NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **302119** (13) B1

(51) Int Cl^6 C 07 D 235/30, A 61 K 31/415

Patentstyret

(21) Søknadsnr	922475	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	23.06.92		
(24) Løpedag	23.06.92	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	28.12.92	(30) Prioritet	24.06.91, US, 720021
(45) Meddelt dato	26.01.98		

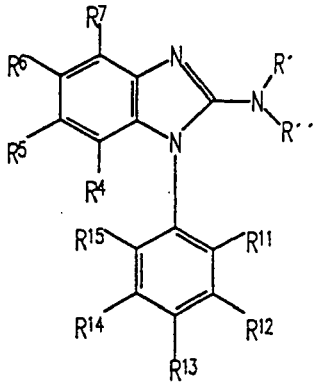
(73) Patenthaver NeuroSearch A/S, Smedeland 26, DK-2600 Glostrup, DK
(72) Oppfinner Oskar Axelsson, Malmö, SE
Mikkel Thaning, Hjärup, SE
Peter Moldt, Humlebæk, DK
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Imidazolforbindelser, farmasøytiske preparater som omfatter en slik forbindelse, samt anvendelser derav for fremstilling av farmasøytiske preparater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelse med formelen



hvor R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer; R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN; R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet; to av R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller fenyl, og den siste av R^{12}, R^{13} og R^{14} er pyrrolidyl, piperidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, CO_2R^{III}, hvor R^{III} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, $NR^{IV}R^V$, hvor R^{IV} og R^V uavhengig av hverandre er hydrogen, C_{1-6}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, acyl, eller hvor R^{IV} og R^V sammen danner en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer; R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring; eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav. Farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene. Anvendelse av forbindelsene ved behandling av sykdommer i sentralnervesystemet, slik som iskemi, migrene, epilepsi, psykose, parkinsonisme og depresjon. Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse gjelder terapeutisk aktive forbindelser og deres anvendelser for fremstilling av et medikament samt farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har verdifull aktivitet som kalsiumkanalblokkere som gjør dem anvendbare i behandlingen av f.eks. anoksi, iskemi, psykose og migrene.

Det er velkjent at en akkumulering av kalsium (kalsiumoverbelastning) i hjernen ses etter anoksi, iskemi, migrene og andre hyperaktivitetsperioder i hjernen, slik som etter epileptiske konvulsjoner. En ukontrollert høy konsentrasjon av kalsium i hjernecellene er kjent for å forårsake de fleste av de degenerative endringer som er forbundet med de ovenfor nevnte sykdommer. Forbindelser som kan blokkere kalsiumkanalene i hjernecellene, vil derfor kunne anvendes i behandlingen av anoksi, iskemi, migrene, epilepsi og i forhindringen av de degenerative endringene som er forbundet med disse.

Forbindelser som blokkerer de såkalte L-typekalsiumkanaler i sentralnervesystemet (CNS), vil være anvendbare for behandlingen av de ovenfor nevnte forstyrrelser ved direkte blokkering av kalsiumopptak i CNS.

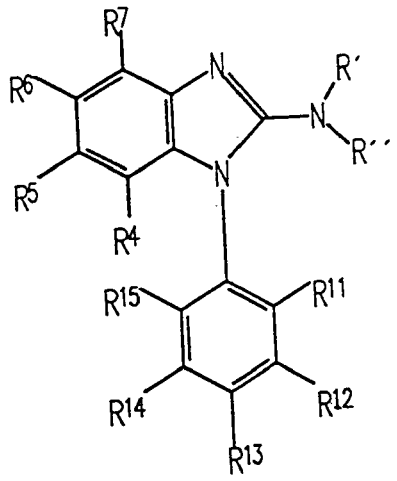
Videre er det velkjent at den såkalte N-typen av kalsiumkanaler er involvert i reguleringen av neurotransmitterfrigjørelsen. Forbindelser som blokkerer N-typen av kalsiumkanaler, vil indirekte og svært kraftfullt forhindre kalsiumoverbelastning i CNS etter hyperaktivitetsperiodene i hjernen, som beskrevet ovenfor, ved inhibering av den forøkte neurotransmitterfrigjørelse som ses etter slik hyperaktivitet, og spesielt den neurotoksiske forøkte glutamatfrigjørelse etter slike hyperaktivitetsperioder i CNS. Blokkere av N-typen av kalsiumkanaler vil dessuten være avhengige av selektiviteten til den aktuelle forbindelse som inhiberer frigjørelsen av forskjellige andre neurotransmittere, slik som aspartat, GABA, glysin, dopamin, serotonin og noradrenalin, og blokkere av N-typen av kalsiumkanaler kan derfor være anvendbare i behandlingen av psykose, parkinsonisme, depresjon, epilepsi og andre konvulsive forstyrrelser.

Det er et formål ved foreliggende oppfinnelse å til-

veiebringe forbindelser som er i stand til å blokkere L-typen og/eller N-typen av kalsiumkanaler.

Oppfinnelsen omfatter derfor det følgende, alene eller i kombinasjon.

En forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer;

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN;

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet;

to av R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller fenyl, og den siste av R^{12}, R^{13} og R^{14} er pyrrolidyl, piperidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet; og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring;

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav,

og en forbindelse som ovenfor som er 1-(2-hydroksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol,

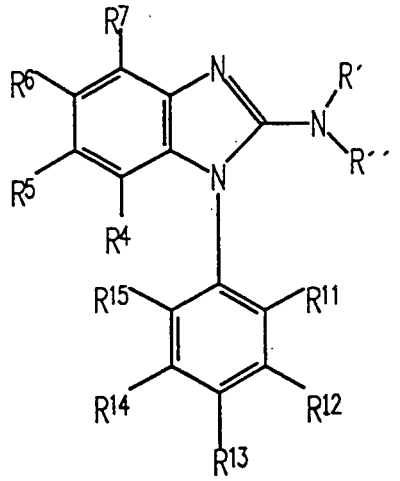
og en forbindelse som ovenfor som er 1-(2-metoksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol,

og en forbindelse som ovenfor som er 1-(2-metoksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-5-trifluormetyl-benzimidazol,

og en forbindelse som ovenfor som er 1-(3-(1-piperidyl)-fenyl)-5-fluor-2-amino-benzimidazol,

videre et farmasøytisk preparat som omfatter som aktiv bestanddel en effektiv mengde av en forbindelse som først nevnt ovenfor,

samt anvendelsen av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer;

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN;

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet;

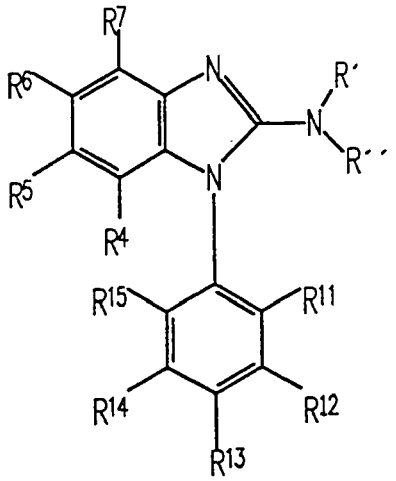
R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, fenyl, piperidyl, pyrrolidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være

rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet; og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring;

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstillingen av et medikament som kan anvendes i behandlingen av forstyrrelser hos et pattedyr, inkludert et menneske, som gir respons på blokaden av N-typen og/eller L-typen av kalsiumkanaler,

og anvendelsen av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer;

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN;

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet;

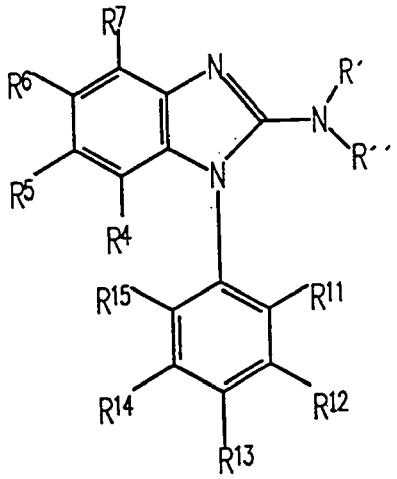
R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, fenyl, piperidyl, pyrrolidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II},

hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet; og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring;

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstillingen av et medikament som kan anvendes i behandlingen av anoksi, iskemi, migrene, epilepsi, psykose, parkinsonisme, depresjon og forhindringen av de degenerative endringer som er forbundet med anoksi, iskemi, migrene og epilepsi,

og anvendelsen av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer;

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN;

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet;

to av R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller fenyl, og den siste av R^{12}, R^{13} og R^{14} er pyrrolidyl, piperidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rett-

kjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet; og

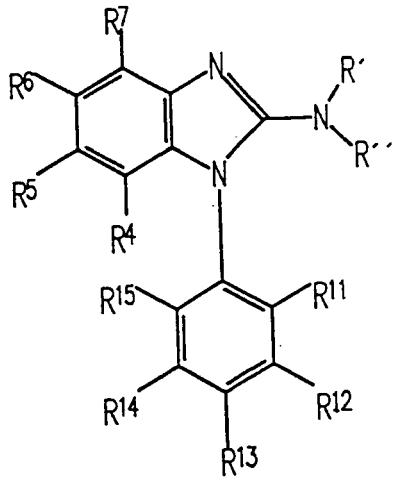
R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring;

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstillingen av et medikament som kan anvendes i behandlingen av forstyrrelser hos et pattedyr, inkludert et menneske, som gir respons på blokaden av N-typen og/eller L-typen av kalsiumkanaler.

Eksempler på farmasøytisk akseptable addisjonssalter omfatter uorganiske og organiske syreaddisjonssalter, slik som hydrokloridet, hydrobromidet, fosfatet, sulfatet, sitratet, laktatet, tartratet, maleatet, fumaratet, mandelatet, oksalatet og acetatet.

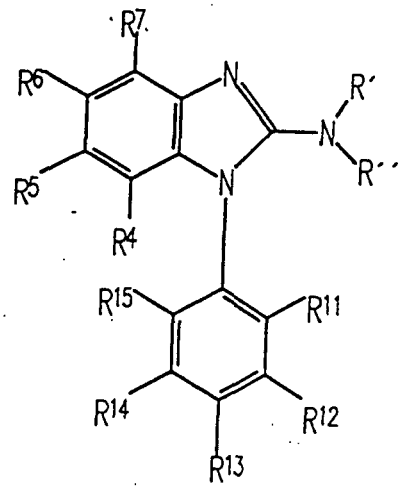
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåte hvor:

a) en forbindelse med formelen



hvor R', R'', R^4, R^5, R^6, R^7 og R^{15} har betydningene angitt ovenfor, og hvor én av R^{12}, R^{13} og R^{14} er jod og den andre av R^{12}, R^{13} og R^{14} har betydningene angitt ovenfor, omsettes med R^{12}-$B(OH)_2$, R^{13}-$B(OH)_2$ eller R^{14}-$B(OH)_2$, hvor R^{12}, R^{13} og R^{14} har betydningene angitt ovenfor, eller

b) en forbindelse med formelen



hvor R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} og R^{15} har betydningene angitt ovenfor, omsettes med cyanbromid.

Biologi

En høy innstrømning av kalsium i neuroner fra ekstracellulære deler ses etter åpning av spenningsopererte kalsiumkanaler. En slik åpning av kalsiumkanaler kan induseres ved depolarisering av neuronmembraner.

Et urenset synaptosompreparat inneholder små vesikler omgitt av neuronmembraner, og det er mulig å undersøke en åpning av spenningsopererte kalsiumkanaler i et slikt preparat.

I testen beskrevet nedenfor undersøkes innstrømning av ^{45}Ca i synaptosomer under depolariserte betingelser. Effekten av teststoffer på det depolariseringsinduserte kalsiumopptak kan således studeres.

Testfremgangsmåte

Hjernebarken fra en Wistar-rotte av hannkjønn homogeniseres i 20 ml iskald 0,32 M sakkarose. I følgende trinn holdes temperaturen ved 0-4 °C. Homogenatet sentrifugeres ved 1.000 x g i 10 minutter, og supernatanten sentrifugeres på nytt i 20 minutter ved 18.000 x g. Den erholdte pellet oppslemmes på nytt i 0,32 M sakkarose (10 ml pr. gram av opprinnelig vev).

Aliquoter av 0,05 ml av den herved erholdte synaptosomsuspensjon tilsettes til et glassrør som inneholder 0,625 ml av en NaCl-buffer (136 mM NaCl, 4 mM KCl, 0,35 mM

$CaCl_2$, 1,2 mM $MgCl_2$, 20 mM tris-HCl, 12 mM glukose, pH 7,4), samt 0,025 ml av forskjellige teststoffer i 48 % etanol. Disse rørene forinkuberes i 30 minutter på is og deretter i 6 minutter ved 37 °C.

^{45}Ca-opptak initieres ved tilsetning til de ovenfor nevnte glassrør av 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ (spesifikk aktivitet: 29-39 Ci/g, 0,5 Ci pr. rør). For depolariserte prøver inneholder de 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ KCl (145 mM), og for ikke-depolariserte prøver inneholder de NaCl (145 mM). Prøvene inkuberes i 15 sekunder.

^{45}Ca-opptaket stanses ved filtrering gjennom glassfiberfiltre, som deretter vaskes tre ganger med en iskald oppløsning av 145 mM KCl, 7 mM EGTA og 20 mM tris-HCl, pH 7,4 (5,0 ml). Radioaktiviteten på filtrene måles ved væskescintillasjonsspektrometri. Forsøk utføres in duplo.

Prøvefremstilling

De ovenfor nevnte teststoffer oppløses i f.eks. 10 ml 48 % etanol ved en konsentrasjon på 0,44 mg/ml. Fortynninger gjøres i etanol. Teststoffene testes ved konsentrasjoner på 0,1, 0,3, 1, 3, 10 .... µg/ml.

Resultater

Testverdien er gitt som IC_{50}, dvs. den konsentrasjon i µM av teststoffene som inhiberer 50 % av det kaliumstimulerte opptak av ^{45}Ca. Opptaket i kaliumdepolariserte prøver er korrigert for grunnopptak i ikke-depolariserte prøver. IC_{50}-verdien bestemmes fra en doseresponskurve.

Resultatene oppnådd ved å teste utvalgte forbindelser ifølge oppfinnelsen er presentert i tabellen nedenfor.

Tabell

Forbindelse	IC_{50} (μM)
2-(2,5-dimetoksyfenyl)-2-amino-5-trifluor-metyl-benzimidazol	0,7
1-(2-hydroksy-5-klorfenyl)-5-trifluormetyl-2-amino-benzimidazol	2,0
1-(5-(1-pyrrolidinyl)-fenyl)-2-amino-5-fluor-benzimidazol	2,0

Det er funnet (elektrofysiologiske undersøkelser under anvendelse av "patch-clamp"-teknikken beskrevet av Hamill et al., Pflügers Arch. *391*, 85-100 (1981)) at forbindelsene ifølge oppfinnelsen blokkerer N-typen av kalsiumkanaler. Flere forbindelser blokkerer N-typen av kalsiumkanaler i disse undersøkelsene ved konsentrasjoner fra 0,5 til 10 μM. Eksempler på slike forbindelser er 1-(2-hydroksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-5-trifluormetyl-benzimidazol og 1-(2-metoksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-5-trifluormetyl-benzimidazol. Forbindelsene er derfor anvendbare ved behandlingen av anoksi, iskemi og migrene (se også WO 91/07980).

Videre er det funnet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen, f.eks. 1-(2-hydroksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol, sterkt antagoniserer hypermotilitet hos mus indusert ved hjelp av amfetamin eller kokain. Dette er i fullstendig overensstemmelse med innvirkningen av kalsiumkanalblokkere av N-typen på transmitterfrigjørelse i sentralnervesystemet. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan derfor anvendes som antipsykotika.

Farmasøytiske preparater

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan, sammen med en vanlig adjuvans, bærer eller fortynner, plasseres i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoser derav og kan i slik form anvendes som faste stoffer, slik som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker, slik som oppløsninger, suspen-

sjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med slike, alle for oral anvendelse, i form av suppositorier for rektal administrering, eller i form av sterile, injiserbare oppløsninger for parenteral (inkludert subkutan) anvendelse. Slike farmasøytiske preparater og enhetsdoseformer derav kan omfatte vanlige bestanddeler i vanlige andeler, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike enhetsdoseformer kan inneholde enhver passende, effektiv mengde av den aktive bestanddel i overensstemmelse med det påtenkte daglige doseringsområdet som skal anvendes. Tabletter som inneholder 10 mg aktiv bestanddel eller mer generelt 0,1-100 mg pr. tablett, er følgelig egnede representative enhetsdoseformer.

Behandlingsmetoder

På grunn av den høye aktivitetsgrad kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres til et individ, f.eks. en levende dyrekropp, som trenger lindring, behandling eller bedring av en indikasjon som er følsom overfor aktiviteten eller påvirkningen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, inkludert følsomme overfor de Ca-kanalblokkerende egenskaper til forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres fortrinnsvis i form av et syreaddisjonssalt derav, side om side med, samtidig med eller sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner, spesielt og fortrinnsvis i form av et farmasøytisk preparat derav, enten via oral, rektal eller parenteral (inkludert subkutan) vei i en effektiv mengde. Egnede doseområder er 0,1-500 mg daglig, fortrinnsvis 1-100 mg daglig, og spesielt 1-30 mg daglig, som vanlig avhengig av den nøyaktige administreringsmåte, form som det administreres i, indikasjonene som administreringen er rettet mot, det involverte individ og kroppsvekten til det involverte individ, og preferansene og erfaringen til den behandlende lege eller veterinær.

De følgende eksempler vil illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

1-(2-hydroksy-5-trifluormetylfenyl)-2-amino-5-trifluormetyl-benzimidazol (1P)

Til en oppløsning av 2P (4,17 g, 11,2 mmol) i en blanding av DMF og trietylamin ble det tilsatt cyanbromid (1,54 g, 14,6 mmol). Blandingen ble omrørt i 26 timer ved værelsestemperatur og så fortynnet med vann (150 ml), filtrert og nøytralisert med 2 M vandig natriumhydroksid. Produktet ble frafiltrert og rekrystallisert fra etanol.

Utbytte: 430 mg, smp. > 360 °C.

I tillegg til forbindelsene 1A-1AG ble også 1-[1-(2-hydroksynaftyl)]-2-amino-benzimidazol (smp. 210 °C) fremstilt i henhold til eksempel 1. Utgangsmaterialet var i det først-nevnte tilfellet N-(2-aminofenyl)-1-amino-2-naftol.

Eksempel 2

1-(2-hydroksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol (1AC)

Til en oppløsning av 1H (100 mg, 0,32 mmol) i tørt metylenklorid under nitrogen ble det tilsatt BBr_3 (0,036 ml, 0,38 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2timer. Vann ble så tilsatt og pH regulert til 7 ved tilsetning av en vandig oppløsning av natriumkarbonat. Ekstraksjon med metylenklorid og tørking over $MgSO_4$ ble etterfulgt av kolonnekromatografi på silikagel med metylenklorid/etanol (25:1) som elueringsmiddel.

Utbytte: 40 mg, 0,13 mmol, smp. 259-261 °C.

Eksempel 3

2-amino-4,5'-diklor-2'-hydroksydifenylamin (20)

En oppløsning av 30 (6,41 g, 21,5 mmol) i en blanding av THF (100 ml) og etanol (200 ml) ble hydrogenert over 5 % palladium-på-karbon (500 mg) ved omgivelsestrykk inntil opptaket av hydrogen opphørte. Blandingen ble filtrert gjennom celitt i en kolbe som inneholdt 2,5 ml konsentrert HCl. Inndamping til tørrhet ga produktet som et mørkt, fast stoff.

Utbytte: 6,47 g, smp. 250-280 °C (dek.).

I tillegg til forbindelsene 2A-2Z ble også N-(2-aminofenyl)-1-amino-2-naftol (smp. 239-246 °C) fremstilt i henhold til eksempel 3. Utgangsmaterialet var i det førstnevnte tilfellet N-(2-nitrofenyl)-1-amino-2-naftol.

Eksempel 4

2,5-dimetoksy-2'-nitro-4'-trifluormetyldifenylamin (3N)

Til en oppløsning av 2,5-dimetoksyanilin (20 g, 130 mmol) i tørt DMF under nitrogen ble det tilsatt 80 % NaH i mineralolje (4,31 g, 143 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time, og så ble 4-klor-3-nitrobenzotrifluorid (29,45 g, 130 mmol) tilsatt. Etter omrøring over natten ved værelsestemperatur ble overskuddet av natriumhydrid ødelagt ved tilsetning av en liten mengde vann. Fortynning med 0,3 M vandig HCl ga et krystallinsk produkt som ble frafiltrert og vasket, først med vann og så med petroleter. Produktet ble oppløst i metylenklorid og filtrert gjennom en kort silikagelkolonne. Etter avdamping av oppløsningsmidlet ble det tilbake et oransjefarget, krystallinsk, fast stoff.

Utbytte: 15,33 g, smp. 93-95 °C.

I tillegg til forbindelsene 3A-3Z ble også N-(2-nitrofenyl)-1-amino-2-naftol (smp. 185-188 °C) fremstilt i henhold til eksempel 3. Utgangsmaterialet var i det førstnevnte tilfellet 3-(2-nitrofenyl)benzo[e]benzoksazol-2-on.

Eksempel 5

4,5'-bistrifluormetyl-2'-hydroksy-2-nitrodifenylamin (3P)

Til en oppløsning av 4E (5,0 g, 12,75 mmol) i dimetoksyetan ble det tilsatt 38,25 ml 1 M vandig NaOH. Blandingen ble omrørt over natten. Fortynning med vann og nøytralisering med 1 M HCl ble etterfulgt av ekstraksjon med eter. Inndamping ved værelsestemperatur ga en oransjefarget olje som utkrystalliserte etter lagring i fryseren.

Utbytte: 4,01 g, smp. 120-123 °C.

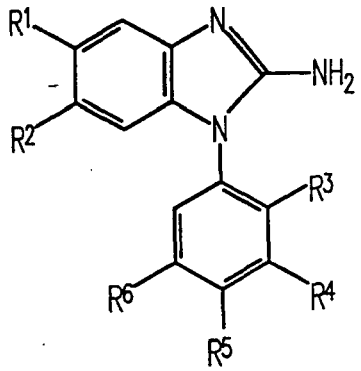
Eksempel 6

1-(2-metoksy-5-klorfenyl)-2-dimetylamino-5-trifluormetyl-benzimidazol

Til en oppløsning av 1Q (0,5 g, 1,37 mmol) i etanol ble det tilsatt K_2CO_3 (0,38 g, 2,74 mmol) og jodmetan (1,94 g, 13,7 mmol). Blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 20 timer, filtrert og inndampet til tørrhet. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel.

Utbytte: 50 mg, smp. 230-234 °C.

Tabell 1



Nr.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Smp. (°C)	Utgangs-materiale
1A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	207-208	2A
1B	CF_3	H	OH	H	H	H	190-195	2B
1C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	227-231	2C
1D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	222-224	2D
1E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	174-175	2E

1F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	194–195	2F
1G	CN	H	OH	H	H	Cl	250–254	2G
1H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	234–238	2H
1I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	214–217	2I
1J	CF_3	H	H	Cl	H	H	221–224	2J
1K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	210–212	2K
1L	H	H	OH	H	H	Cl	276–278	2L
1M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	180–184	2M
1N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	192–194	2N
1O	Cl	H	OH	H	H	Cl	286–288	2O
1P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	>360	2P
1Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	292–293	2Q
1R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	220–222	2R
1S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	201–204	2S

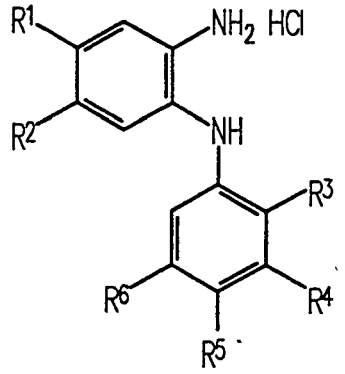
1T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	208–210	2T
1U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	213–215	2U
1V	CF_3	H	H	I	H	H	190–193	2V
1W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	239–241	2W
1X	CF_3	H	H	H	OPh	H	58–63	2X
1Y	F	H	H	1-pip.	H	H	151–153	2Y
1Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	177–179	2Z
1AA	Cl	Cl	OH	H	H	Cl	>360	1D
1AB	CF_3	H	H	H	H	CH_3	202–206	1F
1AC	H	H	OH	H	H	Ph	259–261	1H
1AD	CF_3	H	OH	H	H	CH_3	278–281	1K
1AF	CF_3	H	OH	H	H	F	230–232	1M
1AG	CF_3	H	OH	H	H	OH	149–151	1N

1-pyr. =1-pyrrolidino.

1-pip. = 1-piperidino.

Forbindelsene 1A-1Z ble fremstilt i henhold til eksempel 1 og forbindelsene 1AA-1AG i henhold til eksempel 2.

Tabell 2



Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Smp. (°C)	Utgangs-materiale
2A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	156–168 (d)	3A
2B	CF_3	H	OH	H	H	H	200–220 (d)	3B
2C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	181–184	3C
2D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	174–176	3D
2E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	184–186	3E

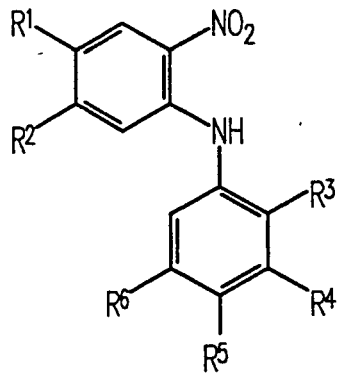
2F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	167–169	3F
2G	CN	H	OH	H	H	Cl	170–172	3G
2H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	127–150 (d)	3H
2I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	177–180	3I
2J	CF_3	H	H	Cl	H	H	182–184	3J
2K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	148–151	3K
2L	H	H	OH	H	H	Cl	245 (d)	3L
2M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	182–184	3M
2N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	156–160	3N
2O	Cl	H	OH	H	H	Cl	250–280	3O
2P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	200–205	3P
2Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	202–207	3Q
2R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	163–165	3R
2S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	78–80	3S
2T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	216–218	3T
2U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	184–186	3U
2V	CF_3	H	H	I	H	H	182–185	3V
2W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	210 (d)	3W
2X	CF_3	H	H	H	OPh	H	*	3X
2Y	F	H	H	1-pip.	H	H	220 (d)	3Y
2Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	180–183	3Z

1-pyr.=1-pyrrolidyl.

1-pip.=1-piperidyl.

*=isolert i en uren tilstand uegnet for smeltepunktbestemmelse.

Tabell 3



Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Smp. (°C)	Utgangs-materiale
3A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	112-113	c
3B	CF_3	H	OH	H	H	H	*	4A
3C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	*	c
3D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	*	c
3E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	80-82	c
3F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	94-96	c

3G	CN	H	OH	H	H	Cl	210–212	4B
3H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	olje	c
3I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	86–88	c
3J	CF_3	H	H	Cl	H	H	92–94	c
3K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	106–109	c
3L	H	H	OH	H	H	Cl	156–158	4C
3M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	131–134	c
3N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	93–95	c
3O	Cl	H	OH	H	H	Cl	199–203	4D
3P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	120–123	4E
3Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	179–181	4F
3R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	67–69	c
3S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	87–89	c
3T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	137–140	c
3U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	93–94	c
3V	CF_3	H	H	I	H	H	98–101	c
3W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	olje	c
3X	CF_3	H	H	H	OPh	H	94–96	c
3Y	F	H	H	1-pip.	H	H	olje	c
3Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	olje	c

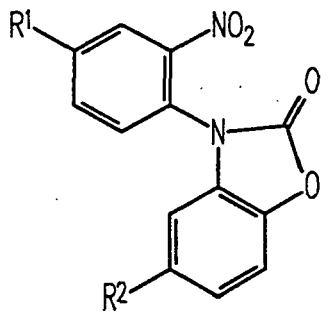
1-pyr.=1-pyrrolidyl.

1-pip.=1-piperidyl.

*=isolert i en uren tilstand uegnet for smeltepunktbestemmelse.

c=fremstilt fra kommersielt tilgjengelige eller kjente aniliner og 2-halogen-1-nitrobenzener.

Tabell 4

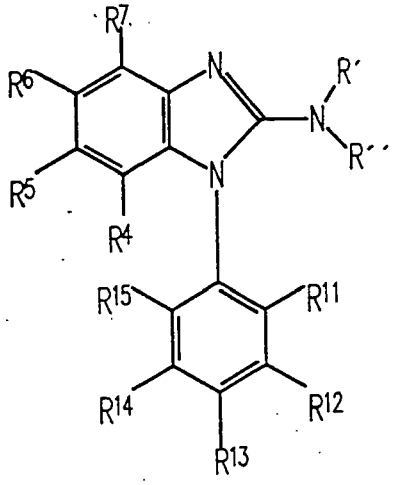


Nr.	R^1	R^2	Smp. (°C)
4A	CF3	H	*
4B	CN	Cl	228-230
4C	H	Cl	121-123
4D	Cl	Cl	172-174
4E	CF3	CF3	154-156
4F	CF3	Cl	177-180

*=isolert i en uren tilstand uegnet for smeltepunktbestemmelse.

Patentkrav

1. Forbindelse,
karakterisert ved at den har formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN,

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet,

to av R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller fenyl, og den siste av R^{12}, R^{13} og R^{14} er pyrrolidyl, piperidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 1-(2-hydroksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol.

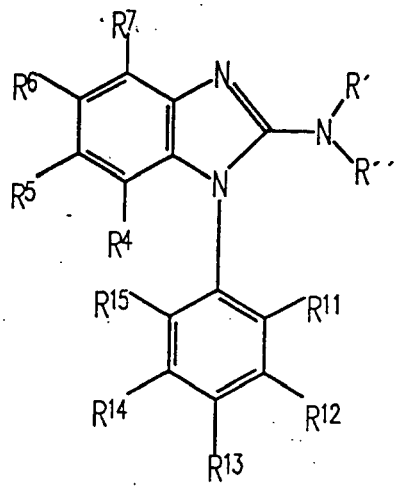
3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 1-(2-metoksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-benzimidazol.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 1-(2-metoksy-5-fenyl-fenyl)-2-amino-5-trifluormetyl-benzimidazol.

5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 1-(3-(1-piperidyl)-fenyl)-5-fluor-2-amino-benzimidazol.

6. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter som aktiv bestanddel en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1.

7. Anvendelse av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen,

CF_3 eller CN,

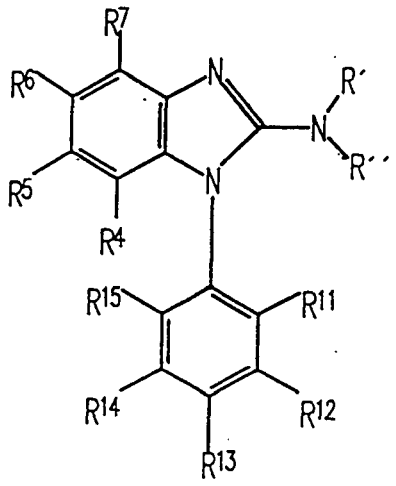
R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet,

R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, fenyl, piperidyl, pyrrolidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstilling av et medikament som kan anvendes i behandlingen av sykdommer hos et pattedyr, inkludert et menneske, som er ansvarlig for blokaden av N-typen og/eller L-typen av kalsiumkanaler.

8. Anvendelse av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen,

CF_3 eller CN,

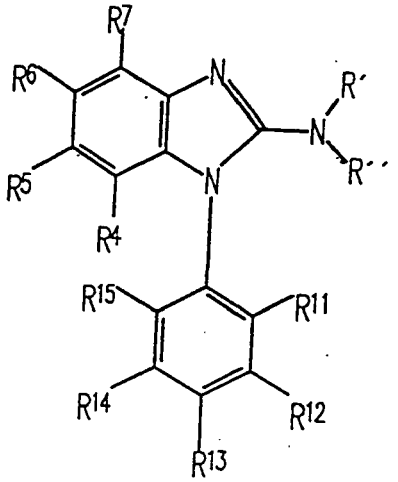
R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet,

R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, fenyl, piperidyl, pyrrolidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstilling av et medikament som kan anvendes ved behandlingen av anoksi, iskemi, migrene, epilepsi, psykose, parkinsonisme, depresjon og forhindringen av de degenerative endringer som er forbundet med anoksi, iskemi, migrene og epilepsi.

9. Anvendelse av en forbindelse med formelen



hvor

R' og R'' uavhengig av hverandre er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller R' og R'' danner sammen en alkylenkjede med 2-6 karbonatomer,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3 eller CN,

R^{11} er hydrogen, halogen, CF_3, hydroksy eller OR^I, hvor R^I er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet,

to av R^{12}, R^{13} og R^{14} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, CF_3, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, OR^{16}, hvor R^{16} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller fenyl, og den siste av R^{12}, R^{13} og R^{14} er pyrrolidyl, piperidyl eller fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med halogen, CF_3, CN, C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, OH, NO_2, CO_2H, NH_2, OR^{II}, hvor R^{II} er C_{1-4}-alkyl som kan være rettkjedet eller forgrenet, og

R^{15} er hydrogen eller sammen med R^{14} danner en ekstra benzoring,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, for fremstilling av et medikament som kan anvendes ved behandling av sykdommer hos et pattedyr, inkludert et menneske, som er ansvarlig for blokaden av N-typen og/eller L-typen av kalsiumkanaler.