

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 792262 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792262

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.07.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.07.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.07.1978 CH 7844/74

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Science Union et Cie, Societe, 14, Rue du Val D'Or, Suresnes, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Regnier, Gilbert, France, RANSKA, (FR)

2 • Dhainaut, Alain, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 • Duhault, Jacques, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 • Boulanger, Michelle, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

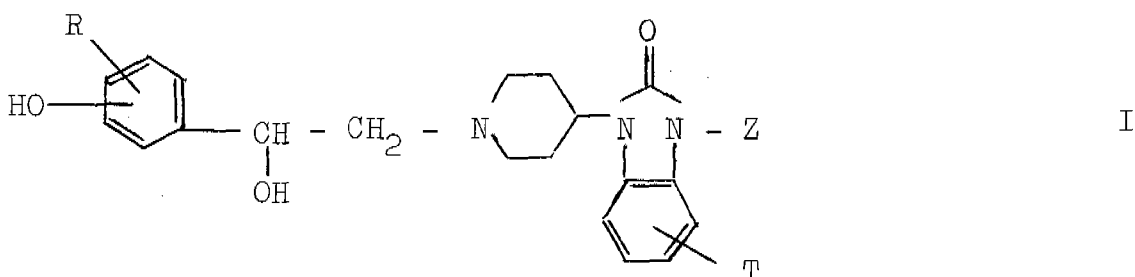
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien piperidyylibentsimidatsolinoni-johdannaisien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya piperidylbenzimidazolinon-derivat.

Menetelmä uusien piperidyylibentsimidatsolinoni-
johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för
framställning av nya piperidylbentzimidazolinon-derivat

Tämä keksintö koskee menetelmää valmistaa piperidyylibentsimi-
datsolinoniyhdisteitä, joiden kaava on



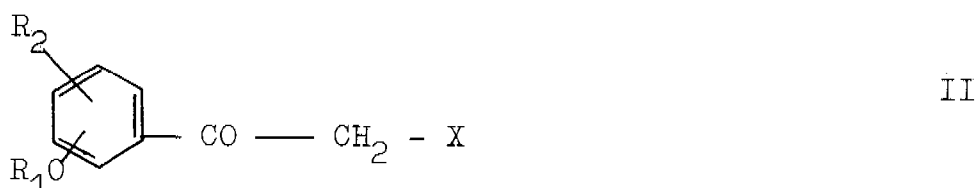
jossa R on vetyatomi, hydroksi- (OH-), hydroksimetyyli- (HO-CH₂-),
metoksykarbonyyli- (CH₃-O-CO-), formamido- (H-CO-NH-), asetamido-
(CH₃-CO-NH-), mesyyliamino- (CH₃-SO₂-NH-), oksaaliamino- (HOOC-CO-
NH-), etoksalyyliamino- (C₂H₅OOC-CO-NH-), karbamoyyli- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-}$),
ureido- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-NH-}$) tai sulfamoyyliaminoradikaali ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-SO}_2\text{-NH-}$),
R' ja R'', jotka ovat joko samanlaiset tai erilaiset, ovat kumpikin

vetyatomi tai alkyyliradikaali, joka sisältää 1-5 hiiliatomia, T on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkyyli- tai alkoksiradikaali, jotka kummatkin sisältävät 1-5 hiiliatomia ja Z on vetyatomi tai alkyyli- tai alkenyyliradikaali, jotka kummatkin sisältävät 1-5 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa.

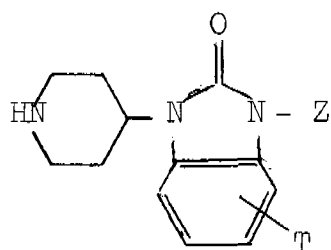
Edellä esitettyihin määritelmiin voidaan mainita esimerkkeinä halogeeniatomeista: kloori-, bromi- ja fluoriatomit, alkyyliradikaaleista: metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli- ja pentyyli- radikaalit, alkoksiradikaaleista: metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi- ja pentyylioksiradikaalit ja alkenyyliradikaaleista: allyyli-, iso-propenyli-, butenyli- ja pentenyli- radikaalit.

Tämä keksintö koskee myös yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamista. Happoadditiosuolat ovat mieluummin fysiologisesti siedettäviä happoadditiosuoloja.

Tämä keksintö koskee menetelmää valmistaa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että saatetaan haloasetofenoni, jonka yleinen kaava II on

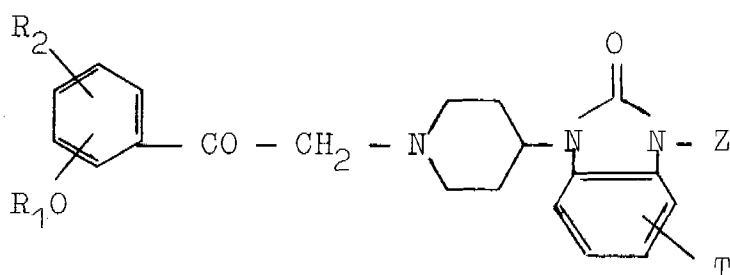


jossa X on kloori- tai bromiatomi, R_1 on vetyatomi tai helposti hydrolysoitavissa oleva suojaryhmä, kuten esimerkiksi asetyyli- tai bentsyyliradikaali ja R_2 on vetyatomi, tai hydroksi-, asetoksi-, bentsyylioksi-, hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, bentsyylioksimetyyli-, metoksikarbonyyli- ($\text{CH}_3\text{-O-CO-}$), formamido- (H-CO-NH-), asetamido- ($\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$), mesyyliamino- ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$), oksaali-amino- (HOOC-CO-NH-), etoksalyyliamino- ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC-CO-NH-}$), karbamoyyli- ($\text{R}'\text{N-CO-}$), ureido- ($\text{R}'\text{N-CO-NH-}$) tai sulfamoyyliaminoradikaali ($\text{R}'\text{N-SO}_2\text{-NH-}$), R' ja R'' tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan piperidyylibentsimidatsolinonin kanssa, jonka yleinen kaava III on



III

jossa Z ja T tarkoittavat samaa kuin edellä, sen jälkeen pelkistetään näin saatu yleisen kaavan IV mukainen yhdiste



IV

jossa R_1 , R_2 , T ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja pelkistetyn yhdisteen sisältäessä suojaryhmiä, poistetaan nämä suojaryhmät tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Tällainen reaktio on edullista suorittaa saattamalla kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet reagoimaan liuoksessa polaarissa liuotimessa, kuten esimerkiksi alifaattisessa alkoholissa tai ketonissa, jossa on 4-5 hiiliatomia tai dimetyyliformamidissa, lämpötilassa, joka on $110-140^{\circ}\text{C}$, reaktion kuluessa muodostuvan halogeenivedyn sitovan akseptorin läsnäollessa. Akseptoreina voidaan mainita esimerkiksi karbonihapon alkalimetallisuolat, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatti tai käytetään ylimäärää kaavan III mukaista piperidyylibentsimidatsolinonia, ylimäärän toimiessa happoakseptorina.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen pelkistäminen on edullista suorittaa alkalimetallihydridillä, kuten esimerkiksi natriumboorihydridillä (BH_4Na), kaliumboorihydridillä (BH_4K) tai natriumsyaaniboorihydridillä ($\text{BH}_3\text{CH Na}$), polaarissa liuotimessa, kuten esimerkiksi veteen sekoittuvassa alifaattisessa alkoholissa tai tetrahydrofuraanissa. On myös edullista suorittaa tämä pelkistys vedyllä paineessa, joka on 5-70 ilmakehän välillä, ryhmän VIII metallia sisältävän katalyytin, kuten palladium-hiilen, platinan tai nikkelin läsnäollessa,

polaarisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi veteen sekoittuvassa alifaattisessa alkoholissa, lämpötilassa, joka on 25-80°.

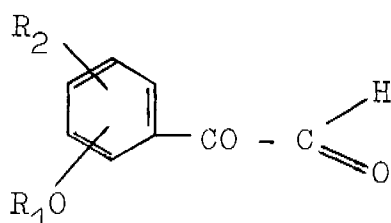
Suojaryhmä tai -ryhmät, joka/joita voi esiintyä näin saadussa kaavan IV mukaisessa pelkistetyssä yhdisteessä, voidaan sen jälkeen poistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, joko lievällä happamalla hydrolyysillä (erityisesti asetyyliryhmä) tai hydraamalla katalyytin, kuten esimerkiksi palladium-hiilen tai platinan, läsnäollessa vety-atmosfäärissä (bentsyyli-ryhmä).

Yleisen kaavan II mukaiset haloasetofenonit ovat joko tunnettuja ja kuvattuja kirjallisuudessa tai niitä valmistetaan menetelmän mukaan, jonka ovat esittäneet Larsen et al. J.Med.Chem. 10, 462 (1967).

Yleisen kaavan III mukaiset 1-(4-piperidyyli)-bentsimidatsolin-2-onit valmistetaan lähtemällä vastaavista 1-(1-trifenyylimetyyli-4-piperidyyli)-bentsimidatsolin-2-oneista.

1-(4-piperidyyli)-bentsimidatsolin-2-oni on kaupallinen tuote.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää valmistaa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että alkyloiden pelkistetään seos, jossa on edellä määritellyn kaavan III mukaista piperidyylibentsimidatsolinonia ja fenyyli- glyksaalia, jonka yleinen kaava V on



V

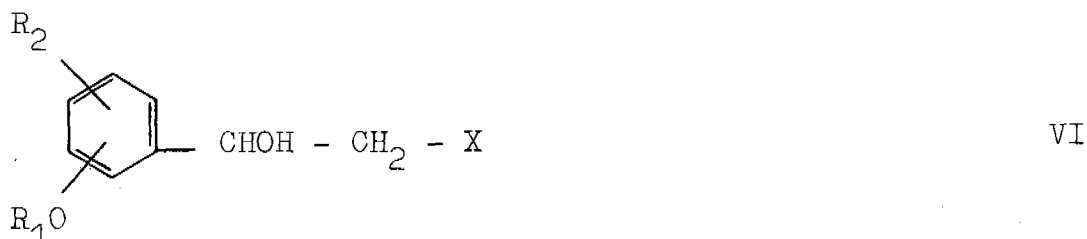
jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tällainen alkyloiva pelkistys suoritetaan edullisesti menetelmän mukaan, joka vastaa menetelmää, jonka ovat esittäneet G.Fodor et al., Am.Soc. 71, 1045 (1945), jolloin työskennellään 5-10 ilmakehän vetypaineessa ryhmän VIII metallia sisältävän katalyytin, kuten esimerkiksi platinan tai palladium-hiilen, läsnäollessa polaarissa liuottimessa, kuten veteen sekoittuvassa alifaattisessa alkoholissa lämpötilassa, joka on 25-80°C.

Suojaryhmä tai -ryhmät, joka/joita voi esiintyä kaavan V mukaisessa yhdisteessä lohkaistaan pelkistuksen kuluessa. Kuitenkin asetyyliryhmän ollessa kysymyksessä on sopivaa suorittaa pelkistys laimeassa happamassa väliaineessa.

Yleisen kaavan V mukaiset fenyyli glykoksaalit ovat joko tunnettuja ja kuvattuja kirjallisuudessa tai niitä valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on esittäneet G.Fodor et al, Am.Soc. 71, 1045 (1949).

Tämä keksintö koskee myös menetelmää valmistaa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että saatetaan edellä määritellyn kaavan III mukainen piperidyylibentsimidatsolino reagoimaan halohydriinin kanssa, jonka yleinen kaava VI on



jossa X, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tällainen reaktio on edullista suorittaa polaarisisä liuotuksessa kuten esimerkiksi alifaattisissa alkoholissa, joka sisältää 4-5 hiiliatomia tai dimetyyliformamidissa lämpötilassa, joka on $110-140^{\circ}$, reaktion kuluessa muodostuvan halogeenivedyn sitovan akseptorin läsnäollessa. Akseptoreina voidaan mainita esimerkiksi karbonihapon alkalimetallisuolat, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatti tai käytetään ylimäärää kaavan III mukaista piperidyylibentsimidatsolinonia, ylimäärän toimiessa happoakseptorina.

Suojaryhmä tai -ryhmät, joka/joita voi esiintyä kondensaatio- tuotteessa voidaan sen jälkeen poistaa edellä annettujen, tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan VI mukaiset lättöhalohydriinit valmistetaan esimerkiksi lähtemällä vastaavista yleisen kaavan II mukaisista haloasetofenoneista, pelkistämällä ne alkalimetalliboorihydridillä. Niitä käytetään yleensä ra'assa muodossa, ilman puhdistusta.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka saadaan edellä esitettyillä menetelmillä, ovat amfoteerisia heikkoja emäksiä, jotka liukenevat vahvoin happoihin ja emäksiin.

Tämä keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden additiosuolojen valmistamiseksi, erityisesti vahvojen happojen kanssa saatujen additiosuolojen ja aivan erityisesti fysiologisesti siedettävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Happoina, joita voidaan käyttää näiden suolojen muodostamiseen, voidaan mainita esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, rikki-, metaanisulfony- ja isetionihapot.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti siedettävät suolat omaavat arvokkaita, farmakologisia ja terapeuttisia ominaisuuksia, erityisesti keuhkoputkea laajentavia, β -adrenergisia ja anti-allergisia ominaisuuksia.

Niiden myrkyllisyys on alhainen ja niiden LD_{50} , määritetty hiirillä, on korkeampi kuin 1600 mg/kg oraalisesti annettuna ja korkeampi kuin 200 mg/kg intraperitonaalisesti annettuna riippuen yhdisteestä.

Keuhkoputkea laajentava aktiviteetti tutkittiin marsussa menetelmän mukaan, jonka ovat esittäneet H. Konzett ja R. Rossler Arch. Exp. Path. U. Pharm. 195, 71, (1940). Esimerkin 1 yhdiste, joka on 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, injektoituna suonensisäisesti annoksena, joka on 0,010 - 0,050 mg/kg, estää täydellisesti bronkospasman, joka on aiheutettu antamalla suonensisäisesti joko histamiinia, serotoninia tai asetyylikoliinia ja "slow reacting substance"n vaikutuksen annoksena, joka on 0,050 - 0,100 mg/kg. Muilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä tällainen täydellinen bronkospasman estyminen havaitaan annoksissa, jotka voivat vaihdella, riippuen yhdisteestä, 0,5 - 10 mg/kg annettaessa suonensisäisesti.

Kokeessa, joka suoritetaan kuten A.K. Armitage on esittänyt julkaisussa Brit. J. Pharmacol. 17, 196 (1961), tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joita annostetaan intraperitonaalisesti annoksina, jotka vaihtelevat 0,5 - 20 mg/kg riippuen yhdisteistä, estävät 50 %:sesti marsussa 4 %:sella histamiini-aerosolilla aikaansaadun vaikutuksen.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joita annetaan intraperitonaalisesti annoksina, jotka vaihtelevat 5 - 20 mg/kg, estävät 50 %:sesti anafylaktisen shokin, joka aikaansaadaan annostamalla 5 %:sta albumiini-aerosolia marsuille, jotka on etukäteen herkistetty albumiinille. Tämä koe, joka suoritettiin jokaisella testattavalla yhdisteellä kuuden marsun ryhmälle, tapahtui seuraavasti:

Marsut käsiteltiin intraperitonaalisesti injektoimalla 100 mg/kg ovalbumiinia, joka oli emulgoitu Freundin-apuaineeseen. Neljä viikkoa myöhemmin suoritetaan herkistettyjen marsujen valinta seuraavasti: eläimet, jotka olivat paastolla edellisestä päivästä alkaen, käsitellään aerosolilla, joka sisältää 5 %:sta ovalbumiinia, ja merkitään muistiin ajat, ennen syvän hengenahdistuksen ja sen jälkeisen pre-kooman ilmenemistä. Tämän jälkeen valittiin seuraaviin testeihin marsut, joilla syvä hengenahdistus ilmenee alle kolmessa minuutissa ovalbumiini-aerosolilla käsittelyn alkamisesta. Kahdeksan päi-

vää myöhemmin testattavat yhdisteet injektoidaan intraperitonaalisesti näihin valittuihin marsuihin, jotka olivat paastolla edellisestä päivästä alkaen, 20 minuutin kuluttua nämä marsut käsiteltiin aerosolilla, joka sisälsi 5 %:sta ovalbumiinia. Merkitään muistiin ajat, jotka kuluvat ennenkuin syvä hengenahdistus ja sen jälkeinen pre-kooma ilmenevät ja testattavien yhdisteiden suojavaikutus saadaan näin määritettyä.

Edelleen havaittiin vaikutus passiiviseen iho-anafylaksiin, joka aikaansatiin rotissa Ovary'n tekniikalla (Prog. Allergy 5, 459-508, S. Karger Basel/New York), kun keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin suonensisäisesti annoksina, jotka vaihtelivat 0,050 - 2,5 mg/kg riippuen yhdisteistä.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden fysiologisesti siedettävien suolojen edellä esitetyt farmakologiset ominaisuudet ja alhainen myrkyllisyys mahdollistavat niiden käytön terapiassa erityisesti hoidettaessa kaikkia sairauksia, joissa on välttämätöntä estää antigeeni-vasta-aine-reaktiot kuten autoimmuuniset, allergiset ja anti-inflammatoriset sairaudet ja aivan erityisesti hoidettaessa sairauksia, joissa β -adrenerginen lisävaikutus on toivottava, kuten astmaattisessa hengenahdistuksessa.

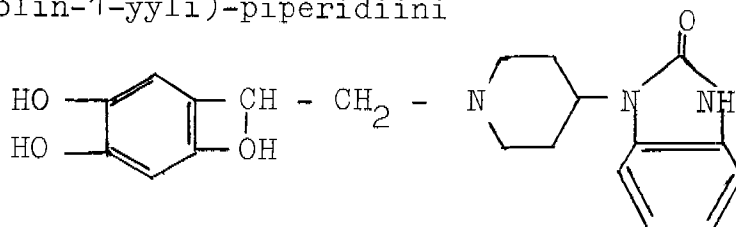
Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisten koostumusten valmistamista, jotka sisältävät aktiiviaiaineena kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti siedettäviä additiosuoloja, seoksessa tai yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantajan ja aivan erityisesti kantajan kanssa, joka on sopiva aerosolilla annostamiseen.

Näin saadut farmaseuttiset koostumukset ovat edullisesti yksiköannosmuodoissa, kuten esimerkiksi tabletteina, rakeina, kapsелеina, suppositoreina, injektoitavina tai juotavina liuoksina tai aerosoleina. Ohjeeksi voidaan mainita, että esimerkin 1 mukaista yhdistettä voidaan käyttää annoksina, jotka vaihtelevat 100 - 750 μ g aktiiviai-
netta puhallusta kohden.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, sulamispisteet on määritetty kapillaariputkessa ellei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1

1-[2-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi-7-etyyli-4-(2-okso-bentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini



Ensimmäinen menetelmä

Suspensiota, jossa oli 6,87 g 3,4-dihydroksifenyyli-kloori-metyyliketonia (kaupallinen valmiste) ja 8 g 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä (kaupallinen valmiste) sul.p. 183-185°C 640 ml:ssa metyylietyyliketonia, kuumennettiin 12 tuntia palautusjäähdyttään 1,95 g:n kuivaa natriumkarbonaattia ja 0,1 g:n natriumjodidia läsnäollessa. Sen jälkeen, kun reaktio oli tapahtunut täydellisesti, sakka suodatettiin pois ja pestiin vedellä. Kuivaamisen jälkeen saatiin 14 g raakaa emästä, joka muutettiin hydrokloridiksi metanolissa lisäämällä kloorivety-eetteriä. Saatiin 8 g 1-(3,4-dihydroksifenasyyli)-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini-hydrokloridia, valkeina kiteinä, jotka sulavat 310-313°C:ssa.

Liuosta, jossa oli 7 g näin saatua hydrokloridia 770 ml:ssa 90 %:sta etanolia, hydrattiin 6 tuntia käyttämällä mukana 10 g palladium-hiiltä, joka sisälsi 10 % painostaan palladiumia, 70 ilmakehän vetypaineessa.

Kun pelkistys oli tapahtunut täydellisesti, katalyytti suodatettiin pois, liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja näin saatu hydrokloridi liuotettiin vesipitoiseen liuokseen, joka sisälsi 10 % NaHCO₃. Lopulta saatiin 2,5 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä, beige-värisinä kiteinä, jotka sulivat 216-217°C:ssa.

Toinen menetelmä

Liuosta, jossa oli 11,5 g 2,4-dibentsyylioksifenyyli-glyoksalia, sul.p. 98°C (valmistettu tekniikalla, jonka ovat esittäneet G. Fodor et al. Am.Soc. 71, 1045 (1949)) ja 7,25 g 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä 500 ml:ssa 90 %:sta etanolia, hydrattiin viiden ilmakehän paineessa käyttämällä mukana 5 g palladium-hiiltä, joka sisälsi 10 % painosta palladiumia. Kun teoreettinen määrä vetyä oli absorboitunut, katalyytti suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Kiteistä jäännöstä hämmennettiin kaksi kertaa 50 ml:n kanssa kiehuva vettä, sen jälkeen suodatettiin ja liuotettiin 100 ml:aan monometaanisulfonihapon normaali-liuosta. Liukenematon aine uutettiin kloroformilla ja vesipitoinen happoliuos tehtiin natriumbikarbonaatilla alkaliseksi kunnes pH oli 8. Emäs kiteytyi. Pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 6 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä, beige-värisinä kiteinä, jotka sulivat 215-216°C:ssa.

Kolmas menetelmä

Liuosta, jossa oli 8,4 g 1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-kloori-1-etanolia, sul.p. 102°C (valmistettu lähtemällä 3,4-dihydroksifenyyli-kloorimetyyliketonista menetelmällä, joka on samanlainen kuin O. Hinsberg'in tekniikka. Saksalainen patentti no 362 039, 16 marraskuuta 1922) ja 10,8 g 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä 250 ml:ssa butanolia, keitettiin 8 tuntia palautusjäähdyttäen 6,9 g:n kaliumkarbonaattia läsnäollessa.

Sen jälkeen kun reaktio oli tapahtunut täydellisesti, näin muodostunut suola suodatettiin ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöstä hämmennettiin sen jälkeen kaksi kertaa 50 ml:n kanssa kiehuva vettä, sen jälkeen suodatettiin ja liuotettiin 100 ml:aan monometaanisulfonihapon normaaliliuosta. Liukenematon aine uutettiin kloroformilla ja vesipitoinen happoliuos tehtiin natriumbikarbonaatilla alkaliseksi kunnes pH oli 8. Emäs saostui. Pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 9 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä, beige-värisinä kiteinä, jotka sulivat $215-216^{\circ}\text{C}$:ssa.

Esimerkit 2 - 14

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkissä 1 kuvatuilla menetelmillä:

2) 1- $\bar{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sul.p. $213-215^{\circ}\text{C}$, (metyyliisyanidi).

3) 1- $\bar{2}$ -(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen hydrokloridin sul.p. $256-260^{\circ}\text{C}$ (etanoli).

4) 1- $\bar{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen hydrokloridin sul.p. 360°C (etanoli).

5) 1- $\bar{2}$ -(3-metoksikarbonyyli-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sul.p. $206-209^{\circ}\text{C}$ (metanoli).

6) 1- $\bar{2}$ -(3-karbamoyyli-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi $\bar{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini.

7) 1- $\sqrt{2}$ -(3-ureido-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sul.p. 214-218°C (etanoli).

8) 1- $\sqrt{2}$ -(3-sulfamoyyliamino-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen hydrokloridin sul.p. 188°C (etanoli/vesi - 90/10).

9) 1- $\sqrt{2}$ -(3-mesyyliamino-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen hydrokloridin sul.p. 230-233°C (etanoli).

10) 1- $\sqrt{2}$ -(3-etoksalyyliamino-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini.

11) 1- $\sqrt{2}$ -(3-oksaali-amino-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sul.p. 258-260°C (vesi).

12) 1- $\sqrt{2}$ -(3-formamido-4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen hydrokloridin hemihydraatin sul.p. 266-270°C (vesi).

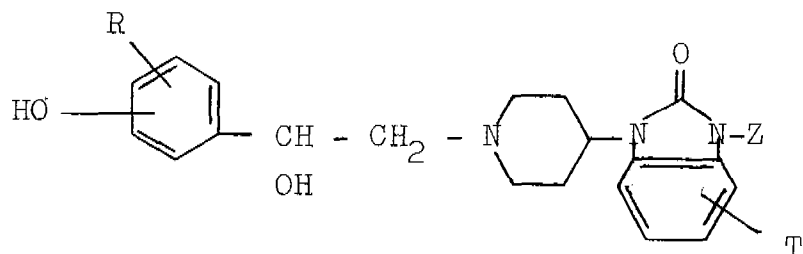
13) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(3-metyyli-2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sul.p. 244-246°C, sen hydrokloridin monohydraatin sul.p. 178-186°C (etanoli 95 %).

Lähtöaine 4-(3-metyyli-2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, sen karbonaatin sul.p. 145-150°C, valmistettiin lähtemällä 1-trifenylimetyyli-4-(3-metyyli-2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, sul.p. 284-289°C, joka valmistettiin lähtemällä 1-trifenylimetyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, sul.p. 292-296°C.

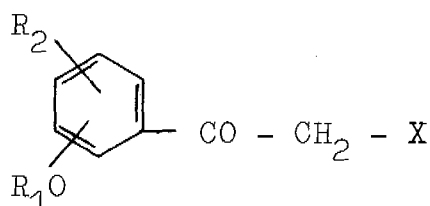
14) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi7-etyyli-4-(3-allyyli-2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini.

Patenttivaatimus

Menetelmä piperidyylibentsimidatsolinoniyhdisteen, jonka kaava on

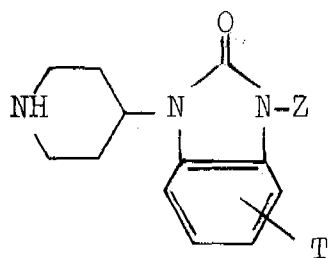


jossa R on vety, hydroksi (OH-), hydroksimetyyli (HO-CH₂-), metoksykarbonyyli (CH₃-O-CO-), formamido (H-CO-NH-), asetamido (CH₃-CO-NH-), mesyyliamino (CH₃-SO₂-NH-), oksaali-amino (HOOC-CO-NH-), etoksalyyli-amino (C₂H₅-OOC-CO-NH-), karbamoyyli ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-CO-}$), ureido ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-CO-NH-}$), tai sulfamoyyliamino ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-SO-NH-}$), R' ja R'', jotka ovat joko samantyyppiset tai erilaiset, ovat kumpikin vety tai alkyyliryhmä, joka sisältää 1-5 hiiliatomia, T on vety, halogeeni, alkyyliryhmä tai alkoksi, jotka sisältävät 1-5 hiiliatomia, ja Z on vety, alkyyliryhmä tai alkenyyli, jotka sisältävät 1-5 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa, ja sen fysiologisesti siedettävien suolojen valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että joko saatetaan haloasetofenoni, jonka yleinen kaava II on



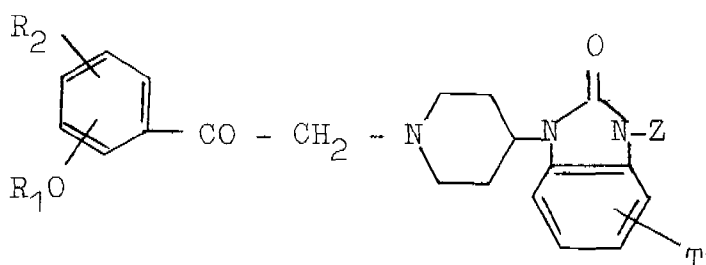
II

jossa X on kloori- tai bromiatomi, R₁ on vetyatomi tai helposti hydrolysoitavissa tai hydrattavissa oleva suojaryhmä, ja R₂ on vetyatomi tai hydroksi-, asetoksi-, bentsyylioksi-, hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, bentsyylioksimetyyli-, metoksykarbonyyli- (CH₃-O-CO-), formamido- (H-CO-NH-), asetamido- (CH₃-CO-NH-), mesyyliamino- (CH₃-SO₂-NH-), oksaali-amino- (HOOC-CO-NH-), etoksalyyliamino- (C₂H₅-CO-NH-), karbamoyyli- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-CO-}$), ureido- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-CO-NH-}$) tai sulfamoyyliradikaali ($\begin{smallmatrix} R' \\ \text{---} \end{smallmatrix} \text{N-SO}_2\text{-NH-}$), R' ja R'' tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan piperidyylibentsimidatsolinonin kanssa, jonka yleinen kaava III on



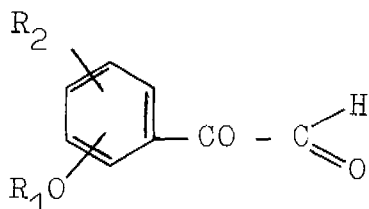
III

jossa Z ja T tarkoittavat samaa kuin edellä, jonka jälkeen pelkistetään näin saatu yhdiste, jonka yleinen kaava IV on



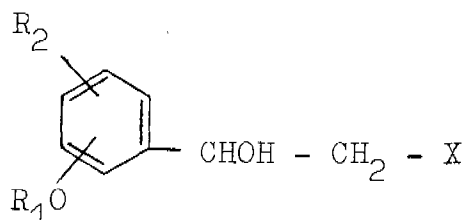
IV

jossa R_1 , R_2 , T ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja pelkistetyn yhdisteen sisältäessä suojaryhmiä, poistetaan nämä suojaryhmät tunnettujen menetelmien mukaisesti, tai suoritetaan alkyloiva pelkistys seokselle, jossa on edellä määritellyn kaavan III mukaista piperidyylibentsimidatsolinonia ja fenyyliglyoksaalia, jonka yleinen kaava V on



V

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai saatetaan edellä määritellyn kaavan II mukainen piperidyylibentsimidatsolinoni reagoimaan halohydridiinin kanssa, jonka yleinen kaava VI on

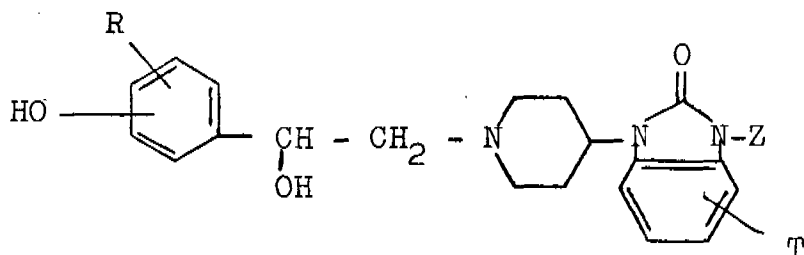


VI

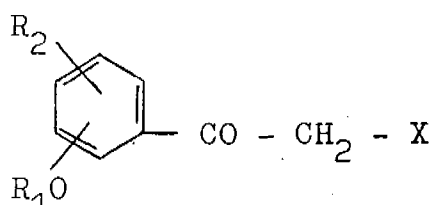
jossa X, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja kondensaatiotuotteen sisältäessä suojaryhmiä, poistetaan nämä suojaryhmät tunnettujen menetelmien mukaisesti, piperidyylibentsimidatsolinoni-johdannaisen valmistamiseksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av piperidylbensimidazolinon-föreningar med formeln

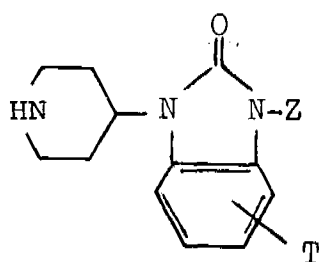


i vilken R är väte, hydroxi (OH-), hydroximetyl (HO-CH₂-), metoxikarbonyl (CH₃-O-CO-), formamido (H-CO-NH-), acetamido (CH₃-CO-NH-), mesylamino (CH₃-SO₂-NH-), oxalamino (HOOC-CO-NH-), etoxalylamino (C₂H₅OOC-CO-NH-), karbamoyl ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-}$), ureido ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-NH-}$), eller sulfamoylamino ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-SO}_2\text{NH-}$), i vilka R' och R'' är antingen likadana eller olika och vardera betyder väte eller alkyl innehållande 1-5 kolatomer, T är väte, halogen, alkyl eller alkoxi, vilka innehåller 1-5 kolatomer, och Z är väte, alkyl eller alkenyl, vilka innehåller 1-5 kolatomer i en rak eller förgrenad kedja, och deras fysiologiskt tolererbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man antingen låter en haloacetofenon med den allmänna formeln



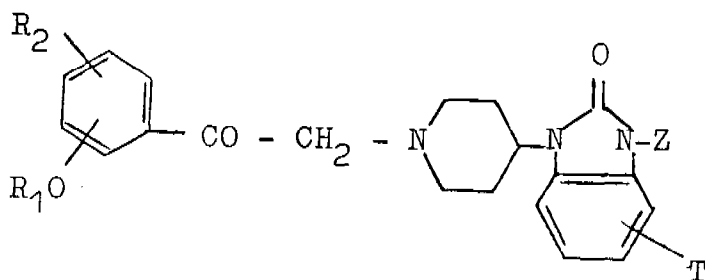
II

i vilken X är en klor- eller bromatom, R₁ är en väteatom eller en lätt hydrolyserbar eller hydrerbar skyddsgrupp, och R₂ är en väteatom eller en hydroxi-, acetoxi-, bensyloxi-, hydroximetyl-, acetoximetyl-, bensyloksimetyl-, metoxikarbonyl- (CH₂-O-CO-), formamido- (H-CO-NH-), acetamido- (CH₃-CO-NH-), mesylamino- (CH₃-SO₂-NH-), oxalamino- (HOOC-CO-NH-), etoxalylamino- (C₂H₅-CO-NH-), karbamoyl- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-}$), ureido- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-CO-NH-}$) eller sulfamoyl- ($\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix} \text{N-SO}_2\text{NH-}$)-radikal, varvid R' och R'' betyder detsamma som tidigare, reagera med en piperidylbensimidazolinon med den allmänna formeln



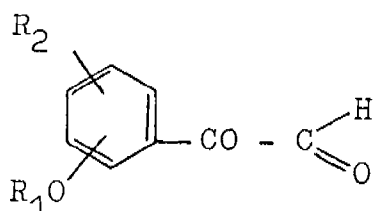
III

i vilken Z och T betyder detsamma som ovan, varefter den sålunda erhållna föreningen med den allmänna formeln



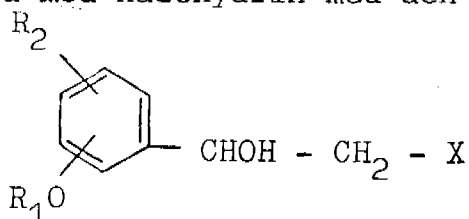
IV

i vilken R_1 , R_2 , T och Z betyder detsamma som tidigare, reduceras, och då den reducerade föreningen innehåller skyddsgrupper, avlägsnar man dessa skyddsgrupper enligt kända metoder, eller utför en alkylerande reduktion av en blandning av det tidigare definierade piperidylbensimidazolinonet med formeln III och fenylglyoxal med den allmänna formeln



V

i vilken R_1 och R_2 betyder detsamma som tidigare, eller låter det tidigare definierade piperidylbensimidazolinonet med formeln II reagera med halohydrin med den allmänna formeln



VI

i vilken X, R_1 och R_2 betyder detsamma som tidigare och då kondensationsprodukten innehåller skyddsgrupper, avlägsnar man dessa skyddsgrupper enligt kända metoder, för framställning av piperidylbensimidazolinonderivat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland P 59589 (COTD 401/04)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike P 1469467 (COTD)

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3929801 (COTD 401/04)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Reena Laita