBERK, Beerse,
LUDO E.J. KENNIS,
MARCEL J.M.C. VAN DER AA, de 3 siste adr:
ALBERT H.M.TH. VAN HEERTUM, Vosselaar,
Belgia.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl. skrift nr. 117368
USA (US) patent nr. 3318900

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive



Man kjenner på området en rekke benzazolyalkyl- og indolyalkyl-substituerte piperidin-derivater, og en rekke aminoalkyl-substituerte benzazoler, hvorav enkelte har farmakologiske virkninger, særlig antidepressive, antikonvulsive, anti-histamin- eller antispasmodiske virkninger.

Blant andre forskjeller, skiller de foreliggende forbindelser seg fra slike kjente stoffer ved arten av respektivt benzazol- og/eller den substituerte piperidin-rest i molekylstrukturen.

En rekke av de tidligere kjente stoffer kan finnes i følgende publikasjoner:

Int. Pharmacopsychiat 1968 (1), side 214.

C.A., 64, 2093 b (1966).

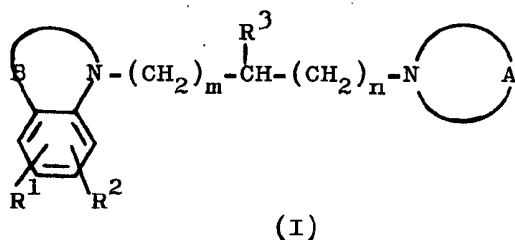
C.A., 72, 111466 (1970).

C.A., 81, 120632 b (1974).

I fransk patent nr. 2.042,321 (Derw. Fr. Week S 16, Pharm. p. 12), og

belgisk patent nr. 753,472.

De nye 1-(benzazolyalkyl)piperidin-derivater som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse kan gjengis ved følgende strukturformel



145472

2

og deres farmasøytiske syreaddisjonssalter,
hvor:

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl,

B betegner de to-verdige grupper

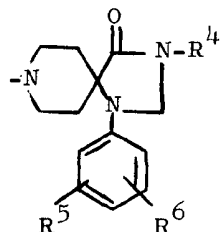
$\overset{\text{L}}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$, $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\overset{||}{\text{C}}}-$, $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$, $-\text{N}=\text{N}-$ og $-\text{N}=\text{CH}-$, hvor L betegner hydrogen, lavere alkyl, lavere alkanoyl eller lavere alkenyl, og hvor nevnte to-verdige radikaler er forbundet med benzen-kjernen gjennom deres heteroatom,

R^3 betegner hydrogen eller metyl,

m og n begge betegner et tall fra 1 til 2 og

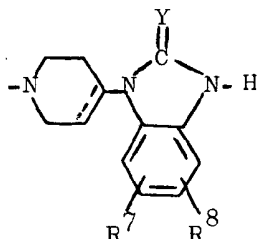
radikalet $-\text{N} \bigcirc \text{A}$ er

a) en gruppe med formel



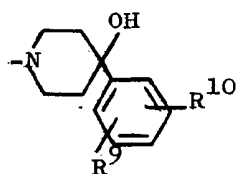
hvor R^4 betegner hydrogen eller lavere alkyl, og R^5 og R^6 uavhengig av hverandre betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl,

b) en gruppe med formel



hvor R^7 og R^8 uavhengig av hverandre betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl, Y betegner O eller S, og den strekede linje angir at dobbeltbindingen mellom 3- og 4-C-atomet i piperidinkjernen er valgfri, forutsatt at når Y er lik S foreligger en enkelt-binding mellom nevnte 3- og 4-C-atom i piperidinkjernen og at nevnte M da er hydrogen.

c) en gruppe med formel

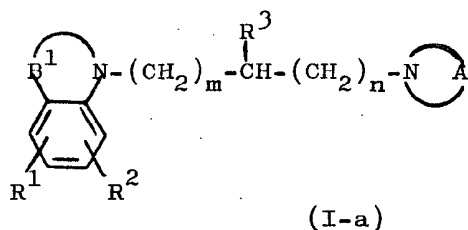


hvor R^9 betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl og R^{10} betegner hydrogen eller halogen.

I foreliggende forbindelse mener man med betegnelsen "lavere alkyl" en rettkjedet eller forgrenet karbonkjede med 1 til 5 C-atomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, pentyl og lignende, "lavere alkenyl" kan være en rettkjedet eller forgrenet alkenylgruppe med fra 2 til 5 C-atomer som f.eks. 1-metyl-etenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl og lignende, og betegnelsen "halogen" betegner halogenatomer med atomvekt under 127, d.v.s. fluor, klor, brom eller jod.

Forbindelsene fremstilles ifølge oppfinnelsen på følgende måter:

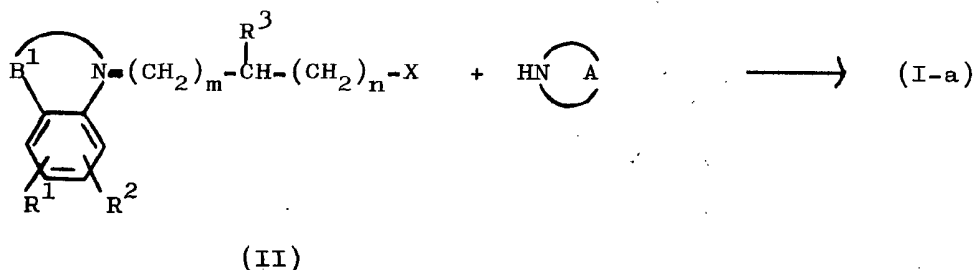
a) Forbindelser med formel (I) som kan gis formelen



145472

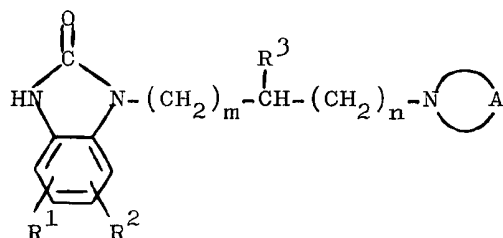
4

hvor R^1 , R^2 , R^3 , m , n og $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{A}}$ har betydning som tidligere angitt og B^1 har samme betydning som B bortsett fra betydningen $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{--}$, fremstilles med fordel ved å omsette en egnet reaktiv ester med formel (II), hvor X betegner en egnet reaktiv esterfunksjon avledet fra den tilsvarende alkohol, f.eks. halogen, metansulfonyl, 4-metylbenzensulfonyl og lignende, med et egnet piperidinderivat med formel (III) hvor $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{A}}$ gruppen har betydning som ovenfor.



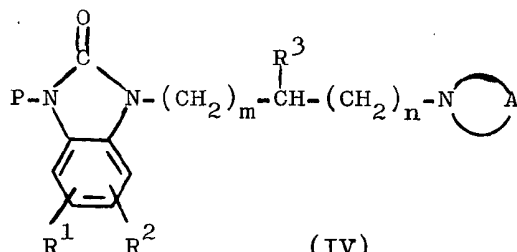
Den ovenstående kondensasjonsreaksjon skjer med fordel i et egnet organisk oppløsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol av typen metanol, etanol, propanol, butanol og lignende, et aromatisk hydrokarbon som benzen, metylbenzen, dimetylbenzen og lignende, et keton som 4-metyl-2-pentanon, en eter som 1,4-dioksan, 1,1'-oksybisetan og lignende, N,N-dimetylformamid, nitrobenzen og lignende. Tilsetning av en egnet base som f.eks. et alkalimetall- eller jordalkalimetall-karbonat eller -hydrogenkarbonat kan brukes for å ta opp syren som avgis under reaksjonen. En liten mengde egnet metalljodid, f.eks. natrium- eller kalium-jodid kan tilsettes som reaksjonsstarter, særlig når den reaktive ester med formel (II) er et klorid. Det kreves noe forhøyet temperatur for å øke reaksjonshastigheten, og fortrinnsvis skjer reaksjonen ved tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsblandingen. Ved denne og andre prosesser opparbeides reaksjonsproduktene fra blandingen og renses om nødvendig ved hjelp av kjente fremgangsmåter.

b) Forbindelser innenfor rammen av formel (I), med formel



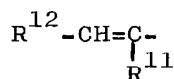
(I-b)

hvor R^1 , R^2 , m , n , R^3 og $-N \text{---} A$ har betydning som tidligere angitt kan også fremstilles ut fra tilsvarende forbindelser med formel (IV)



(IV)

hvor P er en egnet beskyttelsesgruppe, ved å fjerne nevnte beskyttelsesgruppe på kjent måte. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper er bl.a. lavere alkyloksykarbonyl, 4-metylbenzen-sulfonyl, metansulfonyl og fortrinnsvis en substituert etenylgruppe med formel

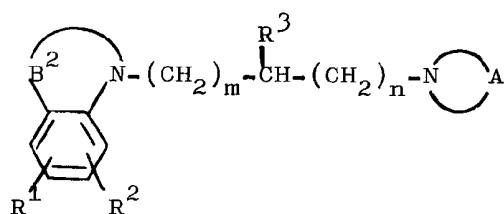


hvor R^{11} og R^{12} kan være forskjellige grupper men hvor R^{11} fortrinnsvis er lavere alkyl og R^{12} fortrinnsvis hydrogen, lavere alkyl eller fenyl.

Når beskyttelsesgruppen er lavere alkyloksykarbonyl, 4-metylbenzensulfonyl eller metansulfonyl kan den lett fjernes ved alkalisk hydrolyse, og når beskyttelsesgruppen er en substituert etenylgruppe fjernes den med fordel ved å syrehydrolysere det egnede mellomprodukt (IV). Til syrehydrolysen for å fjerne den substituerte etenylgruppen fra forbindelsen (IV) kan man benytte mange forskjellige protoniske syrer, bl.a. mineralsyrer som saltsyre, hydrogenbromsyre, svovelsyre, salpetersyre eller fosforsyre, og organiske syrer som f.eks. eddiksyre, propansyre og lignende. Videre kan omsetningen skje i et reaksjons-inert

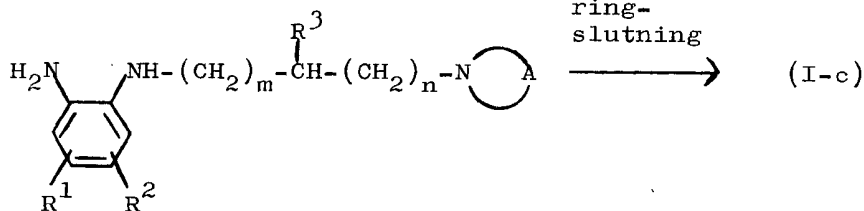
organisk oppløsningsmiddel som vanligvis benyttes til hydrolytiske reaksjoner, f.eks. metanol, etanol, 2-propanon og lignende.

c) Forbindelser innenfor rammen av formel (I), og som har formel



(I-c)

hvor R^1 , R^2 , m , n , R^3 og $-N \text{---} \text{A}$ har betydning som tidligere definert og B^2 betegner $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-$, $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ eller $-\text{N}=\text{CH}-$, kan fremstilles ved å ringslutte et egnet benzendiamin med formel (V), ved hjelp av et egnet ringslutningsmiddel som retter seg etter arten av B^2 i det ønskede produkt.



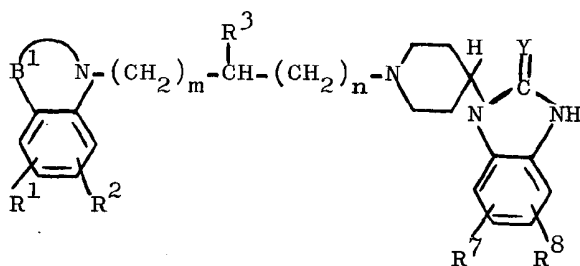
(V)

Ovenstående ringslutningsreaksjon kan skje som kjent på området for fremstilling av 1H-benzimidazoler, 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-oner og 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-tioner ut fra 1,2-benzendiaminer. Egnede ringslutningsmidler for fremstilling av forbindelsene (I-c) hvor B^2 betegner $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-$ er f.eks. urea, karbonyldiklorid og alkalimetallisocyanater, og ringslutningsreaksjonen kan utføres etter kjente metoder på området. For eksempel får man lett de ønskede forbindelser når urea benyttes som ringslutningsmiddel ved å røre og oppvarme reaktantene i fravær av noe oppløsningsmiddel.

Når B^2 i de ønskede forbindelser (I-c) betegner $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-$ kan man bruke ringslutningsmidler som f.eks. karbon-disulfid, tiourea, karbontio-diklorid, ammoniumtiocyanat og

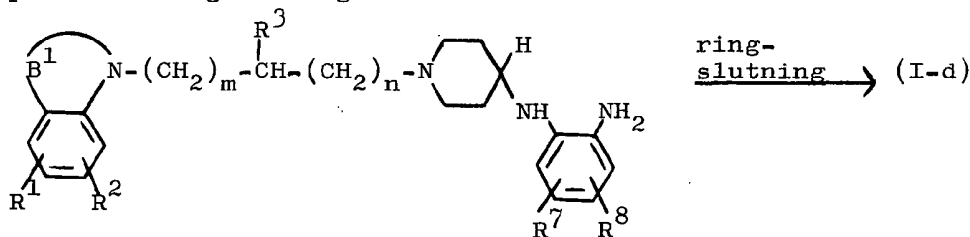
lignende og når B^2 betegner $-N=CH-$ kan man benytte maursyre eller et egnet tri(alkyloksy)metan som ringslutningsmiddel.

d) På lignende måte som beskrevet ovenfor kan man fremstille forbindelser med formel



(I-d)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , m , n , B^1 og Y har betydning som ovenfor angitt ved å ringslutte egnede benzendiaminer med formel (VI) med et passende ringslutningsmiddel.



(VI)

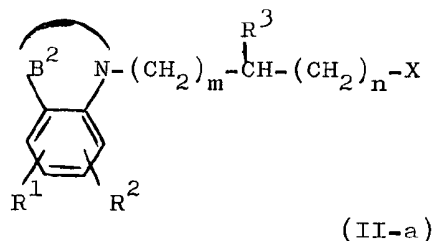
Når man utfører denne ringslutningsreaksjon kan man benytte samme ringslutningsmiddel som beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelsene (I-c) ut fra (V), mer spesielt for fremstilling av forbindelsen (I-c) hvor B^2 betegner respektivt $-NH-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$ og $-NH-\overset{S}{\underset{||}{C}}-$.

e) Forbindelser der L er hydrogen fremstilles ved å innføre L = lavere alkyl eller lavere alkanoyl på i og for seg kjent måte.

Hvis ønskelig kan man fremstille de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av produktene oppnådd under punktene a til e ovenfor.

Utgangsstoffene som benyttes ved de ovennevnte reaksjoner kan fremstilles i henhold til nedenstående fremgangsmåte.

Reaktive estere med formel (II) med formel

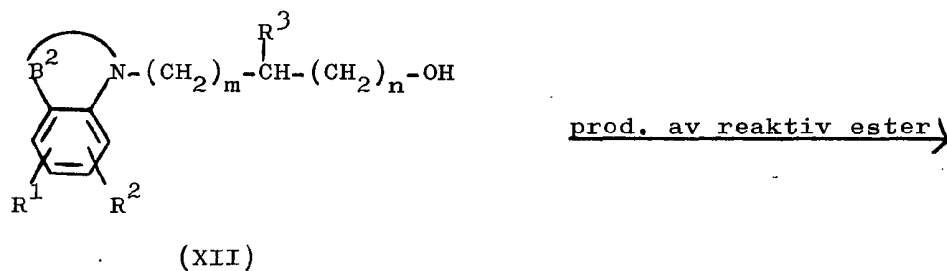
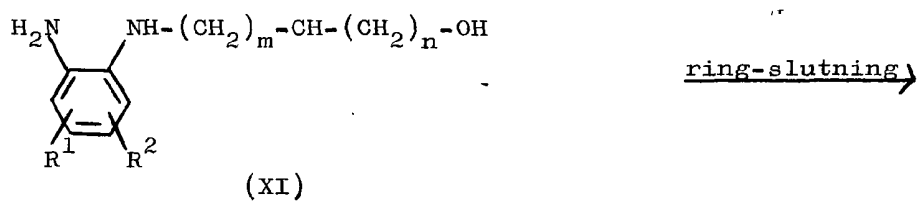
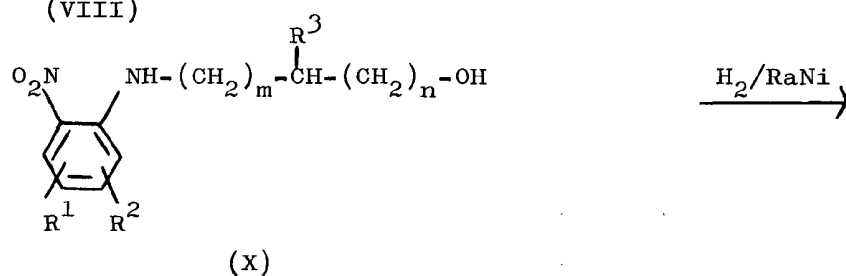
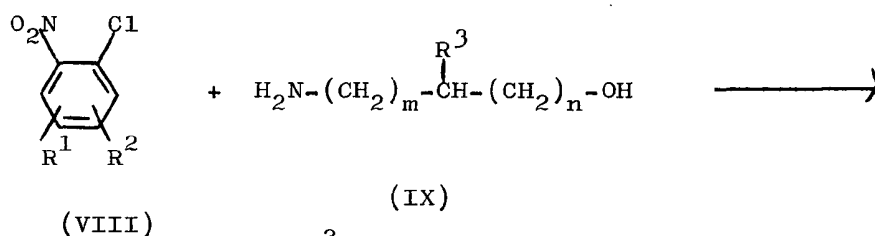


hvor R^1 , R^2 , R^3 , m , n , B^2 og X har betydning som tidligere angitt, kan fremstilles slik:

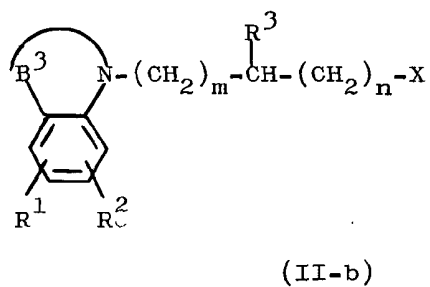
Et passende substituert 2-klornitrobenzen med formel (VIII) omsettes med et egnet aminoalkanol (IX) ved å koke reaktantene under tilbakeløp i et egnet reaksjonsinert organisk oppløsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol av typen etanol, 2-propanol, butanol og lignende, for fremstilling av et α -(2-nitrofenyl)aminoalkanol med formel (X) som deretter utsettes for reduksjon nitro-til-amin, f.eks. en katalytisk hydrogenering med Raney-nikkelkatalysator. Det fremstilte α -(2-amino-phenyl)aminoalkanol med formel (XI) blir derpå omsatt med et ringslutningsmiddel som ovenfor beskrevet for fremstilling av forbindelser (I-c) ut fra (V), og den fremstilte alkohol (XII) blir derpå omsatt til den ønskede reaktive ester (II-a) på kjent måte.

Halogenider blir med fordel fremstilt ved å omsette (XII) med et egnet halogeneringsmiddel som f.eks. sulfinylklorid, sulfurylklorid, fosforpentaklorid, fosforpentabromid, fosforylklorid og lignende. Når den reaktive ester er et jodid blir dette fortrinnsvis avledet av det tilsvarende klorid eller bromid ved å erstatte halogenet med jod. Andre reaktive estere som metansulfonater og 4-metylbenzensulfonater fremstilles ved å omsette alkoholen med et egnet sulfonylhalogenid som f.eks. metansulfonylklorid og 4-metylbenzensulfonylklorid, respektivt.

De ovenstående omsetninger blir klarere illustrert ved følgende skjematisk ligninger.

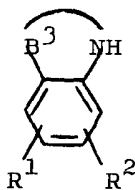


Mellomprodukter med formel (II) som har formelen



hvor R^1 , R^2 , R^3 , m , n og X har betydning som tidligere angitt og

B^3 betegner $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-N=N-$, $-N=CH-$ og $-\overset{\overset{L^1O}{\parallel}}{N}-C-$ hvor L^1 betegner lavere alkyl, lavere alkenyl eller lavere alkyl-karbonyl, kan også med fordel fremstilles ved å innføre en reaktiv ester-sidekjede i et utgangsstoff med formel

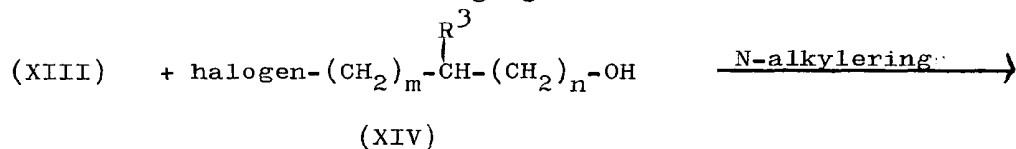


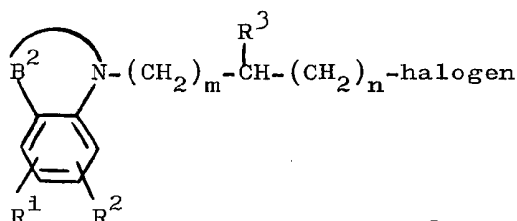
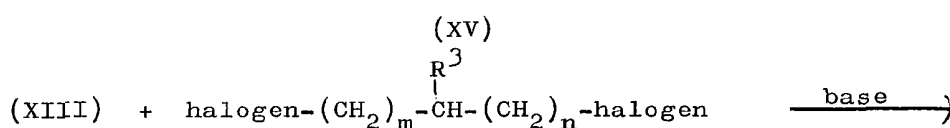
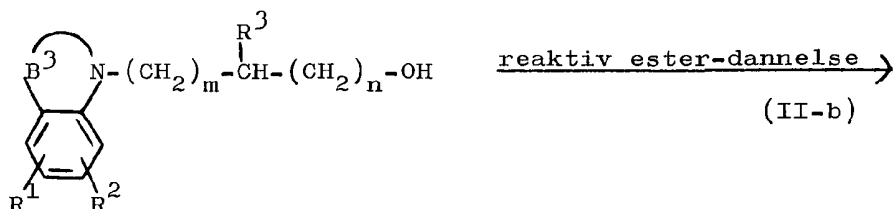
(XIII)

på kjent måte på området. For eksempel kan man først innføre en hydroksyalkylkjede ved å N-alkylere (XIII) med et egnet halogenalkanol med formel (XIV) på kjent måte ved N-alkyleringsprosesser, under dannelselse av en alkohol med formel (XV), hvis hydroksylgruppe derpå omsettes med en reaktiv estergruppe som kjent på området og som beskrevet tidligere. I stedet for et halogenalkanol ((XIV) kan man også benytte en tetrahydro-2H-pyran-2-yl-eter, og man får da det tilsvarende eter-derivat av (XV), hvor eter-gruppen oppspaltes ved syrehydrolyse, f.eks. ved røring og oppvarming av eterforbindelsen i fortynnet salt-syre.

Når den reaktive ester (II-b) er et halogenid (II-b-1), kan det alternativt fremstilles ved å omsette (XII) med en ekvivalent av en egnet dihalogenalkan (XVI) i nærvær av en passende kraftig base som f.eks. natriummetanolat, eller i henhold til Mackosza-metoden med vandig alkali og en kvaternær ammoniumkatalysator, f.eks. N,N,N-trietylbenzenmetanaminiumklorid, som gir det ønskede mellomprodukt (II-b-1).

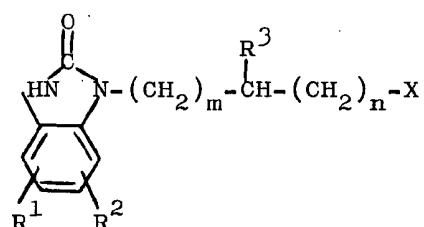
Ovenstående fremgangsmåte kan illustreres slik:





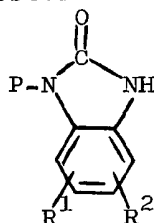
(II-b-1)

Mellomprodukter med formel



(II-c)

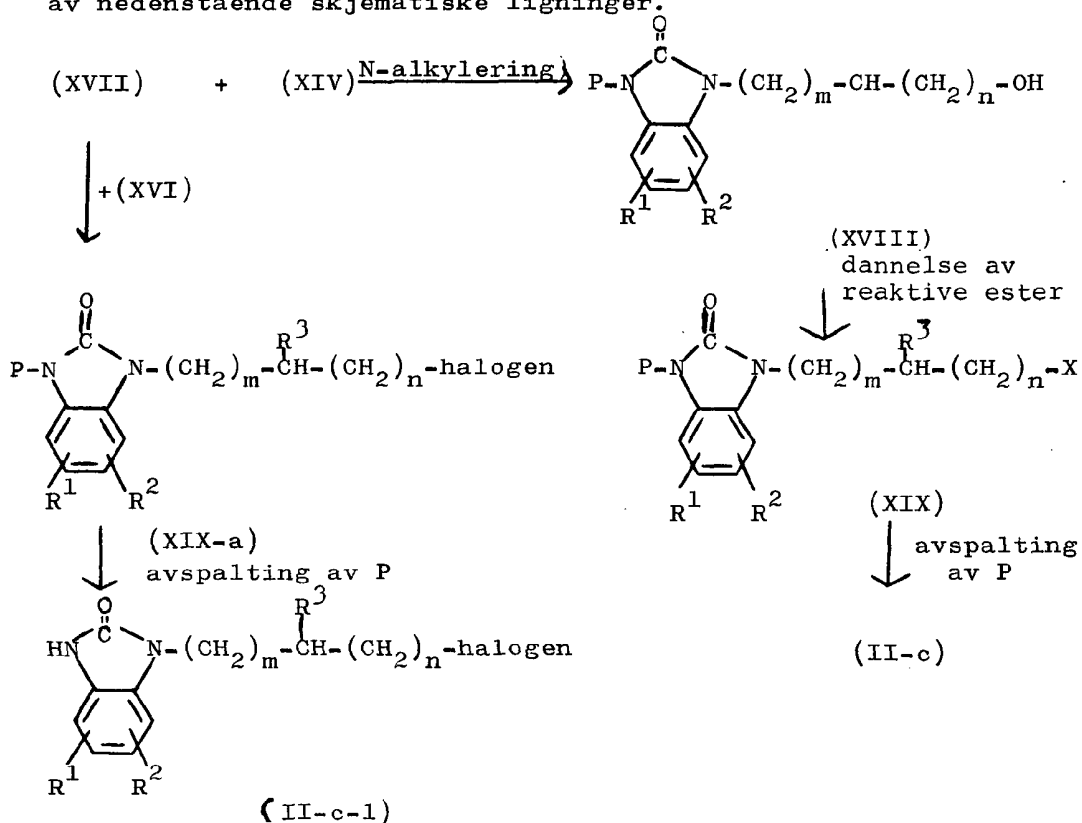
hvor R^1 , R^2 , R^3 , m , n og X har betydning som tidligere angitt
 kan fremstilles også ved å innføre den reaktive ester-sidekjede
 i et utgangsstoff med formel (XVII)



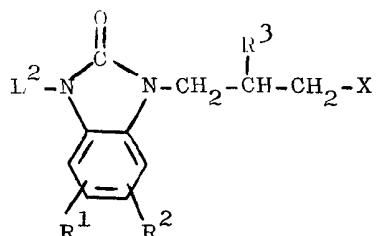
hvor P betegner en egnet beskyttelsesgruppe som ovenfor angitt,
 og derpå fjerner beskyttelsesgruppen hos produktet (XIX) på kjent

måte på området som tidligere beskrevet. Innføringen av den reaktive ester-sidekjede kan skje på lignende måte som beskrevet ovenfor for innføring av sidekjeden i utgangsstoffer med formel (XIII). Mer spesielt kan man først innføre en hydroksyalkylkjede hvorpå hydroksylgruppen i det fremstilte mellomprodukt (XVIII) omdannes til en reaktiv estergruppe for fremstilling av (XIX), eller når den reaktive ester et halogenid (XIX-a), kan halogenidet fremstilles direkte ved å omsette (XVII) med et egnet dihalogenalkan. Når beskyttelsesgruppen P kan avspaltes ved alkalisk hydrolyse, f.eks. en lavere alkyl-oksokarbonylgruppe, metansulfonyl eller 4-metylbenzensulfonylgruppe, bør N-alkyleringsreaksjonen for innføring av respektivt hydroksyalkyl- eller halogenalkyl-kjeden utføres under ikke-hydrolytiske betingelser ved hjelp av f.eks. en egnet metallbase som natriumhydrid eller natriummetanolat i et egnet aprotisk organisk oppløsningsmiddel som f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid eller heksametylfosfortriamid.

De ovenstående reaksjoner vises klarere ved hjelp av nedenstående skjematiske ligninger.

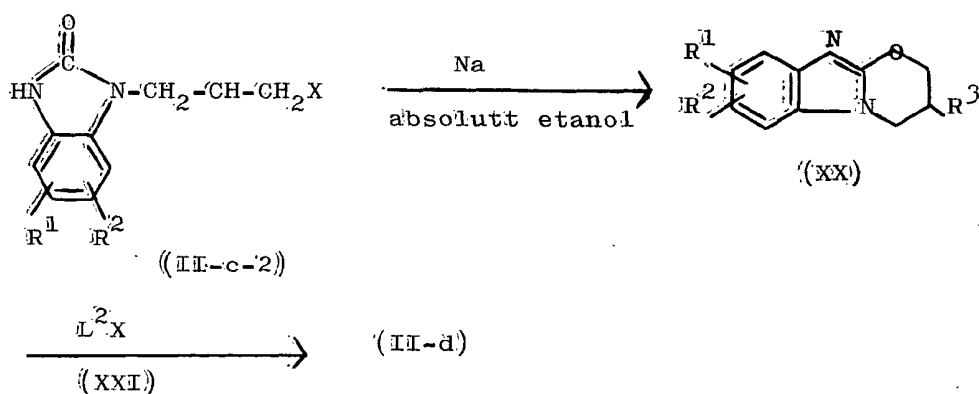


Mellomprodukter med formel

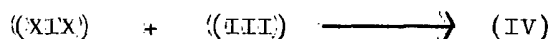


hvor R^1 , R^2 , R^3 og X har betydning som tidligere angitt og L^2 betegner lavere alkyl eller lavere alkenyl, hvor den lavere alkenylgruppe er umettet i β -, γ - eller δ -stilling kan også fremstilles som følger:

Et passende mellomprodukt med formel (II-c) hvor m og n begge betegner 1, (II-c-2) behandles med natriummetall i absolutt etanol under dannelselse av en syklisk eter med formel (XX). Denne omsettes derpå med en egnet reaktiv ester L^2X , (XXI), hvor L^2 og X har betydning som tidligere angitt, f.eks. ved å koke reaktantene under tilbaketilbake i et egnet organisk oppløsningsmiddel som f.eks. 2-propanon, for fremstilling av det ønskede mellomprodukt (II-d).

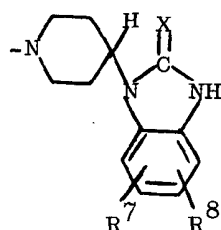


Forbindelsene med formel (IV) benyttes som mellomprodukter for fremstilling av forbindelsene (I-b) kan generelt lages ved å kondensere et mellomprodukt med formel (XIX) med et egnet mellomprodukt med formel (III) under lignende betingelser som beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelsene (I-a) ut fra (II) og (III).



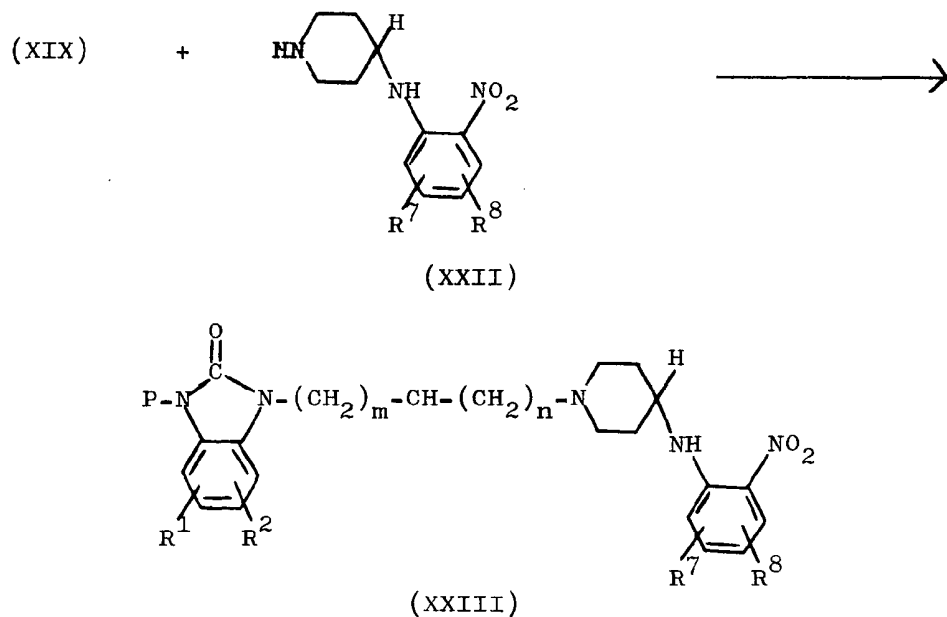
Mellomprodukter med formel (IV) hvor $\text{-N} \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$ har

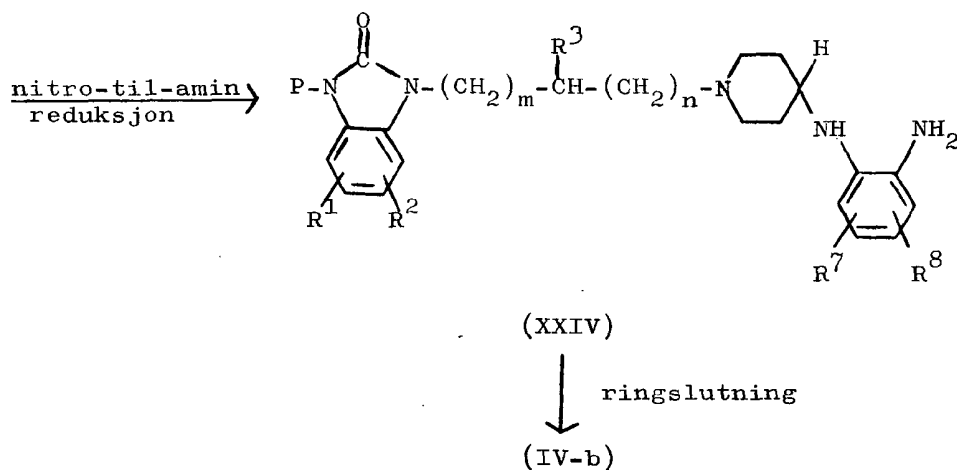
formelen



og som er angitt som (IV-b) kan også fremstilles ved å kondensere en egnet reaktiv ester med formel (XIX) med et passende N-(2-nitrofenyl)-4-piperidinamin med formel (XXII), fulgt av reduksjon av nitrogruppen i den fremstilte forbindelsen (XXIII) ved vanlig nitro-til-amin-reduksjon, f.eks. ved å omsette nitroforbindelsen med nascerende hydrogen eller ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en katalysator som Raney-nikkel og ring-slutning av det dannede benzendiamin (XXIV) med et egnet ring-slutningsmiddel som beskrevet ovenfor.

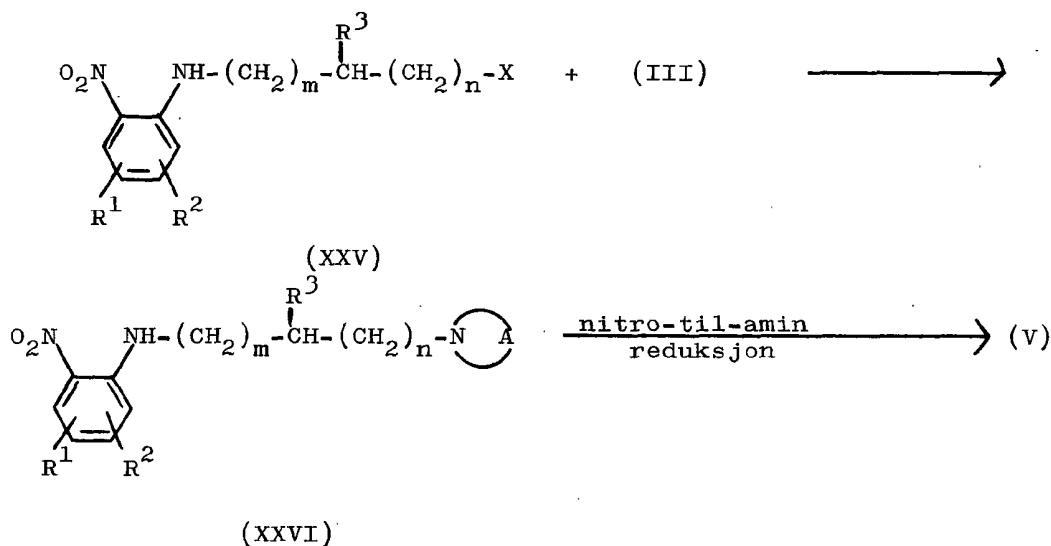
Disse omsetninger illustreres ved følgende ligning





Utgangsstoffene med formel (XXII) kan fremstilles som beskrevet i US patent nr. 3.910.930.

Mellomprodukter med formel (V) fremstilles ved kondensasjon av en egnet reaktiv ester med formel (XXV) med et passende piperidin-derivat med formel (III), fulgt av reduksjon av nitrogruppen i det fremstilte mellomprodukt (XXVI) til en aminogruppe ved vanlig nitro-til-amin-reduksjon.

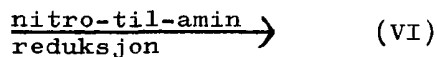
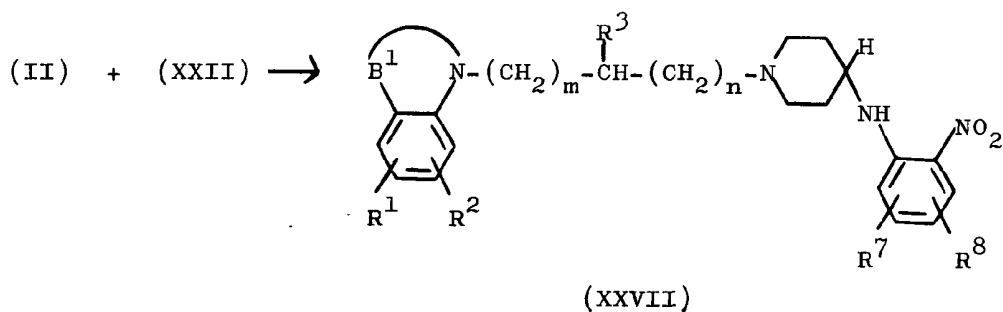


De reaktive estere med formel (XXV) anvendt som utgangsstoffer fremstilles enkelt ut fra en alkohol med formel (X) ved å omdanne dens hydroksylgruppe til en reaktiv estergruppe

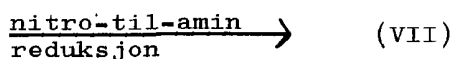
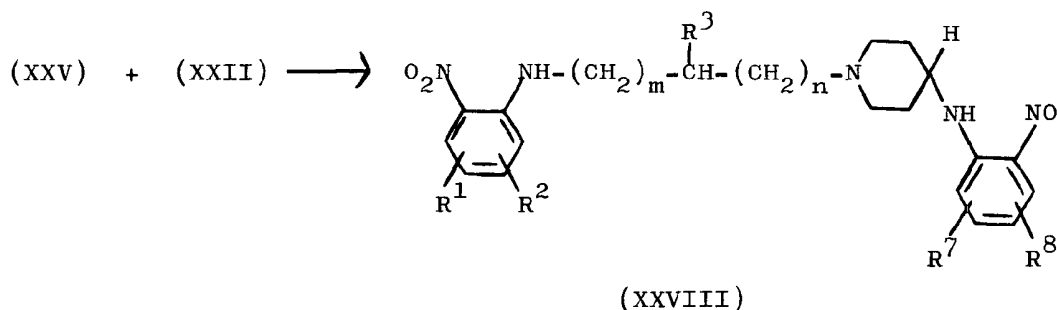
på kjent måte som beskrevet.

Mellomprodukter med formel (VI) kan generelt fremstilles ved kondensasjon av en passende reaktiv ester med formel (II) med et egnet N-(2-nitrofenyl)-4-piperidinamin med formel (XXII) og påfølgende reduksjon av nitrogruppen i produktet (XXVII) til en amingruppe ved hjelp av vanlige nitro-til-amin-reduksjon som tidligere omtalt.

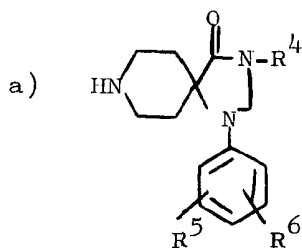
Det skal bemerkes at når nitro-til-amin-reduksjonen skjer ved katalytisk hydrogenering ved palladium/aktivkull kan det forekomme dehalogenering i forbindelser hvor det finnes aromatiske halogensubstituenten.



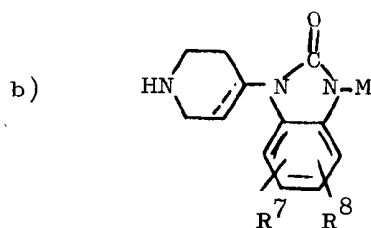
Mellomprodukter med formel (VII) kan på lignende måte fremstilles ved kondensasjon av en reaktiv ester med formel (XXV) med et piperidin-derivat med formel (XXII) fulgt av reduksjon av begge nitrogruppene i det fremstilte (XXVIII) på vanlig måte som tidligere angitt.



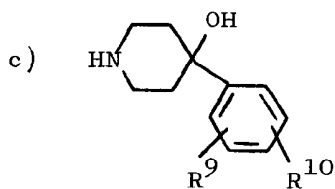
Utgangsstoffer med formel (III), med formelene



(III-a)



(III-b)

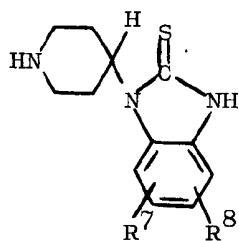


(III-c)

og fremgangsmåter for fremstilling av disse kan finnes i følgende publikasjoner:

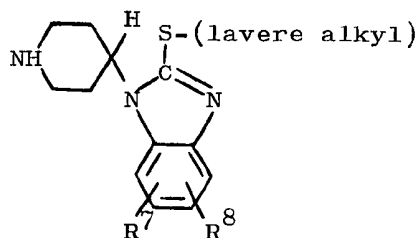
- a) US patent nr. 3,238,216,
- b) US patent nr. 3,161,645,
Belgisk patent nr. 830,403,
- c) US patent nr. 3,518,276 og
US patent nr. 3,575,990.

Utgangsstoffer med formel (III) som har formelene



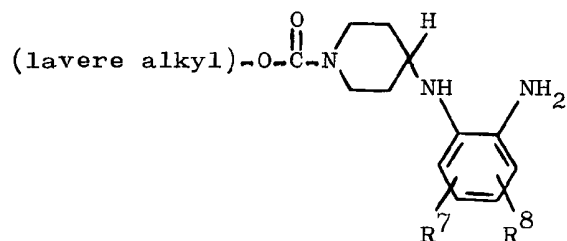
(III-d)

og



(III-e)

kan generelt fremstilles ut fra et egnet N-(2-aminofenyl)-4-piperidinamin med formel



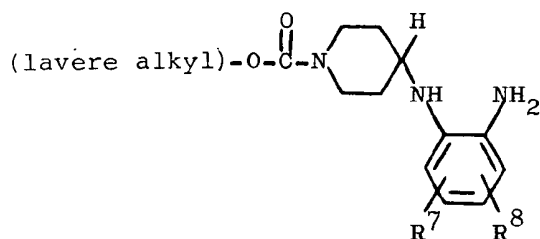
(XXIX)

Utgangsstoffene (III-d) fremstilles ved fordel ved å ringslutte (XXIX) med et egnet ringslutningsmiddel som karbondi-sulfid, og påfølgende fjerning av lavalkyloksykarbonylgruppen i det fremstilte produkt (XXX) ved alkalisk hydrolyse.

Utgangsstoffene (III-e) kan fremstilles ved å S-alkylere forbindelsen (XXX) som beskrevet ovenfor hvorpå man fjerner den lavere alkylloksykarbonylgruppe i produktet (XXXI).

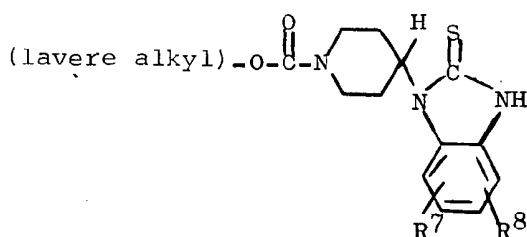
N-(2-aminofenyl)-4-piperidinaminer med formel (XXIX), hvor av rekke er kjente forbindelser, kan fremstilles etter fremgangsmåter som er beskrevet i US patent nr. 3,910,930 og belgisk patent nr. 830,403.

De ovenstående fremgangsmåter fremgår av følgende formelskjema

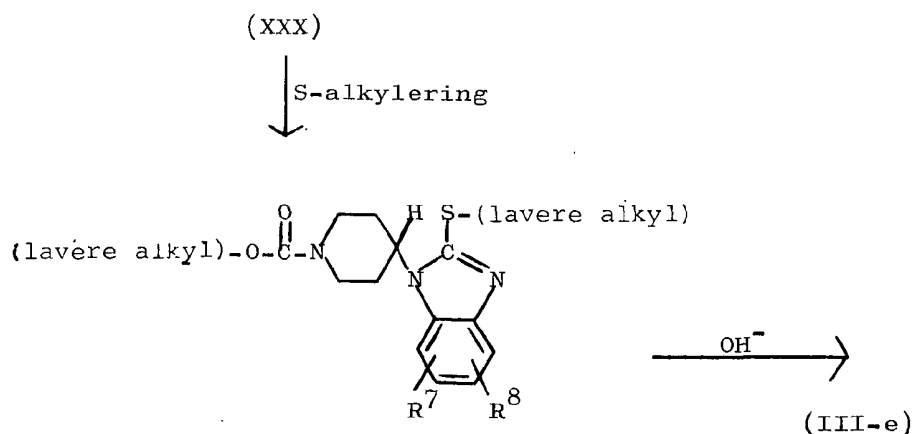


(XXIX)

↓ ringslutning

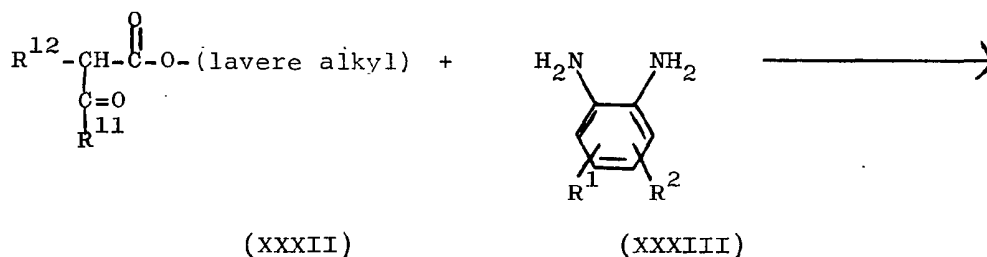


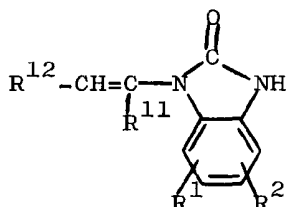
OH⁻ →
(III-d)



Utgangsstoffene ved alle ovenstående reaksjoner er generelt kjent eller de kan fremstilles på analoge måter.

For eksempel kan et foretrukket utgangsstoff med formel (XVII) hvor P betegner en substituert etenylgruppe, (XVII-a) hvorav en vesentlig del er kjente forbindelser, fremstilles som beskrevet i J.Chem.Soc., 1960, side 308 og side 314. Mer spesielt fremstilles slike forbindelser enkelt ved å omsette en egnet ester med formel (XXXII), hvor R¹¹ og R¹² har den ovenfor angitte betydning, med et egnet benzendiamin med formel (XXXIII). Denne reaksjon skjer med fordel ved å røre og koke reaktantene under tilbaketilbake i et reaksjonsinert organisk oppløsningsmiddel mens vannet fjernes azeotropisk. Egnede reaksjonsinerte organiske oppløsningsmidler for dette formål kan f.eks. være aromatiske hydrokarboner av typen benzen, metylbenzen, dimetylbenzen og lignende.





(XVII-a)

Mellomprodukter med formel (V), (VI) og (VII) antas å være nye og utgjør en del av foreliggende oppfinnelse i den grad de er mellomprodukter for fremstilling av de ønskede forbindelser med formel (I).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan omdannes til terapeutisk anvendelige syreaddisjonssalter ved behandling med en syre som f.eks. en uorganisk syre av typen hydrogenhalogenid-syre, som saltsyre, hydrogenbromsyre og lignende, eller svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, eller en organisk syre som f.eks. eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-oksopropansyre, propandisyre, butandisyre, (X)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroksybutandisyre, 2,3-dihydroksybutandisyre, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylsyre, benzosyre, 3-fenyl-2-propensyre, α -hydroksybenzeneddiksyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre, sykloheksansulfaminsyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen overføres til den frie baseform ved behandling med alkali.

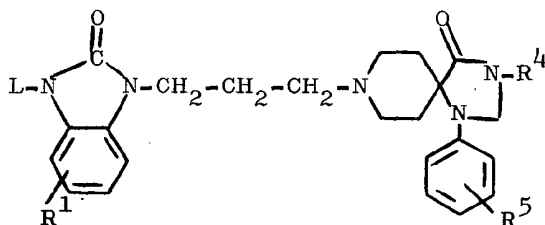
Forbindelser med formel (I) og deres terapeutisk aktive syreaddisjonssalter har vist seg å ha sterk antiemetisk virkning (oppkasthindrende virkning), hvilket er påvist ved evnen til å blokkere apomorfin-fremkalt brekning hos hunder. Den anvendte fremgangsmåte er beskrevet tidligere av P.A.J. Janssen og C.J.E.Niemegeers i *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 9, 765-767 (1959).

De nedenfor angitte forbindelser ble gitt subkutant til beagle-hunder i forskjellige doser, og dyrene ble derpå ut-satt for standard-dosering på 0,31 mg/kg apomorfin (subkutant).

Tabellen nedenfor gir ED₅₀-verdier for en rekke forbindelser som var aktuelle. I foreliggende betydning angir ED₅₀-verdien den dose som beskytter 50% av dyrene mot oppkast.

Man vil forstå at de angitte forbindelser i tabellene ikke er oppført for å begrense oppfinnelsen til disse, men bare for å gi eksempler på de fremragende antiemetiske virkninger hos alle forbindelser som faller innenfor rammen av formel (I).

Tabell I

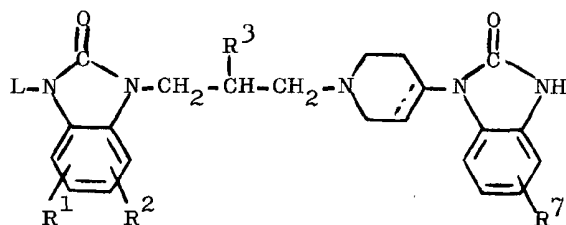


L	R ¹	R ⁴	R ⁵	ED ₅₀ mg·kg s.c.
H	H	H	H	0,03
H	5-Cl	H	H	0,05
H	5-CH ₃	H	H	0,06
CH ₃	H	H	H	0,08
CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	H	0,25
H	H	H	4-F	0,04
H	5-Cl	H	4-F	0,015
H	H	H	3-CF ₃	0,025
H	H	CH ₃	H	0,015

145472

22

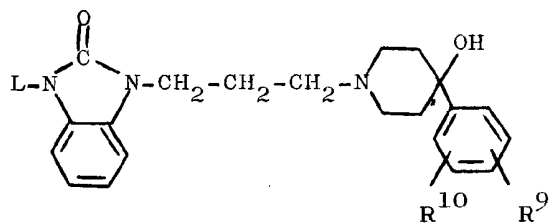
Tabell II



L	R ¹	R ²	R ³		R ⁷	Salt og saltform	ED ₅₀ mg/kg s.c.
H	H	H	H		H	-	0,02
H	5-Cl	H	H	"	H	-	0,10
H	5-CH ₃	6-CH ₃	H	"	H	CH ₃ -CHOH-CH ₃	0,45
H	H	H	CH ₃	"	5-Cl	-	0,06
H	H	H	H	"	5-Cl	-	0,01
H	5-Cl	H	H	"	5-Cl	-	0,12
CH ₃	H	H	H	"	5-Cl	-	0,16
CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	H	"	5-Cl	-	0,12
H	H	H	H		H	-	0,04
H	5-F	H	H		5-Cl	HCl H ₂ O	0,004
H	5-CH ₃	H	H	"	5-Cl	HCl H ₂ O	0,12
C(CH ₃)=CH ₂	H	H	H	"	5-Cl	-	0,20
H	5-CH ₃	H	H	"	H	HCl H ₂ O	0,20

145472

23

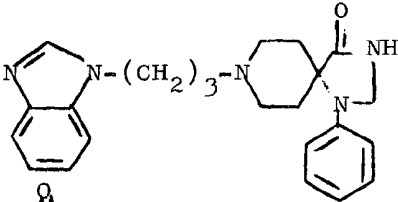
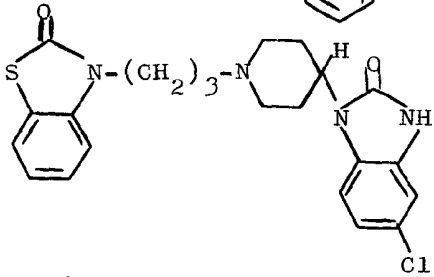
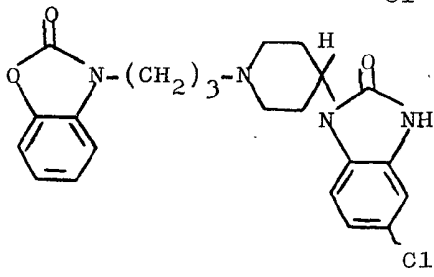
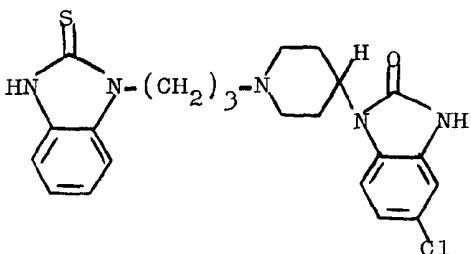
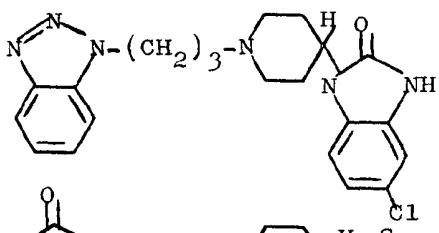
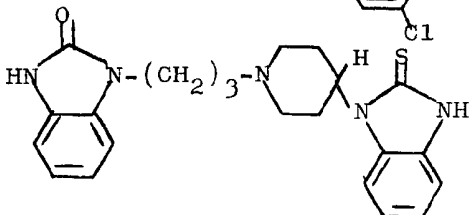
Tabell III

L	R ⁸	R ⁹	ED ₅₀ mg/kg s.c.
H	4-Cl	H	0,06
CH ₂ =CH-CH ₂	4-Cl	H	0,50
H	4-Cl	3-CF ₃	0,015

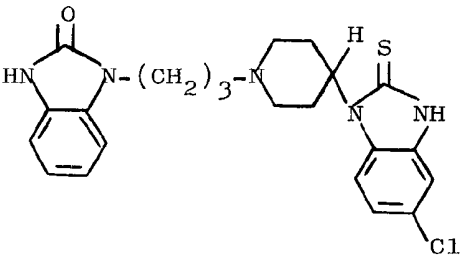
145472

24

Tabell IV

Forbindelse	ED ₅₀ mg/kg s.c.
	0,25
	0,001
	0,03
	0,004
	0,06
	0,025

Tabell IV fort.

Forbindelse	ED ₅₀ mg/kg s.c.
	0,004

De følgende eksempler skal illustrere fremstilling av mellomprodukter som benyttes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Hvor intet annet er angitt er alle mengdeangivelser på vektbasis.

Eksempel I

En blanding av 100 deler 1-klor-2-nitro-4-(trifluormetyl)benzen, 90 deler 3-amino-1-propanol og 200 deler butanol omrøres og oppvarmes til tilbakeløpstemperatur. Man fortsetter å røre ved tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen avkjøles og inndampes. Vann tilsettes inndampingsresten og det hele surgjøres med saltsyreoppløsning. Produktet ekstraheres metylbenzen. Ekstraktet tørkes og filtreres og inndampes. Den faste inndampingsrest krystalliseres fra petroleter. Produktet filtreres og tørkes og gir 141 deler (100%) 3-{2-nitro-4-(trifluormetyl)fenyl}amino-1-propanol.

Eksempel II

Man gjentar fremgangsmåten fra eksempel I og benytter ekvivalente mengder av de påsende utgangsstoffer: og frem-

stiller:

3-[(4-metyl-2-nitrofenyl)amino]-1-propanol som residuum,
3-[(4,5-diklor-2-nitrofenyl)amino]-1-propanol, sm.p. 97°C og
3-[(2-klor-6-nitrofenyl)amino]-1-propanol som residuum.

Eksempel III

En blanding av 70 deler 3-[(4-metyl-2-nitrofenyl)-amino]-1-propanol og 400 deler metanol hydrogeneres ved normaltrykk og romtemperatur med 10 deler palladium/aktivkullkatalysator 10%. Etter opptak av beregnet mengde hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet inndampes og gir 54 deler (91%) 3-[(2-amino-4-metylphenyl)amino]-1-propanol som inndampningsrest.

Eksempel IV

En blanding av 141 deler 3-[(2-nitro-4-(trifluormetyl)-fenyl)amino]-1-propanol og 1200 deler metanol hydrogeneres ved normaltrykk og romtemperatur med 15 deler Raney-nikkelkatalysator. Etter opptak av beregnet mengde hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet inndampes. Residuet krystalliseres fra 2,2'-oksybispropan og gir 110 deler (100%) 3-[(2-amino-4-(trifluormetyl)fenyl)amino]-1-propanol.

Eksempel V

På lignende måte som i eksempel IV og med ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles:

3-[(2-amino-4,5-diklorfenyl)amino]-1-propanolhydroklorid,
sm.p. $\pm 185^{\circ}\text{C}$,
3-[(2-amino-6-klorfenyl)amino]-1-propanol som inndampningsrest
og
3-[(2-amino-4-klorfenyl)amino]-1-propanol som oljeaktig rest.

Eksempel VI

Til en omrørt og avkjølt oppløsning av 54 deler 3-[(2-amino-4-metylphenyl)amino]-1-propanol i 30 deler saltsyreoppløsning 10% og 200 deler vann settes dråpevis en oppløsning av 28 deler kaliumcyanat i 50 deler vann ved en temperatur under 10°C. Derpå rører man først i 1 time ved romtemperatur og 24 timer ved tilbakeløpstemperatur. Etter avkjøling til romtemperatur ekstraheres produktet med triklormetan. Ekstraktet vaskes med saltsyreoppløsning 5%, tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon og gir 19,5 deler (31%) 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-

5-metyl-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. $114,1^{\circ}\text{C}$.

Eksempel VII

På lignende måte som i eksempel VI og med ekvivalenter mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles:

1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-5-(trifluormetyl)-2H-benzimidazol-2-on,

5,6-diklor-1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. $174,7^{\circ}\text{C}$,

4-klor-1,3-dihydro-3-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on, og

5-klor-1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. $148,8^{\circ}\text{C}$.

Eksempel VIII

Til en omrørt oppløsning av 18,5 deler 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-5-metyl-2H-benzimidazol-2-on i 325 deler diklormetan settes 11,9 deler N,N-dietyletanamin. Derpå tilsetter man dråpevis (langsomt) 11,5 deler metansulfonylchlorid. Deretter fortsetter man å røre i 1 time ved tilbakeløpstemperatur. Etter avkjøling vaskes reaksjonsblandingen med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Den faste resten krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon og gir 15 deler (58%) 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-5-metyl-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, sm.p. 125°C .

Eksempel IX

På lignende måte som i eksempel VIII og med ekvivalenter mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles:

3-(5,6-diklor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-metansulfonat som en oljeaktig rest,

3-(7-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-metansulfonat og

3-(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-metansulfonat, sm.p. $\pm 140^{\circ}\text{C}$.

Eksempel X

En blanding av 30 deler 1H-benzimidazol, 49 deler 2-(4-klorbutoksy)tetrahydro-2H-pyran, 21 deler kaliumhydroksyd og 200 deler etanol omrøres og kokes ved tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, filtreres og filtratet inndampes. Inndampningsresten røres i vann og surgjøres med fortynnet saltsyreoppløsning. Dete hele røres og

oppvarmes i 30 minutter på vannbad. Etter avkjøling til romtemperatur ekstraheres produktet med metylbenzen. Vannfasen skilles fra og innstilles alkalisk med ammoniumhydroksyd. Produktet ekstraheres med diklormetan. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes og gir 50 deler 1H-benzimidazol-1-butanol som en oljeaktig rest.

Eksempel XI

Til en omrørt blanding av 23 deler 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-5-(trifluormetyl)-2H-benzimidazol-2-on i 150 deler triklormetan settes dråpevis 32 deler sulfinylklorid. Deretter oppvarmes det hele til tilbaketemperatur og man fortsetter å røre i 1 time ved tilbaketemperatur. Etter avkjøling inndampes reaksjonsblandingen og residuet krystalliseres fra 2,2'-oksybispropan som gir 14 deler (56%) 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5-(trifluormetyl)-2H-benzimidazol-2-on.

Eksempel XII

På samme måten som i eksempel XI og med en ekvivalent mengde egnet hydroksyforbindelse som utgangsstoff fremstilles de følgende klorider:

5-klor-1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,

6-klor-1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,

sm.p. 122°C, og

1-(4-klorbutyl)-1H-benzimidazol som en oljeaktig rest.

Eksempel XIII

Til en omrørt og tilbaketemperert blanding av 35 deler 4-fluor-1,2-benzendiamin i 270 deler dimetylbenzen settes dråpevis i løpet av 2 timer en oppløsning av 57 deler etyl- α -acetylbenzenacetat i 90 deler dimetylbenzen mens det dannede vannet og etanolen avdestilleres (vannavskiller). Reaksjonsblandingen inndampes og inndampningsresten krystalliseres fra 2-propanol. Produktet filtreres fra og renses ved kolonnekromatografi på silikagel med en blanding av triklormetan og metanol (98:2 volumdel) som elueringsmiddel. De rene fraksjoner slås sammen og elueringsmidlet avdampes og gir 11 deler 6-fluor-1,3-dihydro-1-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 190°C.

Eksempel XIV

Til en omrørt oppløsning av 8,5 deler 1,3-dihydro-

1-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on i 45 deler N,N-dimetylformamid settes porsjonsvis 1,7 deler natriumhydrid-dispersjon 78%. Etter 1 times røring ved romtemperatur avkjøles det hele til 0-5°C og 8,65 deler 1-brom-3-klorpropan tilsettes dråpevis (langsomt). Deretter fortsetter man å røre i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen helles ut på knust is og produktet ekstraheres med metylbenzen. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra 2-propanol og gir 5,5 deler (44%) 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 115°C.

Eksempel XV

Til en omrørt og varm (55°C) blanding av 22,2 deler 1,3-dihydro-5,6-dimetyl-3-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 3 deler N,N,N-trietylbenzenmetanaminiumklorid og 112,5 deler natriumhydroksydoppløsning 60% settes dråpevis 15,8 deler 1-brom-3-klorpropan (svakt eksoterm reaksjon). Deretter fortsetter man å røre i 5 timer ved 55°C. Etter avkjøling tilsettes vann og det oljeaktige produktet ekstraheres med metylbenzen. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Residuet krystalliseres fra 2,2'-oksybispropan og gir etter tørking 25 deler (88,5%) 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-3-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 98°C.

Eksempel XVI

På lignende måte som i eksempel XV og med ekvivalente mengder av de passende utgangsstoffer fremstilles:

1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(2-propenyl)-2H-benzimidazol-2-on som et residuum,

1-(3-klor-2-metylpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som inndampningsrest, og

1-(3-klorpropyl)-5-fluor-1,3-dihydro-3-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest.

Eksempel XVII

En oppløsning av 13 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on i 6 deler hydroklorosyreoppløsning og 40 deler etanolj omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes og inndampningsresten krystalliseres fra 2-propanol og gir 9,5 deler (90%) 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 115°C.

Eksempel XVIII

En blanding av 25 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-3-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 165 deler saltsyreoppløsning 6N og 160 deler etanol omrøres og kokes ved tilbaketilbake i 6 timer. Reaksjonsblandingen inndampes og residuet oppløses i triklormetan. Oppløsningen tørkes, filtreres og inndampes. Residuet krystalliseres fra en blanding av 2,2'-pksybispropan og 2-propanol og gir etter tørking 16 deler (94,7%) 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 140°C.

Eksempel XIX

En oppløsning av 180 deler 3-[(2-nitrofenyl)amino]-1-propanol i 200 deler metanol og 100 deler saltsyreoppløsning 10N hydrogeneres ved normaltrykk og 50°C i nærvær av 5 deler palladium/kull-katalysator 10%. Etter opptak av den beregnede mengde hydrogen (3 mol) stoppes hydrogeneringen. Katalysatoren filtreres fra og filtratet inndampes. Residuet (hovedsakelig 3-[(2-aminofenyl)amino]-1-propanolhydroklorid) oppløses i 500 deler vann. Til oppløsningen settes en oppløsning av 88,8 deler kaliumisocyanat i 150 deler vann og det hele røres og kokes ved tilbaketilbake i 15 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet tørkes og inndampes. Residuet oppløses i 250 deler kokende vann, behandles med aktivert kull og krystalliseres ved romtemperatur. Fellingen filtreres fra og omkrystalliseres fra 400 deler vann og derpå fra etylacetat som gir 58 deler 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-hydrat, sm.p. 48-65°C.

Til en oppløsning av 52,5 deler 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-hydrat i 200 deler pyridin setter man dråpevis 63 deler metansulfonylchlorid. Blandingen røres og avkjøles i luft i 2 timer. Pyridinet inndampes. Til residuet settes 500 deler vann og den dannede felling filtreres fra. Den oppløses i 350 deler triklormetan. Oppløsningen tørkes på magnesiumsulfat og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra 40 deler metylbenzen og gir 25,5 deler 1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, sm.p. 118-120°C.

Til en oppløsning av 0,5 deler natrium i 40 deler absolutt etanol setter man kaldt 5,4 deler 1,3-dihydro-1-(3-

hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat. Dette røres til alt fast stoff er gått i oppløsning. Oppløsningen røres videre og kokes ved tilbaketilbake i 2 timer. Etter avkjøling filtreres reaksjonsblandingen fra en del uorganisk stoff og filtratet inndampes. Residuet oppløses i 80 deler metylbenzen, kokes med aktivkull, filtreres og filtratet inndampes på nytt. Den faste rest vaskes med kald metylbenzen og krystalliseres fra 16 deler metylbenzen som gir 2,6 deler 3,4-dihydro-2H-1,3-benzimidazol, sm.p. 116,5-118,5°C.

Til en oppløsning av 5,7 deler 3,4-dihydro-2H-1,3-oksazino-3,2-a-benzimidazol i 80 deler 2-propanon settes 5,7 deler jodmetan og dette røres ved tilbaketilbake i 2 timer og 50 minutter. Man tilsetter en andre porsjon av 5,7 deler jodmetan og dette røres videre under tilbaketilbake i 2 timer og 50 minutter. Oppløsningsmidlet inndampes og gir 1,3-dihydro-1-(3-jodpropyl)-3-metyl-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest.

Eksempel XX

En blanding av 84 deler etyl-4-(4-klor-2-nitrofenyl)-amino-7-1-piperidinkarboksylat og 750 deler hydrogenbromsyreoppløsning 48% i vann røres ved tilbaketilbake i 4 timer. Det utfelte produktet filtreres fra, vaskes med vann og petrol-eter, tørkes og gir 71 deler (81%) N-(4-klor-2-nitrofenyl)-4-piperidinamin-hydrobromid, sm.p. 275°C.

En blanding av 105 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 71 deler N-(4-klor-2-nitrofenyl)-4-piperidinamin-hydrobromid, 53 deler natriumkarbonat, 0,2 deler kaliumjodid og 320 deler 4-metyl-2-pentanone røres ved tilbaketilbake i 24 timer med vannavskiller. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. Den organiske fasen tørkes, filtreres og inndampes og gir 98,5 deler (100%) 1-3-{4-(4-klor-2-nitrofenyl)amino-7-1-piperidinylopropyl}-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som residuum.

En oppløsning av 98,5 deler 1-3-{4-(4-klor-2-nitrofenyl)-amino-7-1-piperidinylopropyl}-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on i 360 deler metylbenzen surgjøres med 2-propanol som på forhånd er mettet med gassformig hydrogenklorid. Etter en stunds koking felles det ut en olje. Den overliggende fasen dekanteres fra og den gjenværende olje suspenderes i vann.

Suspensjonen innstilles alkalisk med konsentrert ammoniumhydrok-sydoppløsning. Produktet ekstraheres med metylbenzen. Ekstrak-tet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystal-liseres fra 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres og tørkes og gir 68 deler (75,5%) 1- β -{4-(4-klor-2-nitrofenyl)amino-7-1-piperidiny1}-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on.

En blanding av 21,5 deler 1- β -{4-(4-klor-2-nitro-fenyl)-amino-7-1-piperidiny1}-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on og 240 deler metanol hydrogeneres ved normaltrykk og ved romtemperatur med 5 deler Raney-nikkel. Etter opptak av bereg-net mengde hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet inn-dampes og gir 20 deler (100%) 1- β -{4-(2-amino-4-klorfenyl)-amino-7-1-piperidiny1}-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on som inndampningsrest.

Eksempel XXI

En blanding av 21,5 deler 1- β -{4-(4-klor-2-nitro-fenyl)amino-7-1-piperidiny1}-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on og 240 deler metanol hydrogeneres ved normaltrykk og rom-temperatur med 10 deler palladium/trekull-katalysator 10%. Etter opptak av beregnet mengde hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet inndampes og gir 18,5 deler (100%) 1- β -{4-(2-aminofenyl)amino-7-1-piperidiny1}-propyl-1,3-dihydro-2H-benz-imidazol-2-on som inndampningsrest.

Eksempel XXII

Til en omrørt blanding av 39,2 deler 3-(2-nitro-fenyl)-amino-1-propanol og 225 deler triklormetan settes dråpe-vis 35,7 deler sulfinylklorid (eksoterm reaksjon, temperaturen stiger til 45°C). Etter tilsetningen fortsetter man å føre i 6 timer ved tilbakeløpstemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes og gir 43 deler (100%) N-(3-klorpropyl)-2-nitrobenzenamin som en inndampningsrest.

En blanding av 43 deler N-(3-klorpropyl)-2-nitro-benzenamin, 47,8 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on, 30,3 deler N,N-dietyletanamin og 180 deler N,N-dimetylacetamid omrøres og oppvarmes i 6 timer ved 100°C. Reaksjonsblandingen avkjøles og helles opp i 1500 deler vann. Det utfelte produktet filtreres fra, vaskes med vann og med 2,2'-oksybispropan og tørkes og gir 64 deler (78,3%) 5-klor-1,3-di-hydro-1-{1- β -(2-nitrofenylamino)-propyl-4-piperidiny1}-2H-

benzimidazol-2-on, sm.p. 220°C.

En blanding av 64 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-{1- $\frac{1}{3}$ -(2-nitrofenylamino)propyl-4-piperidiny1}-2H-benzimidazol-2-on i 200 deler metanol og 225 deler tetrahydrofuran hydrogeneres ved normaltrykk og romtemperatur med 10 deler Raney-nikkel-katalysator. Etter opptak av beregnet mengde hydrogen filtreres katalysatoren fra over "hyflo" og filtratet inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra en blanding av 2-propanol og etanol. Produktet filtreres fra og tørkes og gir 42 deler (70,5%) 1-{1- $\frac{1}{3}$ -(2-aminofenyl)amino-7-propyl-3}-4-piperidiny1-5-klor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 196°C.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1

En blanding av 4,6 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 5 deler 1-(p-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on, 10 deler natriumkarbonat, 0,2 deler kaliumjodid og 80 deler 4-metyl-2-pentanon røres ved tilbakeløp over natten. Etter avkjøling filtreres det utfelte produktet fra og gnis ut to ganger: først i en kokende blanding av 4-metyl-2-pentanon og 2-propanol og derpå i kokende metanol. Produktet filtreres fra igjen og krystalliseres fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann som gir 4,5 deler 8- $\frac{1}{3}$ -(1,3-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)propyl-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on, sm.p. 215,4°C.

Eksempel 2

På samme måten som i eksempel XXIII og med ekvivalente mengder av de aktuelle utgangsstoffer fremstilles følgende forbindelser:

8- $\frac{1}{3}$ -(6-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on-hemihydrat, sm.p. 233°C,

1-(4-fluorfenyl)-8- $\frac{1}{3}$ -(2,3-dihydro-5,6-dimetyl-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on, sm.p. 245,2°C,

8-{3- $\frac{1}{2}$,3-dihydro-2-okso-3-(2-propenyl)-1H-benzimidazol-1-yl-7-propyl-3}-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on, sm.p. 114°C,

8- $\frac{1}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1- $\frac{1}{3}$ -(trifluormetyl)fenyl-1,3,8-triazaspiro- $\frac{4}{5}$ decan-4-on, sm.p. 198,2°C,

- 8- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 228°C,
- 8- $\frac{3}{3}$ -(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 171,7°C,
- 8- $\frac{3}{3}$ -(6-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 255-256°C,
- 1-(4-fluorfenyl)-8- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-5-(trifluormetyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ -decan-4-on, sm.p. 259,7°C,
- 8- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-3-metyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 186°C,
- 1-(4-klor-3-metylphenyl)-8- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 208,6°C, og
- 8- $\frac{3}{3}$ -(1H-benzimidazol-1-yl)propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 191°C.

Eksempel 3

En blanding av 4,2 deler 4-klor-1,3-dihydro-3-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, 2,5 deler 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, 10 deler natriumkarbonat og 80 deler 4-metyl-2-pentanone omrøres ved tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen avkjøles og vann tilsettes. Det utfelte produkt filtreres fra og krystalliseres to ganger fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann og gir 0,8 deler (17%) 8- $\frac{3}{3}$ -(7-klor-1,3-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 258,4°C.

Eksempel 4

På lignende måte som i eksempel XXV og ved å utføre reaksjonen i N,N-dimetylformamid som oppløsningsmiddel fremstilles følgende forbindelser fra de aktuelle utgangsstoffer:

- 8- $\frac{3}{3}$ -(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 233,7°C og
- 8- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-5-metyl-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro $\frac{4}{4},\frac{5}{5}$ decan-4-on, sm.p. 255,5°C.

Eksempel 5

En blanding av 5 deler 1,3-dihydro-1-(3-jodpropyl)-3-metyl-2H-benzimidazol-2-on, 3,4 deler 1-fenyl-1,3,8-triaza-

spiro[4,5]decan-4-on, 2,65 deler natriumkarbonat og 22,5 deler N,N-dimetylformamid omrørt og oppvarmet i 2 timer ved 70°C. Reaksjonsblandingen avkjøles og helles ut i vann hvorpå man får en oljeaktig felling. Den overliggende vannfasen dekanteres fra og den gjenværende olje oppløses i triklormetan. Oppløsningen tørkes, filtreres og dampes inn. Residuet renses ved kolonnekromatografi på silikagel med en blanding av triklormetan og 5%-ig metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes hvilket gir 1 del 8-[3-(1,3-dihydro-3-metyl-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)propyl]-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on, sm.p. 164,4°C.

Eksempel 6

En blanding av 8 deler 5,6-diklor-1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, 9,2 deler 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on og 90 deler N,N-dimetylformamid omrøres og oppvarmes ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen inndampes og vann tilsettes inndampningsresten. Det hele instilles alkalisk med ammoniumhydroksyd og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten renses ved kolonnekromatografi på silikagel med en blanding av triklormetan og 10%-ig metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Den faste resten gnis ut i 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres fra og tørkes og gir 2 deler 8-[3-(5,6-diklor-1,3-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)propyl]-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on, sm.p. 275,2°C.

Eksempel 7

En blanding av 2,3 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 2,5 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on, 3,2 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 80 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes ved tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og vann tilsettes. Det uoppløste produktet filtreres fra og renses ved kolonnekromatografering på silikagel med en blanding av triklormetan og 10%-ig metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Residuet krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres og krystalliseres fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann som gir 1,3 deler (30%) 5-klor-1-[1-3-

(1,3-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)propyl-4-piperidiny-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 242,5°C.

Eksempel 8

På lignende måte som i eksempel XXIX og med ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles følgende forbindelser:

5-klor-1- $\frac{1}{2}$ -3-2,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl-7-2-metylpropyl-4-piperidiny-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest,

6-klor-1- $\frac{3}{4}$ -(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hydrat, sm.p. 179,6°C,

1- $\frac{3}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-2H-benzimidazol-2-on-2-propanolat, sm.p. 159°C,

6-klor-1,3-dihydro-1- $\frac{3}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 273°C,

1- $\frac{3}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 225°C,

1,3-dihydro-1- $\frac{3}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-5-(trifluormetyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 263,4°C,

5-klor-1- $\frac{3}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny-7-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 253-255°C,

5-klor-1- $\frac{1}{2}$ -3-2,3-dihydro-2-okso-3-(2-propenyl)-1H-benzimidazol-1-yl-7-propyl-4-piperidiny-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 153,4°C,

1- $\frac{3}{3}$ -(2,3-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(2H)-pyridiny-7-propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 206,6°C,

5-klor-1- $\frac{1}{2}$ -3-2,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl-7-propyl-4-piperidiny-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 165,2°C, og

1- $\frac{1}{4}$ -(1H-benzimidazol-1-yl)butyl-4-piperidiny-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 157,1°C.

Eksempel 9

En blanding av 5,3 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5-metyl-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 4,3 deler 1,3-dihydro-1-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on, 6,4 deler natriumkarbonat og 200 deler 4-metyl-2-pentanon røres og kokes ved tilbakeløp over natten med vannavskiller. Etter avkjøling tilsettes vann og sjiktene separeres. 4-metyl-2-pentanon-fasen tørkes, filtreres og inndampes. Den oljeaktige resten renses ved kolonnekromatografering på silikagel med en blanding av triklormetan og metanol (90:10 volumdeler) som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes hvilket gir 6 deler (67%) 1-{3-/4-(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny1}propyl-1,3-dihydro-5-metyl-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest.

Eksempel 10

På lignende måte som i eksempel XXXI og med ekvivalente mengder av de aktuelle utgangsstoffer fremstilles følgende forbindelser:

1-{3-/4-(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny1}propyl-1,3-dihydro-5-metyl-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest,

3-{3-/4-(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny1}propyl-1,3-dihydro-5-metyl-1-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on som en oljeaktig rest,

1-{1-/3-(1H-benzimidazol-1-yl)propyl-4-piperidiny1}-5-klor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 224°C og

5-klor-1-{1-/3-(2-okso-3(2H)-benzooksazolyl)propyl-4-piperidiny1}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 212,3°C

Eksempel 11

En blanding av 5,4 deler 3-(3-brompropyl)-2(3H)-benzotiazolon, 4,5 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on, 5,3 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes ved tilbakeløp i 3 timer med vannavskiller. Etter avkjøling tilsettes vann og sjiktene separeres. Den organiske fase tørkes, filtreres og inndampes. Residuet krystalliseres fra en blanding av 4-metyl-2-pentanon og 2-propanon. Produktet filtreres og tørkes og gir 2,5 deler (31%) 5-klor-1,3-dihydro-1-{1-/3-(2-okso-3(2H)-

benzotiazolyl)propyl-7-4-piperidinyl-3-2H-benzimidazol-2-on,
sm.p. 184,1°C.

Eksempel 12

Etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel XXXIII får man 1- $\frac{1}{3}$ -(1H-benzotriazol-1-yl)propyl-7-4-piperidinyl-3-5-klor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 203,4°C, ved omsetning av 1-(3-brompropyl)-1H-benzotriazol med 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-on.

Eksempel 13

En blanding av 5 deler 1,3-dihydro-1-(3-jodpropyl)-3-metyl-2H-benzimidazol-2-on, 3,75 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-on, 2,65 deler natriumkarbonat og 22,5 deler N,N-dimetylformamid røres ved 70-80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles, helles ut på vann og utfelte produkt filtreres fra. Det oppløses i triklormetan. Oppløsningen tørkes, filtreres og inndampes. Residuet krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon og gir 3 deler (43%) 5-klor-1- $\frac{1}{3}$ -(1,3-dihydro-3-metyl-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)propyl-7-4-piperidinyl-3-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 166,5°C

Eksempel 14

En blanding av 7,6 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, 5,5 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-on, 5 deler natriumkarbonat og 63 deler N,N-dimetylformamid omrøres og oppvarmes i oljebad ved 50-60°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen helles ut i vann. Det utfelte produktet filtreres fra, tørkes og renses ved kolonnekromatografi på silikagel med en blanding av triklormetan og 10% metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Den faste rest krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres fra og omkrystalliseres fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann. Produktet filtreres igjen fra og oppløses i en blanding av 4-metyl-2-pentanon og litt N,N-dimetylformamid. Oppløsningen filtreres til den er klar og filtratet konsentreres til en mengde på ca. 10 volumdel. Konsentratet gnis ut i metanol. Fellingen filtreres fra og tørkes og gir 1,27 deler 5-klor-1- $\frac{3}{4}$ -(5-klor-1,3-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-7-propyl-3-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 229-236°C.

Eksempel 15

En blanding av 7 deler 1-(3-klorpropyl)-5-fluor-1,3-dihydro-3-(1-metyl)-2-fenyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 5 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on, 4,25 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres ved tilbakeløp over natt. Blandingen avkjøles til romtemperatur, vann tilsettes i sjiktene separeres. Den organiske fasen tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten røres og kokes ved tilbakeløp over natten med en oppløsning av 55 deler saltsyreoppløsning 6N i 40 deler etanol. Oppløsningsmidlet inndampes og residuet opptas i vann. Blandingen innstilles alkalisk med ammoniumhydroksyd og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten renses ved kolonnekromatografi på silikagel med en blanding av triklormetan og metanol som elueringsmiddel (95:5 volumdeler). De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Inndampningsresten omdannes til hydrokloridsaltet i 2-propanol. Saltet filtreres fra og tørkes og gir 1,2 deler 1-{3- $\frac{1}{4}$ -(5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny1}propyl}-5-fluor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid-hydrat, sm.p. 250°C.

Eksempel 16

På samme måten som beskrevet i eksempel XXXVII fremstilles:

5-klor-1-{1- $\frac{1}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-butyl}-4-piperidiny1}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hemihydrat, sm.p. 258°C ved omsetning av 1-(4-klorbutyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on med 5-klor-1,3-dihydro-1,4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on,

og

1-{1- $\frac{1}{3}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl}-4-piperidiny1}-1,3-dihydro-3-(1-metyletyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 174,3°C, ved omsetning av 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on med 1-(1-metyletyl)-3-(4-piperidiny1)-2H-benzimidazol-2-on.

Eksempel 17

En blanding av 6 deler 1-{3- $\frac{1}{4}$ -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny1}propyl}-1,3-dihydro-5-metyl-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 12 deler saltsyreopp-

løsning, 30 deler vann og 40 deler etanol omrøres først en stund ved 50°C og videre i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes og residuet krystalliseres fra en blanding av 4-metyl-2-pentanon og 2-propanol. Produktet filtreres og tørkes og gir 3,7 deler (40%) 1-{3-[4-(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]propyl}-1,3-dihydro-5-metyl-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid-hydrat, sm.p. 251,4°C.

Eksempel 18

På lignende måte som i eksempel XXXIX fremstilles følgende forbindelser fra de tilsvarende (1-metyletenyl)substituerte analoge:

5-klor-1-{1-[3-(2,3-dihydro-5-metyl-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid-hydrat, sm.p. 213,3°C,

5-klor-1-{1-[3-(2,3-dihydro-6-metyl-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hemihydrat, sm.p. 195,4°C, og

5-klor-1-{1-[3-(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-2-metylpropyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 244°C.

Eksempel 19

En blanding av 38 deler karbondisulfid, 6 deler 1-[1-{3-[N-(2-aminofenyl)amino]propyl]-4-piperidiny]-5-klor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on og 32 deler etanol røres og kokes ved tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen inndampes og residuet krystalliseres fra etanol. Produktet filtreres fra og omkrystalliseres fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann hvilket gir 3 deler (45,5%) 5-klor-1-{1-[3-(2,3-dihydro-2-tio-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)-propyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 266,6°C.

Eksempel 20

En blanding av 4 deler 1-[1-{3-[N-(2-amino-5-klorfenyl)amino]propyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 6 deler konsentrert saltsyreoppløsning og 30 deler mursyre røres ved tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen inndampes og vann tilsettes residuet. Blandingen innstilles alkalisk med fortynnet ammoniumhydroksydoppløsning og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes og residuet krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon,

filtreres og omkrystalliseres fra 2-propanol hvilket gir 1,1 deler (27%) 1-{1- β -(6-klor-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 214,9°C.

Eksempel 21

En blanding av 20 deler 1- β -(4-{2-amino-4-klorfenyl}amino-7-1-piperidinyl)propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 52 deler karbondisulfid og 120 deler etanol røres ved tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen filtreres etter avkjøling og filtratet inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra 2-propanol. Produktet filtreres fra og omkrystalliseres fra etanol som gir etter tørking 7,5 deler (34%) 1-{3- β -(5-klor-2,3-dihydro-2-tiokso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl}propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 254,3°C.

Eksempel 22

På lignende måte som beskrevet i eksempel XLIII fremstilles 1-{3- β -(2,3-dihydro-2-tiokso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl}propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 248,5°C ved å omsette 1- β -(4-{2-aminofenyl}amino-7-1-piperidinyl)propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on med karbondisulfid.

Eksempel 23

En blanding av 2,21 deler 1-{3- β -(5-klor-2,3-dihydro-2-tiokso-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl}propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 0,71 deler jodmetan, 0,28 deler natriummetanolat og 40 deler metanol røres over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes. Inndampningsresten røres med vann og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres fra og tørkes og gir 1,1 deler 1- β -(4-{5-klor-2-(metyltio)-1H-benzimidazol-1-yl}-7-1-piperidinyl)propyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 196,1°C.

Eksempel 24

En blanding av 5 deler 5-klor-1-{1- β -(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 10 deler eddiksyreanhydrid og 90 deler metylbenzen røres ved tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og det hele innstilles alkalisk med fortynnet natriumkarbonatoppløsning. Sjøktene skilles fra

og den organiske fasen tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra metylbenzen. Produktet filtreres fra og omkrystalliseres fra metylbenzen hvilket gir 4,5 deler 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(3\text{-acetyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 185,3°C.

Eksempel 25

Til en omrørt oppløsning av 1 del 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on i 32 deler etanol settes en oppløsning av 0,35 deler (+)-2,3-dihydroksy-1,4-butandisyre i 8 deler etanol. Etter røring settes produktet til krystallisering. Krystallene filtreres fra og tørkes og gir 1 del (+)-5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-2,3-dihydroksy-butandioat-etanolat, sm.p. 153,5°C.

Eksempel 26

En omrørt oppløsning av 1 del 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on i 20 deler etanol mettes med gassformig hydrogenklorid. Dette dannede hydrokloridsalt krystalliserer under røring. Krystallene filtreres fra og tørkes og gir 0,6 deler (53%) 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid-hydrat, sm.p. 195,7°C.

Eksempel 27

En oppløsning av 1 del 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on i 40 deler etanol surgjøres med 2-propanol på forhånd mettet med gassformig hydrogenklorid. Under avkjøling lar man det dannede hydrokloridsaltet krystallisere og man får 1 del (83%) 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(1,3\text{-dihydro-2-okso-2H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid-etanolat, sm.p. 213,7°C.

Eksempel 28

10,2 deler 5-klor-1- $\{1-\sqrt{3}-(2,3\text{-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl})\text{-propyl-4-piperidinyl}\}$ -1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on omdannes til (+)-2,3-dihydroksybutandioat-saltet i 100 deler vann ved tilbakelempstemperatur. Oppløsningen behand-

les i 10 minutter med en blanding av 0,5 deler aktivert trekull og 0,2 deler hyflo. Blandingen filtreres over hyflo og filtratet avkjøles til man har en oljeaktig produkt. Fellingen stivner ved oppvarming. Man lar det hele avkjøle til romtemperatur og rører i 3 timer ved denne temperatur. Produktet filtreres fra, vaskes med vann og tørkes i vakuum i 18 timer ved 60°C og gir 10,24 deler (85,3%) 5-klor-1-{1-[3-(2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-hemi- α -(R*,R*)-7 (+)-2,3-dihydroksybutandioat-hydrat, sm.p. 184,1°C, $[\alpha]_D^{25} = +5,13^\circ$ (c = 1% CH₃OH).

Eksempel 29.

En blanding av 6,7 deler 5-klor-1,3-dihydro-1-(3-hydroksypropyl)-2H-benzimidazol-2-on-metansulfonat, 4,2 deler 4-(4-klorfenyl)-4-piperidinol, 3,2 deler natriumkarbonat og 32 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og oppvarmes ved 50-60°C i 1,5 time. Reaksjonsblandingen helles ut i is-vann. Det utfelte produkt filtreres fra og oppløses i triklormetan. Oppløsningen vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Den faste resten renses ved kolonnekromatografering på silikagel med en blanding av triklormetan og 10%-ig metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Den faste rest røres i en liten mengde triklormetan. Produktet filtreres fra og krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon som gir 2 deler (24%) 5-klor-1-{3-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]propyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 190,8°C.

Eksempel 30.

En blanding av 3,58 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-2H-benzimidazol-2-on, 3,17 deler 4-(4-klorfenyl)-4-piperidinol, 5,3 deler natriumkarbonat, 0,2 deler kaliumjodid og 160 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes ved tilbakeløp i 24 timer med vannavskiller. Etter avkjøling tilsettes vann og sjiktene separeres. Den organiske fase tørkes, filtreres og inndampes. Residuet omdannes til hydrokloridsaltet i metanol og 2-propanol. Saltet filtreres fra og tørkes og gir 1,7 deler 1-{3-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]propyl}-1,3-dihydro-5,6-dimetyl-2H-benzimidazol-2-on-hydroklorid, sm.p. 260,8°C.

Eksempel 31

En blanding av 2,3 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, 2,12 deler 4-(4-klorfenyl)-4-piperidinol, 3,2 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid og 80 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes ved tilbakeløp i 36 timer. Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes vann og sjiktene siles fra hverandre. Det organiske sjiktet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten renses ved kolonnekromatografering på silikagel med en blanding av triklormetan og 10% metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Residuet krystalliseres fra metylbenzen og gir 1 del (26%) 1-{3-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]-7-propyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 134,2°C.

Eksempel 32

Etter samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel LIII og ved ekvivalente mengder av passende utgangsstoffer får man de følgende forbindelser:

6-klor-1-{3-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]-7-propyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 180,6°C,

1-[3-{4-[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]-7-4-hydroksy-1-piperidinyl}-7-propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 189,2°C,

1-{3-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]-7-propyl}-1,3-dihydro-3-(2-propenyl)-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 141,3°C,

1-{4-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]-7-butyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 160,6°C og

1-[3-(1H-benzimidazol-1-yl)propyl]-7-4-(4-klorfenyl)-4-piperidinol, sm.p. 160°C.

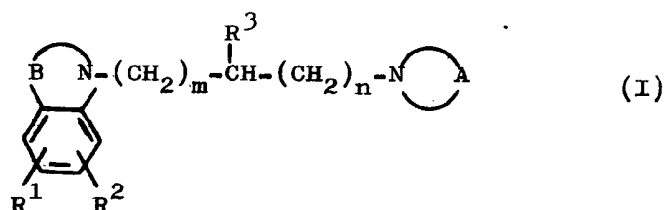
Eksempel 33

En blanding av 5 deler 1-(3-klorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-metyletenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 3,9 deler 4-(4-fluorfenyl)-4-piperidinol, 5,3 deler natriumkarbonat og 80 deler 4-metyl-2-pentanon røres og kokes under tilbakeløp i 48 timer ved vannavskiller. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, vann tilsettes og det hele innstilles alkalisk med 15 deler natriumhydroksydoppløsning 60%. Sjiktene skilles fra hverandre og den organiske fasen tørkes, filtreres og inndampes.

Residuet renses ved kolonnekromatografering på silikagel med en blanding av triklormetan og 10% metanol som elueringsmiddel. De rene fraksjoner oppsamles og elueringsmidlet avdampes. Oljeresten oppløses i 2-propanon. Oppløsningen surgjøres med 2-propanol, på forhånd mettet med gassformig hydrogenklorid, og man rører under tilbakeløp i 15 minutter. Oppløsningsmidlet avdampes og det dannede hydrokloridsaltet oppløses i vann. Den fri base frigjøres på kjent måte med fortynnet natriumhydroksydoppløsning. Produktet ekstraheres med 4-metyl-2-pentanon. Ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Inndampningsresten krystalliseres fra metylbenzen, produktet filtreres fra og tørkes og gir 2,5 deler 1-{3-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]propyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, sm.p. 135,4°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1-(benzazolylalkyl)piperidin-derivater med formel



og deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter hvor:

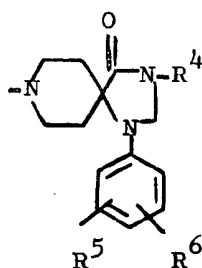
R^1 og R^2 betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluor-metyl,

B betegner en to-verdig gruppe $\begin{matrix} L & O \\ | & || \\ -N-C- & -NH-C- & -S-C- & -O-C- \end{matrix}$,
 $-N=N-$ og $-N=CH-$, hvor L betegner hydrogen, lavere alkyl, lavere alkanoyl eller lavere alkenyl, og hvor nevnte to-verdige grupper er bundet til benzenkjernen med deres heteroatom,

R^3 betegner hydrogen eller metyl,

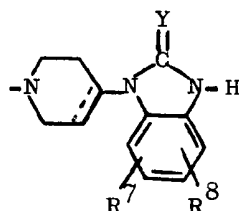
m og n betegner tall på 1 til 2 og

gruppen $-N \bigcirc A$ betegner
 a) en gruppe med formel



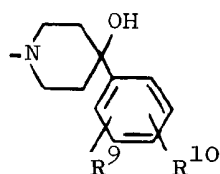
hvor R^4 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R^5 og R^6 betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl,

b) en gruppe med formel



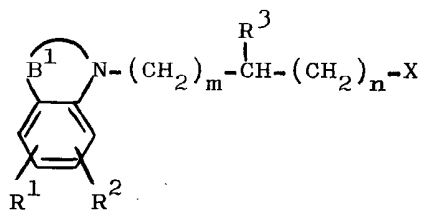
hvor R^7 og R^8 betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl, Y betegner O eller S, og den strekede linje angir at dobbeltbindingen mellom 3- og 4-C-atomet i piperidinkjernen er valgfri, forutsatt at når Y er lik S finnes en ekelbinding mellom nevnte 3- og 4-C-atomet i piperidinkjernen og at M da er hydrogen,

c) en gruppe med formel



hvor R^9 betegner hydrogen, halogen, eller trifluormetyl og R^{10} betegner hydrogen eller halogen, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

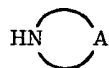
a) omsetter en forbindelse med formel



(II)

hvor B^1 har samme betydning som B bortsett fra $-NH-\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}C-$, og X betegner en egnet reaktiv esterfunksjon avledet fra den tilsvarende alkohol,

med en forbindelse med formel

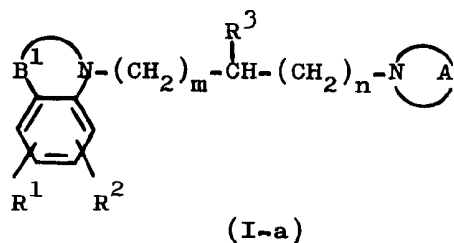


(III)

i et egnet organisk oppløsningsmiddel, for fremstilling av en forbindelse med formel

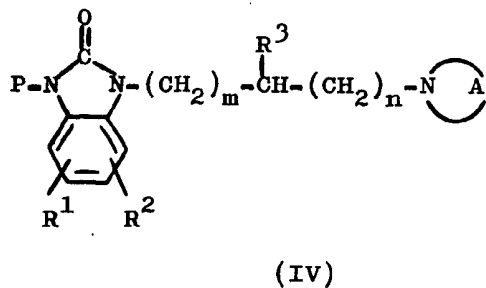
145472

48

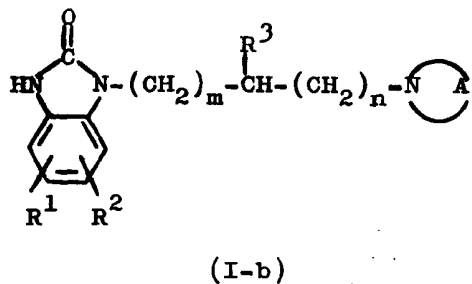


eller

b) fjerner beskyttelsesgruppen P på kjent måte fra en forbindelse med formel

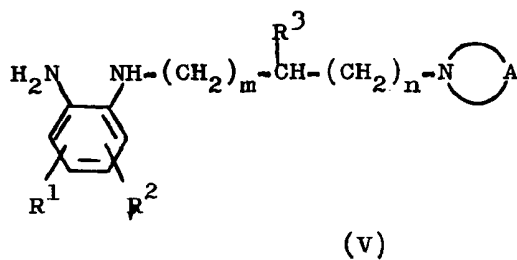


for fremstilling av en forbindelse med formel

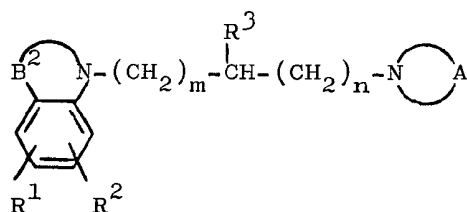


eller

c) ringslutter en forbindelse med formel

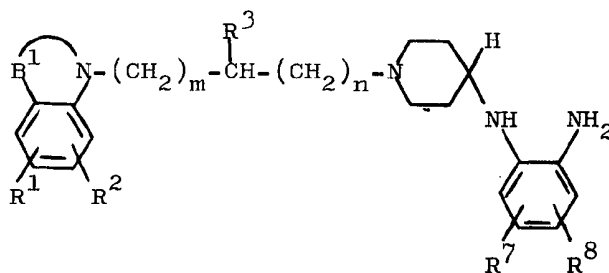


ved hjelp av et egnet ringslutningsmiddel på kjent måte, for fremstilling av en forbindelse med formel



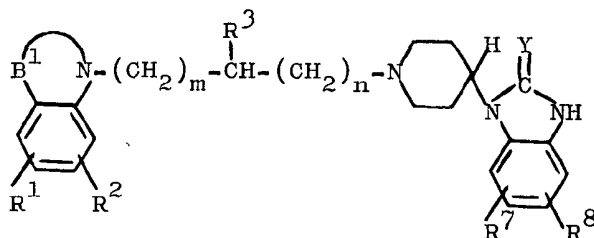
(I-c)

hvor B² betegner -NH-C(=O)- , -NH-C(=S)- eller -N=CH- eller
d) ringslutter en forbindelse med formel



(VI)

på kjent måte ved hjelp av egnede ringslutningsmidler, for fremstilling av en forbindelse med formel



(I-d)

eller

e) og i forbindelser der L er hydrogen innfører L lik lavere alkyl eller lavere alkanoyl, og om ønsket, fremstiller farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av produktene oppnådd under fremgangsmåtene a til e.