

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 845084 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 845084

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D235/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.12.1984

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.12.1984

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.06.1985

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

23.12.1983 DE P_3346575.4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit**, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Hauel, Norbert**, BRD, SAKSA, (DE)

2 • **Mueller, Erich**, BRD, SAKSA, (DE)

3 • **Austel, Volkhard**, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

4 • **Heider, Joachim**, BRD, SAKSA, (DE)

5 • **Reiffen, Manfred**, BRD, SAKSA, (DE)

6 • **Diederer, Willi**, BRD, SAKSA, (DE)

7 • **van Meel, Jacobus Constantinus Antonius**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

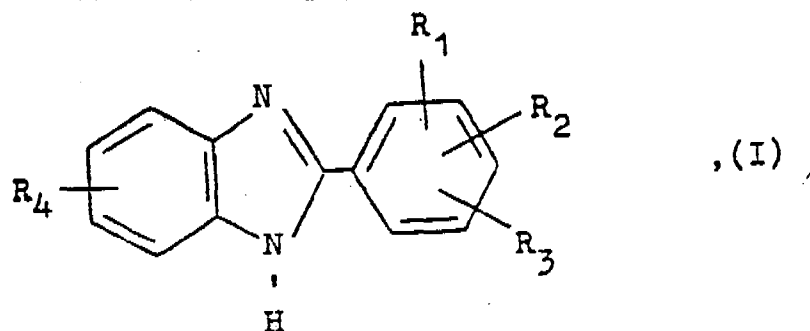
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet bentsimidatsolit, niiden valmistaminen ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet.

Nya benzimidazoler, deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

Uudet bentsimidatsolit, niiden valmistaminen ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet. - Nya benzimidazoler, deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset bentsimidatsolit



niiden tautomeerit ja niiden happoadditiosuolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Näillä yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti verenväpaineeseen ja sydänlihaksen supistuvuuteen kohdistuva vaikutus. Kohteena ovat myös näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet ja näiden valmistusmenetelmät.

Edellä olevassa yleiskaavassa I

R_1 on hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, syani-alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, aminosulfonyyli-, alkyyliaminosulfonyyli-, dialkyyliaminosulfonyyli-, alkyylisulfoksimino-, alkenyylioksi- tai alkinyylioksi-ryhmä,

R_2 on vetyatomi, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä,

R_3 on vetyatomi tai alkoksiryhmä ja

R_4 on vety- tai halogeeniatomi, syani-, nitro-, amino-,

karboksi-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyylimino-karbonyyli-, dialkyyliminokarbonyyli-, aminokarbonyyliamino-, alkyyliminokarbonyyliamino- tai dialkyyliminokarbonyyli-aminoryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, ja alkenyyli- tai alkinyyliosaa kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia.

Ryhmiin R_1 - R_4 määritelmien yhteydessä jo mainittuina merkityksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi seuraavat:

R_1 on hydroksi-, metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, bentsyylioksi-, 1-fenyylietoksi-, 2-fenyylietoksi-, 3-fenyylipropoksi-, metyyliisulfenyyli-, etyyliisulfenyyli-, isopropyliisulfenyyli-, metyyliisulfinyyli-, etyyliisulfinyyli-, n-propyyliisulfinyyli-, metyyliisulfonyyli-, etyyliisulfonyyli-, n-propyyliisulfonyyli-, isopropyliisulfonyyli-, syanimetoksi-, 2-syanietoksi-, 3-syanipropoksi-, aminosulfonyyli-, metyyliaminosulfonyyli-, etyyliaminosulfonyyli-, n-propyyliaminosulfonyyli-, dimetyyliaminosulfonyyli-, dietyyliaminosulfonyyli-, di-isopropyliaminosulfonyyli-, N-metyylietyyliaminosulfonyyli-, metyyli-sulfoksimino-, etyyliisulfoksimino-, n-propyyliisulfoksimino-, allyylioksi-, but-2-enyylioksi-, pent-2-enyylioksi-, propargyylioksi-, but-2-inyylioksi- tai pent-2-inyylioksiryhmä,

R_2 on vetyatomi, metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, isopropoksi-, bentsyylioksi-, 1-fenyylietoksi-, 2-fenyylietoksi-, 3-fenyylipropoksi-, amino-, metyyliamino-, etyyliamino-, isopropyliamino-, dimetyyliamino-, dietyyliamino-, di-n-propyyliamino-, di-isopropyliamino-, N-metyyli-etyyliamino-, N-metyyli-isopropyliamino- tai N-etyyli-n-propyyliaminoryhmä,

R_3 on vetyatomi, metoksi-, etoksi-, n-propoksi- tai isopropoksiryhmä ja

R_4 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, syani-, nitro-, amino-, karboksi-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, n-propoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, metyyliaminokarbo-

nyyli-, etyyliaminokarbonyyli-, n-propyyliaminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbonyyli-, dietyyliaminokarbonyyli-, diisopropyyliaminokarbonyyli-, aminokarbonyyliamino-, metyyliaminokarbonyyliamino-, etyyliaminokarbonyyli-, n-propyyliaminokarbonyyliamino-, dimetyyliaminokarbonyyliamino-, dietyyliaminokarbonyyliamino-, di-n-propyyliaminokarbonyyliamino- tai N-metyyli-etyyliaminokarbonyyliaminoryhmä.

Hyvänä pidetään sellaisia edellisen yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_2 tarkoittaa samaa kuin R_2 edellä lukuunottamatta vetyatomia ja

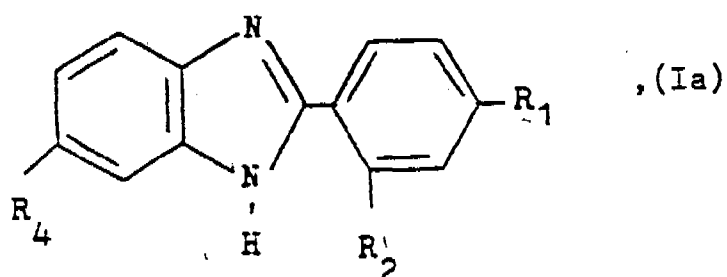
R_3 on vetyatomi,

erityisesti sellaisia yhdisteitä, joissa

R_1 on 4-asemassa ja R_2 on 2-asemassa ja

R_4 tarkoittaa samaa kuin R_4 lukuunottamatta vetyatomia.

Erityisen hyvänä pidetään yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä



jossa

R_1 on hydroksi-, bentsyylioksi-, allyylioksi-, propargyylioksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfoksimino- tai aminosulfonyyliryhmä,

R_2 on alkoksiryhmä ja

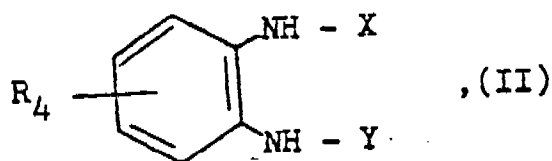
R_4 on fluori-, kloori- tai bromiatomi, syani-, karboksi-,

aminokarbonyyli-, alkoksikarbonyyli-, nitro- tai aminoryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 tai 2 hiiliatomia, niiden tautomeerejä ja niiden happoadditiosuoloja, erityisesti niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Keksinnön mukaisesti saadaan uudet yhdisteet seuraavilla menetelmillä:

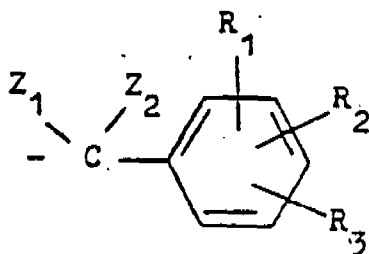
Keksinnön mukaisesti saadaan uudet yhdisteet seuraavilla menetelmillä:

a) Syklisoidaan mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä,
toinen ryhmistä X ja Y on vetyatomi ja toinen näistä ryhmistä X ja Y tai molemmat ryhmät X ja Y tarkoittavat ryhmää, jonka kaava on



jossa

$R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä,
 Z_1 ja Z_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia,

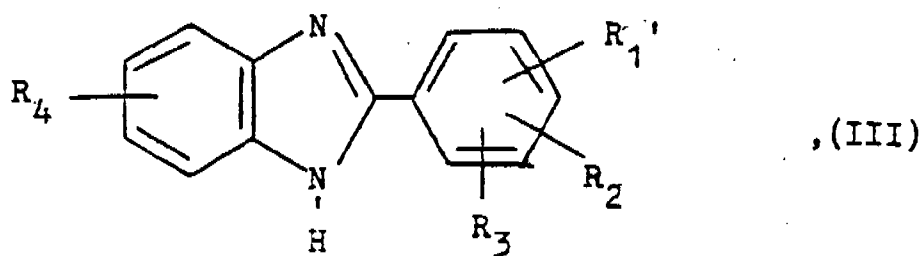
tarkoittavat mahdollisesti substituoituja aminoryhmiä tai alemmilla alkyyliryhmillä mahdollisesti substituoituja hydroksi- tai merkptoryhmiä tai

Z_1 ja Z_2 yhdessä happi- tai rikkiatomin kanssa tarkoittavat 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä mahdollisesti substituoitua iminoryhmää, alkyleenidioksi- tai alkyleeniditioryhmää, jossa kulloinkin on 2 tai 3 hiiliatomia.

Syklisointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimeissa tai liuotinseoksessa, kuten etanolissa, isopropanolissa, jääetikassa, bentseenissä, klooribentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, glykolissa, glykolimonometyylietterissä, dietyleeniglykolidimetyylietterissä, sulfolaanissa, dimetyyli-formamidissa, tetraliinissa tai yleiskaavan II mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytetyn asylointiaineen ylimäärässä, esimerkiksi vastaavassa nitrilissä, anhydridissä, happohalogenidissa, esterissä, amidissa tai metojodidissa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 0 ja 250°C, parhaiten kuitenkin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, mahdollisesti kondensointiaineen, kuten fosforioksikloridin, tionyylikloridin, sulfuryylikloridin, rikkinapon, p-tolueenisulfonihapon, suolahapon, fosforihapon, polyfosforihapon, etikkahappo-anhydridin läsnäollessa tai mahdollisesti myös emäksen, kuten kaliumetylaatin tai kalium tert.butylaatin läsnäollessa. Syklisointi voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta ja/tai kondensointiainetta.

b) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmä:

Hapetetaan yleiskaavan III mukainen yhdiste



jossa

$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_1' on alkyylisulfenyyli- tai alkyylisulfinyyli-ryhmä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa.

Hapettaminen suoritetaan parhaiten liuottimessa tai liuotin-seoksessa, esimerkiksi vedessä, vesi/pyridiinissä, asetonissa, jääetikassa, laimeassa rikkihapossa tai trifluorietikkahapossa, käytetystä hapettimesta riippuen tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -80 ja $+100^\circ\text{C}$.

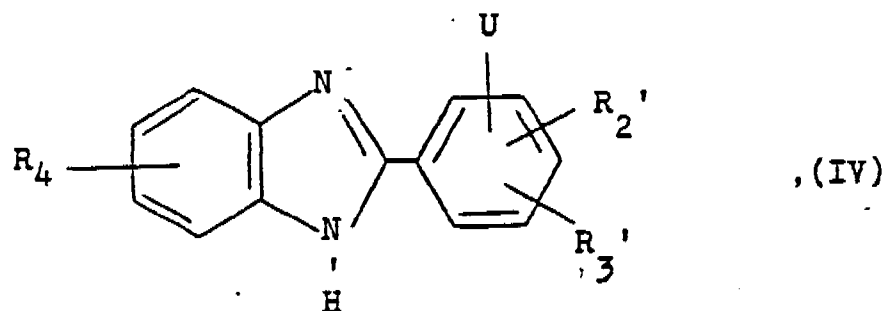
Yleiskaavan I mukaisen alkyylisulfinyyliyhdisteen valmistamiseksi suoritetaan hapettaminen tarkoituksenmukaisesti käyttämällä yksi ekvivalentti käytettyä hapetinta, esimerkiksi vetyperoksidia jääetikassa, trifluorietikkahapossa tai muurahaishapossa $0 - 20^\circ\text{C}$:ssa tai asetonissa $0 - 60^\circ\text{C}$:ssa, perhapolla, kuten permuuranaishapolla jääetikassa tai trifluorietikkahapossa $0 - 50^\circ\text{C}$:ssa tai m-klooriperbentsoehapolla metyleenikloridissa tai kloroformissa $-20 - +60^\circ\text{C}$:ssa, natriummetaperjodaatilla vesipitoisessa metanolissa tai etanolissa $-15 - +25^\circ\text{C}$:ssa, bromilla jääetikassa tai vesipitoisessa etikkahapossa, N-bromi-sukkinimidissä etanolissa, tert.butyyli-hypokloriitilla metanolissa $-80 - -30^\circ\text{C}$:ssa, jodibentsodikloridilla vesipitoisessa pyridiinissä $0 - 50^\circ\text{C}$:ssa, typpihapolla jääetikassa $0 - 20^\circ\text{C}$:ssa, bromihapolla jääetikassa tai asetonissa $0 - 20^\circ\text{C}$:ssa ja sulfuryylikloridilla metyleenikloridissa -70°C :ssa, jolloin tällöin saatu tioetteri-kloori-kompleksi tarkoituksenmukaisesti

hydrolysoidaan vesipitoisella etanolilla.

Yleiskaavan I mukaisen alkyylisulfonyyliyhdisteen valmistamiseksi suoritetaan hapettaminen tarkoituksenmukaisesti käyttämällä yksi tai kaksi ekvivalenttia käytettyä hapetinta tai enemmän, esimerkiksi vetyperoksidilla jääetikassa, trifluorietikkahapossa tai muurahaihapossa 20 - 100°C:ssa tai asetonissa 0 - 60°C:ssa, perhapolla, kuten permuurahaishapolla tai m-klooriperbentsoehapolla jääetikassa, trifluorietikkahapossa, metyleenikloridissa tai kloroformissa lämpötiloissa välillä 0 ja 60°C, typpihapolla jääetikassa 0 - 20°C:ssa, kromihapolla tai kaliumpermanganaatilla jääetikassa, vesi/rikkihapossa tai asetonissa 0 - 20°C:ssa.

c) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on alkoksi-, fenyylialkoksi-, syanialkoksi-, alkyylisulfonyyli-, alkenyylioksi- tai alkinyylioksi-ryhmä:

Yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä,

U on hydroksi- tai merkaptoryhmä,

R_2' on hydroksiryhmä tai tarkoittaa samaa kuin R_2 edellä ja

R_3' on hydroksiryhmä tai tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen halogenidin kanssa



(V)

jossa

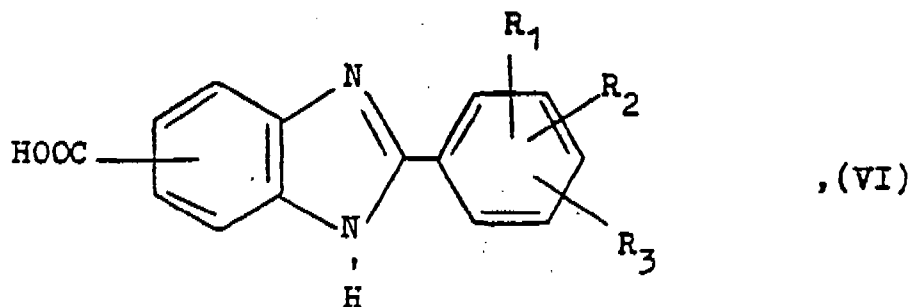
R_5 on alkyyli-, fenyylialkyyli-, syanialkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja alkenyyli- tai alkinyyliosa kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia, ja

W on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, sulfolaanissa, dimetyylisulfoksidissa tai etyleeniglykolidimetyylieetterissä, parhaiten happoa sitovan aineen, kuten kaliumkarbonaatin, kalium-tert.butylaatin tai natriumhydridin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 50°C.

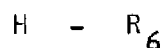
d) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli- tai dialkyyliaminokarbonyyliryhmä:

Yleiskaavan VI mukainen bentsimidatsoli



jossa

$R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu reaktiokykyinen johdos saatetaan reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



(VII)

jossa

R_6 on alkoksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai yleiskaavan VII mukaisen, mahdollisesti reaktioseoksessa muodostetun N-aktivoituneen amiinin kanssa, kun käytetään yleiskaavan VI mukaista karboksyylihappoa.

Menetelmässä on siten kyse yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen asyloinnista yleiskaavan VI mukaisella karboksyylihapolla happoa aktivoivan tai vettä poistavan aineen läsnäollessa tai sen funktionaalisella johdoksella tai menetelmässä saatetaan yleiskaavan VI mukainen karboksyylihapo reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa aminoryhmää aktivoivan aineen läsnäollessa tai tämän reaktiokykyisen johdoksen kanssa.

Yleiskaavan VI mukaisen karboksyylihapon mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettuna funktionaalisena johdoksena tulevat kysymykseen esimerkiksi sen alkyyli-, aryyli- tai aralkyyliesteri tai -tioesteri, kuten metyyli-, etyyli-, fenyyli- tai bentsyyliesteri, sen imidatsolidi, sen happohalogenidi, kuten happokloridi tai -bromidi, sen anhydridi, sen seka-anhydridi alifaattisten tai aromaattisten karboksyylihappojen, sulfeeni-, sulfiini- tai sulfonihappojen kanssa tai hiilihappoesterit, esimerkiksi etikkahapon, propionihapon, p-tolueenisulfonihapon tai O-etyyli-hiilihapon, sen O-tri-fenyylifosfonium-kompleksi, sen N-assyli-oksi-imidi, sen atsidi tai nitrili tai vastaava amino-tiokarboksyylihappojohdos, ja mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettuna yleiskaavan VI mukaisen amiinin reaktiokykyisenä johdoksena tulevat kysymykseen sen fosfatsojohdokset.

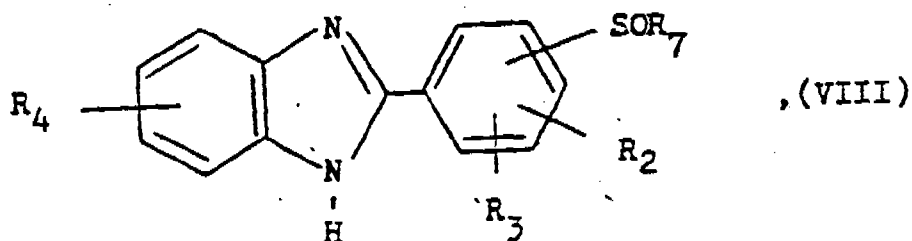
Happoa aktivoivina ja/tai vettä poistavina aineina tulevat kysymykseen esimerkiksi kloorimuurahaishappoesteri, kuten kloorimuurahaishappoetyyliesteri, tionyylikloridi, fosforitrikloridi, fosforipentoksidi, N,N'-disykloheksyylikar-

bodi-imidi, N,N'-karbonyylidi-imidatsoli, N,N'-tionyyli-di-imidatsoli, booritrifluoridieteraatti tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, asetonitriilissä tai dimetyyli-formamidissa, mahdollisesti epäorgaanisen emäksen, kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, jotka voivat samanaikaisesti toimia liuottimena, läsnäollessa, ja mahdollisesti happoa aktivoivan aineen läsnäollessa ja lämpötiloissa välillä -25 ja $+250^{\circ}\text{C}$, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila. Yleiskaavan VI tai VII mukaisen yhdisteen mahdollisesti reaktioseoksessa muodostunutta funktionaalista johdosta ei tällöin tarvitse eristää ja reaktio voidaan suorittaa myös ilman liuotinta. Reaktion aikana muodostunut vesi voidaan lisäksi poistaa tislaamalla azeotropoisesti, esimerkiksi kuumentamalla tolueenin kanssa vedenerottimessa, tai lisäämällä kuivausainetta, kuten magnesiumsulfaattia tai molekyyli-seulaa.

e) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on alkyylisulfoksimidoryhmä:

Yleiskaavan VIII mukainen sulfoksidi



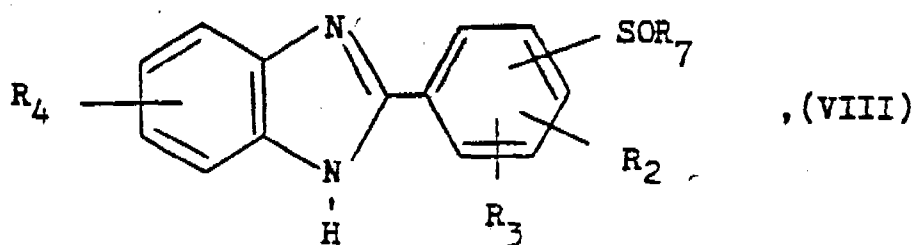
jossa

$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_7 on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, saatetaan reagoimaan mahdollisesti reaktioseoksessa muodostuneen typpivetyhapon kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa, kuten metyleenikloridissa, dimetyyli-formamidissa tai tetrahydrofuraanissa lämpötiloissa välillä 0 ja 40°C, parhaiten lämpötiloissa välillä 10 ja 35°C. Erityisen edullisesti reaktio suoritetaan käyttämällä alkaliatsidia, esimerkiksi natriumatsidia, ja liuottimena polyfosforihappoa.

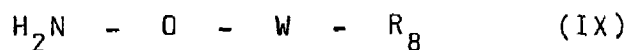
f) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on alkyylisulfoksiminoryhmä:

Yleiskaavan VIII mukainen sulfoksidi



jossa

$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_7 on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

W on karbonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja

R_8 on o-asemassa disubstituoitu aryyli-ryhmä, kuten 2,4,6-trimetyylifenyyli- tai 2,4,5-tri-isopropyyli-ryhmä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, dimetyyli-formamidissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 5 ja 40°C, ja kun läsnä on mahdollisesti katalyyttinen määrä happoa, kuten p-tolueeni-sulfonihappoa. Reaktio suoritetaan kuitenkin erityisen edullisesti siten, että yleiskaavan IX mukainen yhdiste käytetään sitä etukäteen eristämättä tai valmistetaan reaktioseoksessa.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on alkoksikarbonyyli-, syani-, aminokarbonyyli-, alkyyliminokarbonyyli- tai dialkyyliminokarbonyyli-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa hydrolysoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on karboksyyli-ryhmä, ja/tai

jos saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on aminokarbonyyliryhmä, niin tämä voidaan muuntaa dehydratisoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on syaniryhmä, ja/tai

jos saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on nitrori-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa pelkistämällä vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on aminori-ryhmä, ja/tai

jos saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on aminori-ryhmä, niin tämä voidaan karbamoyloimalla muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on aminokarbonyylimino-, alkyyliminokarbonyylimino-

tai dialkyyliaminokarbonyyliaminoryhmä, ja/tai

jos saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja/tai R_2 on bentsoyylioksi-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa debentsyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja/tai R_2 on hydroksi-ryhmä.

Jälkikäteen tapahtuva hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon tai trikloorietikkahapon läsnäollessa tai emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, vesi/metanolissa, etanolissa, vesi/etanolissa, vesi/isopropanolissa tai vesi/dioksaanissa lämpötiloissa välillä -10° ja $+120^{\circ}\text{C}$, esimerkiksi lämpötiloissa, jotka ovat huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä. Osittainen hydrolyysi suoritetaan kuitenkin parhaiten väkevällä rikkipollalla.

Jälkikäteen tapahtuva dehydratisointi suoritetaan vettä poistavalla aineella, kuten fosforipentoksidilla, fosforioksikloridilla, rikkipollalla tai p-tolueenisulfonihappokloridilla, mahdollisesti liuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai pyridiinissä lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C , parhaiten lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C .

Jälkikäteen tapahtuva nitroryhmän pelkistäminen suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten vedessä, vesi/etanolissa, metanolissa, jääetikassa, etikkahappoetyyliesterissä tai dimetyyliformamidissa tarkoituksenmukaisesti vedyllä hydrauskatalyytin, kuten Raney-nikkelin, platinan tai palladiumhiilen läsnäollessa, metalleilla, kuten raudalla, tinalla tai sinkillä hapon läsnäollessa, suoloilla, kuten rauta(II)sulfaatilla, tina(II)kloridilla, natriumsulfidilla, natriumvety-sulfidilla tai natriumditioniitilla, tai hydratsiinilla Raney-nikkelin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 0 ja

50°C, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa.

Jälkikäteen tapahtuva karbamoylointi suoritetaan inertissä liuottimessa, kuten vedessä, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa vastaavalla iosyanaatilla, kuten metyyli-isosyanaatilla tai kaliumisosyanaatilla hapon, kuten etikkahapon läsnäollessa tai vastaavalla karbamoyylikloridilla, kuten dimetyyliaminokarbonyylikloridilla lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C.

Jälkikäteen tapahtuva debentsylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, etikkahappoesterissä tai jääetikassa katalyyttisesti aktivoidun vedyn avulla, esimerkiksi vedyllä platinan tai palladium/hiilen läsnäollessa, lämpötiloissa välillä 0 ja 75°C, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa, ja 1 - 5 barin vetypaineessa.

Yleiskaavan I mukaiset saadut yhdisteet voidaan edelleen tämän jälkeen haluttaessa muuntaa fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina tulevat tällöin kysymykseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, viinihappo, sitruunahappo, maitohappo, maleiinihappo tai metaanisulfonihappo.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II - IX mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja kirjallisuudesta tai ne saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä.

Siten saadaan esimerkiksi lähtöaineena käytetyt yleiskaavan II mukaiset yhdisteet asyloimalla vastaava o-diaminoyhdiste ja yleiskaavojen III, IV, VI ja VIII mukaiset yhdisteet saadaan kondensoimalla tämän jälkeen vastaavan bentsoehappojohdoksen kanssa ja mahdollisesti sen jälkeen hapettamalla (kts. EP-A-0.022.495).

Edellä jo mainittiin, että uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä, niiden 1H tautomeereillä ja niiden fysiologisesti sopivilla happoadditiosuoloilla on ylivoimaiset farmakologiset ominaisuudet samalla, kun vaikutusaika on pitkä. Erityisesti näillä on verenpainetta alentava, positiivinen inotrooppinen vaikutus ja/tai antitromboottinen vaikutus.

Jäljempänä esitetyllä tavalla tutkittiin esimerkiksi seuraavien yhdisteiden biologiset ominaisuudet:

A = 2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syanobentsimidatsoli ja

B = 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-syanobentsimidatsoli.

Verenpainevaikutuksen ja positiivisen inotrooppisen vaikutuksen määrittäminen narkotisoituilla kissoilla

Tutkimukset suoritettiin kissoilla, jotka oli narkotisoitu pentobarbitaali-natriumilla (40 mg/kg i.p.). Eläimet hengittivät spontaanisti. Valtimoverenpaine mitattiin Aorta abdominalis-valtimosta Statham-painemuuntimella (P 23 Dc). Positiivisen inotrooppisen vaikutuksen selvittämiseksi mitattiin vasemman sydänkammion paine katetrikärkimanometrillä (Millar PC-350 A). Tästä saatiin analogia-differointilaitteen avulla supistuvuusparametri dp/dt_{max} . Tutkittavat aineet injisoitiin Vena femoralis-laskimoon. Liuottimena oli Polydiol 200. Jokainen aine tutkittiin vähintään 3 kissalla.

Saadut keskiarvot on annettu seuraavassa taulukossa:

Aine	Annos mg/kg i.v.	Verenpaineen lasku dp/dt _{max} :in mm Hg kasvu, %	
A	0,2	51	- 29/-23
A	0,6	96	- 36/-37
A	2,0	79	- 49/-48
B	0,2	33	- 40/-27
B	0,6	48	- 48/-37
B	2,0	85	- 57/-33

Uusien yhdisteiden siedettävyyys on hyvä, joten yhdisteiden A ja B tutkimuksessa ei voitu havaita minkäänlaisia sydäntoksisia vaikutuksia tai verenkiertovaurioita.

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella sopivat yleiskaavan I mukaiset, keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat syntyperältään erilaisten sydämen toimintavajavuuksien hoitamiseen, koska ne lisäävät sydämen supistumisvoimaa ja helpottavat sydämen tyhjenemistä alentamalla verenpainetta.

Tätä tarkoitusta varten voidaan uudet yhdisteet sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, työstää tavanomaisiksi farmaseuttisiksi käyttömuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, jauheiksi, lääkepuikoiksi, suspensioiksi, ampulleiksi tai tipoiksi. Yksittäisannos on tällöin 1 - 4 kertaa päivässä 0,3 - 2,2 mg/painokilo, parhaiten kuitenkin 0,7 - 1,5 mg/painokilo.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

Esimerkki 12-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

23,9 g 4-metoksikarbonyyli-1,2-fenyleenidiamiini-dihydrokloridia ja 19,8 g 2-metoksi-4-metyylimerkapto-bentsoehappoa kuumennetaan 2,5 tuntia refluksoiden yhdessä 700 ml kanssa fosforioksidikloridia. Sen jälkeen ylimääräinen fosforioksidikloridi tislataan pois tyhjiössä, kiteinen jäännös sekoitetaan jääveden kanssa, lisätään väkevää ammoniakkia, kunnes reaktio on alkalinen, ja kiteet suodatetaan imun avulla. Kiteytetään 70-prosenttisesta etyylialkoholista ja kuivataan 70°C:ssa.

Sulamispiste: 206-208°C,

Saanto: 23,0 g (70 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylimerkapto-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-n-propyylimerkapto-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-propoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 22-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

10,2 g 2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsolia kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden 300 ml:ssa 2n natriumhydroksidia. Sen jälkeen suodatetaan

vielä kuumana piimaan läpi ja tehdään happameksi 2n suolahapolla. Erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan 70°C:ssa.

Sulamispiste: 308-210°C (hajoaa),

Saanto: 8,6 g (88 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylimerkapto-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-n-propyylimerkapto-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

Esimerkki 3

2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

25,4 g tionyylikloridia lisätään tipottain ja samalla refluksoiden suspensioon, jossa on 6,7 g 2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsolia 120 ml:ssa kloroformia. Tällöin kehittyy voimakkaasti kaasua. Kuumennetaan 2 tuntia, minkä jälkeen jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja muodostunut happokloridi erotetaan imulla. Raakatuote lisätään 100 ml:aan väkevää ammoniakkia. Saatu happoamidi erotetaan imulla, liuotetaan kiehuvan kuumaan etanoliin ja saostetaan kuumalla vedellä. Kiteet erotetaan imulla ja kuivataan 80°C:ssa.

Sulamispiste: 138-142°C,

Saanto: 4,5 g (67,4 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-metyyliamino-karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-etyyliaminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-dimetyyliamino-karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-di-n-propyyli-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-etyylimerkaptto-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-metyyliamino-karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-etyylimerkaptto-fenyyli)-5-dietyyliamino-karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylimerkaptto-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 4

2-(2-metoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

3,5 g 2-(2-metoksi-4-metyylimerkaptto-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsolia kuumennetaan 2,5 tuntia refluksoiden 100 ml:n kanssa fosforioksikloridia ja sen jälkeen ylimääräinen fosforioksikloridi tislataan pois tyhjiössä. Jäännökseen lisätään jää/vettä, lisätään väkevää ammoniakkia, kunnes reaktio on alkalinen, ja erotetaan imulla. Saadut kiteet kuivataan 70°C:ssa.

Sulamispiste: 211-215°C,

Saanto: 3,05 g (92,4 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylimekapto-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylimerkapto-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

Esimerkki 5

2-(2-metoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli

2,0 g 2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsolia liuotetaan 50 ml:aan jääetikkaa ja lisätään 0,61 ml vetyperoksidia (399 mg/ml). 14 tunnin kuluttua lisätään 50 ml vettä ja 3 ml 40-prosenttista natriumbisulfiittiliuosta, minkä jälkeen haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös otetaan veteen, erotetaan imulla ja kuivataan 70°C:ssa.

Sulamispiste: 115-116°C,

Saanto: 1,79 g (84,9 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfinyyli-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylisulfinyyli-fenyyli)-5-syano-
bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli

Esimerkki 6

2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli

0,7 g 2-(2-metoksi-4-metyylimerkapto-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsolia liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa, lisätään 0,51 ml vetyperoksidia (399 mg/ml) ja annetaan seistä 4 tuntia. Sen jälkeen laimennetaan 40 ml:lla vettä, erotetaan eronneet kiteet imun avulla ja kuivataan 60°C:ssa. Sulamispiste: 260-261°C, Saanto: 0,71 g (91,5 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

Esimerkki 7

2-(2-metoksi-4-metyylisulfoksimino-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

Liuokseen, joka sisältää 0,623 g 2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsolia 5 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 1,43 g 0-mesityleenisulfonyyli-asetahydroksaamihappoetyyliesteriä ja 1,71 g p-tolueenisulfonihappoa. 20 tunnin kuluttua lisätään 10 ml vettä ja väkevää ammoniakkia, kunnes reaktio on alkalinen. Kiteytynyt aine kiteytetään uudelleen etanolista.

Sulamispiste: 262-263°C (hajoaa)

Saanto: 0,33 g (50,6 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraava yhdiste:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfoksimino-fenyyli)-5-syano-bents-

imidatsoli

Esimerkki 8

2-(2-metoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-metyyli-merkpto-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsolista ja vetyperoksidista jääetikassa.

Sulamispiste: 175-178°C,

Saanto: 53,5 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfinyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylisulfinyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylisulfinyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsoli

Esimerkki 9

2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-metyylimerkpto-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsolista ja vetyperoksidista muurahaishapossa.

Sulamispiste: 278-280°C,

Saanto: 41,6 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfonyyli-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylisulfonyyli-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

Esimerkki 10

2-(2-metoksi-4-metyylisulfoksimino-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-metyyli-
sulfonyyli-fenyyli)-5-karbamido-bentsimidatsolista ja
0-mesityyleeni-asetyhydroksaamihappo-etyyliesteristä.

Sulamispiste: 260-262°C,

Saanto: 41,4 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-etyylisulfoksimino-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyylisulfoksimino-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyylisulfoksimino-fenyyli)-5-karbamido-
bentsimidatsoli

Esimerkki 11

2-(2-metoksi-4-bentsyylioksi-fenyyli)-5-fluori-bents-
imidatsoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-amino-4-fluori-anilii-

nista ja 2-metoksi-4-bentsyylioksi-bentsoehaposta kiehuvaassa fosforioksidikloridissa.

Sulamispiste: 190-191°C,

Saanto: 59,2 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-bentsyylioksi-fenyyli)-5-kloori-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-bentsyylioksi-fenyyli)-5-bromi-bentsimidatsoli

Esimerkki 12

2-(2-metoksi-4-hydroksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

2,1 g 2-(2-metoksi-4-bentsyylioksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsolia 100 ml:ssa etanolia hydrataan katalyyttisesti 0,2 g:lla palladium/hiiltä (10-prosenttinen) 20°C:ssa 4 barin vetypaineessa. Tämän jälkeen katalyytti erotetaan suodattamalla, kirkas liuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään hiertämällä eetterin kanssa.

Sulamispiste: 291-293°C,

Saanto: 87,7 % teoreettisesta.

Esimerkki 13

2-(2-metoksi-4-syanometoksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

1,22 g 2-(2-metoksi-4-hydroksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsolia liuotetaan 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia, lisätään 0,65 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja sen jälkeen lisätään tipottain 35 minuutin kuluessa 20°C:ssa ja samalla sekoittaen 0,37 g klooriasetonitriiliä liuotettuna 3 ml:aan dimetyylisulfoksidia. Sekoitetaan 14 tuntia, reaktioseos kaadetaan

30 ml:aan jäävettä ja säädetään pH-arvoon 5 2n etikkahapolla. Saostunut tuote kiteytyy lämmitettäessä 70°C:een. Erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan aine 70°C:ssa. Puhdistamista varten raakatuote kromatografoidaan piihappogeelipylväässä metyleenikloridi/etikkahappoesteri-seoksella (5:1). Sulamispiste, 185-190°C, Saanto: 0,68 g (48,7 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-syanometyyliitio-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-allyylioksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-syanometoksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-allyyliitio-fenyyli)-5-kloori-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-syanometoksi-fenyyli)-5-bromi-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-buten-2-yylioksi-fenyyli)-5-fluori-bentsimidatsoli

Esimerkki 14

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-nitro-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-amino-4-nitroaniliinista ja 2-metoksi-4-propargyylioksi-bentsoehaposta kiehuvaassa fosforioksidikloridissa.

Sulamispiste: 243-245°C,

Saanto: 83,1 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet

2-(2-metoksi-4-butin-2-yylioksi-fenyyli)-5-nitro-bentsimi-
datsoli

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-nitro-bentsimi-
datsoli

Esimerkki 15

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-amino-bentsi-
imidatsoli

1,8 g 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-nitro-bentsimidatsolia suspendoidaan 50 ml:aan jääetikkaa, kuumentetaan 90°C:een ja lisätään 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 9,4 g natriumditioniittia 50 ml:ssa vettä. Muodostunut vaaleanruskea liuos haihdutetaan tyhjässä pyöröhaihduttimessa. Jäännöksen kanssa sekoitetaan 50 ml vettä, lisätään natriumkarbonaattia, kunnes reaktio on alkalinen, ja uutetaan kolme kertaa kloroformin ja metanolin 4:1 seoksella. Yhdistetyt uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja vahtomainen jäännös kuivataan eksikkaattorissa.

Saanto: 0,40 g (4,4 % teoreettisesta),

R_f-arvo: 0,25 (piigeeli, ajoliuos: etyleenikloridi/etanoli = 9:1).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-butin-2-yylioksi-fenyyli)-5-amino-bentsi-
imidatsoli

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-amino-bentsimi-
datsoli

Esimerkki 162-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metyyliamino-karbonyyliamino-bentsimidatsoli

0,36 g 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-amino-bentsimidatsolia liuotetaan 5 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 0,14 g metyyli-isosyanaattia ja kuumennetaan 2 tuntia 60°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä käyttämällä etyleenikloridi/etanolia = 10:1.

Sulamispiste: 203-204°C,

Saanto: 0,34 g (78,9 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-butiin-2-yylioksi-fenyyli)-5-metyyliamino-karbonyyliamino-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metyyliaminokarbonyyliamino-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-etyyliaminokarbonyyliamino-bentsimidatsoli

Esimerkki 172-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 3,4-diamino-bentsoehappo-metyyliesteri-dihydrokloridista ja 2-metoksi-4-propargyylioksidibentsoehaposta kiehuvaassa fosforioksidikloridissa.

Sulamispiste: 116-120°C,

Saanto: 59,5 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraava yhdiste:

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 18

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsolista ja 2n natriumhydroksidista.

Sulamispiste: 235-240°C,

Saanto: 92,8 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-allyylioksi-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsoli

Esimerkki 19

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsolista ja tionyylikloridista saattamalla tämän jälkeen muodostunut 2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-kloorikarbonyyli-bentsimidatsoli reagoimaan väkevän ammoniakkin kanssa. Raakatuote puhdistetaan pylväskromatograafisesti piihappogeelillä käyttämällä etyleenikloridi/etanolia = 9:1.

Sulamispiste: 150-152°C,

Saanto: 35,0 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-metyyliaminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-allyylioksi-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-allyylioksi-fenyyli)-5-n-propyyliaminokarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 20

2-(2-metoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-amino-4-syano-aniliinista ja 2-metoksi-4-propargyylioksi-bentsimidatsolista kiehuvaan fosforioksidikloridissa.

Sulamispiste: 243-245°C,

Saanto: 85,0 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraava yhdiste:

2-(2-etoksi-4-propargyylioksi-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

Esimerkki 21

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

a) 1,43 g 2-nitro-4-syano-aniliinia ja 1,96 g 2-metoksi-4-aminosulfonyyli-bentsimidatsolikloridia 50 ml:ssä kuivaa kloori-

bentseeniä kuumennetaan 5 tuntia refluksoiden. Aluksi kirkkaasta liuoksesta eroaa tänä aikana (2-metoksi-4-aminosulfonyyli)-bents-(2-nitro-4-syano)-anilidi-kiteitä. Suodatetaan vielä kuumana imun avulla, pestään pienellä määrällä kylmää klooribentseeniä ja sen jälkeen etikkahappoesterillä ja kuivataan 60°C:ssa.

Sulamispiste: 270-274°C,

Saanto: 2,47 g (72,9 % teoreettisesta).

b) 2,40 g esimerkin a) mukaisesti saatua ainetta lietetään 250 ml:aan jääetikkaa, lisätään 20 g rautajauhetta ja kuumennetaan 1,5 tuntia refluksoiden. Rautajäännös erotetaan suodattamalla, jääetikka tislataan pois tyhjiössä ja jäännös sekoitetaan veden kanssa. Eronneet kiteet erotetaan imun avulla ja kromatografoidaan piihappogeelipylväässä käyttämällä metyleenikloridi/etikkahappoesteriä = 1:1. Saadaan 2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsolia valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 284-286°C,

Saanto: 0,455 g (21,7 % teoreettisesta).

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-

bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-n-propyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-
bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-di-n-propyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-
bentsimidatsoli

Esimerkki 22

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-
bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-metoksi-4-aminosul-
fonyyli-bentsoehaposta ja 3,4-diamino-bentsoehappometyyli-
esteristä kiehuvaassa fosforioksidikloridissa.

Sulamispiste: 284-286°C,

Saanto: 48,4 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-metyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-metoksi-
karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-dimetyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-metoksikar-
bonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-etoksi-4-di-n-propyyliaminosulfonyyli-fenyyli)-5-
metoksikarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 23

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-karboksi-bentsimi-
datsoli

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-aminosul-

fonyyli-fenyyli)-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsolista
2n natriumhydroksidilla.
Sulamispiste: 321-323⁰C,
Saanto: 61,5 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yndisteet:

2-(2-metoksi-4-metyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-5-karboksi-
bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-dimetyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-5-karboksi-
bentsimidatsoli

Esimerkki 24

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-
bentsimidatsoli

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-(2-metoksi-4-amino-
sulfonyyli-fenyyli)-5-karboksi-bentsimidatsolista saattamalla
reagoimaan tionyylikloridin kanssa ja sen jälkeen väkevän
ammoniakin kanssa.

Sulamispiste: 311-313⁰C,
Saanto: 76,0 % teoreettisesta.

Vastaavasti saadaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-metyyliaminokar-
bonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-metyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-5-amino-
karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-dimetyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-5-amino-
karbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-di-n-propyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-5-

aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-di-n-propyyli-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 25

2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-aminokarbonyyli-bentsimidatsoli

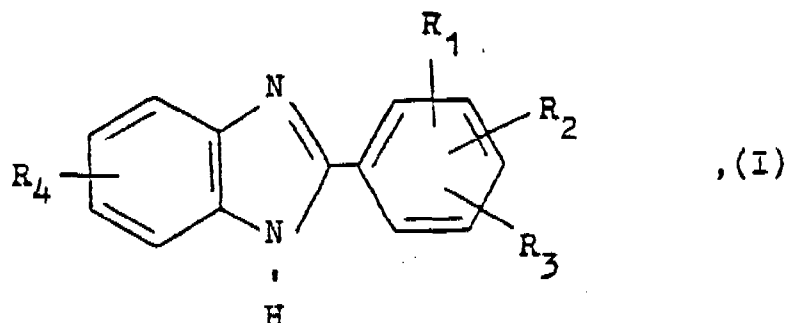
0,657 g 2-(2-metoksi-4-aminosulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bentsimidatsolia lisätään annoksittain 2 ml:aan väkevää rikkihappoa ja annetaan seistä 24 tuntia 30⁰C:ssa. Tämän jälkeen hajotetaan jään avulla, eronneet kiteet erotetaan imun avulla ja pestään happo pois.

Sulamispiste: 311,5-313,5⁰C,

Saanto: 60,0 % teoreettisesta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa yleiskaavan I mukaisia bentsimidatsoleja



jossa

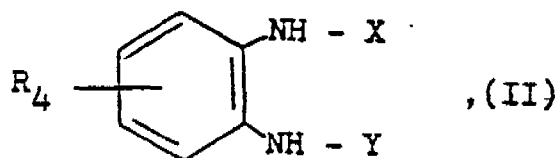
R_1 on hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, syanialkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, aminosulfonyyli-, alkyyliaminosulfonyyli-, dialkyyliamino-sulfonyyli-, alkyylisulfoksimino-, alkenyylioksi- tai alkinyylioksiryhmä,

R_2 on vetyatomi, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä,

R_3 on vetyatomi tai alkoksiryhmä ja

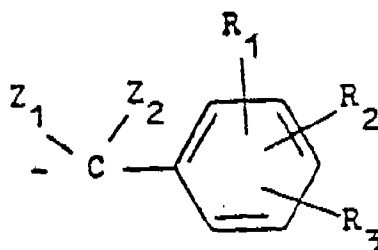
R_4 on vety- tai halogeeniatomi, syani-, nitro-, amino-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, aminokarbonyliamino-, alkyyliaminokarbonyliamino- tai dialkyyliaminokarbonyliaminoryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, ja alkenyyli- tai alkinyyliosa kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia, niiden tautomeerejä ja niiden happoadditio-suoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) syklisoidaan mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu yleiskaavan II mukainen yhdiste



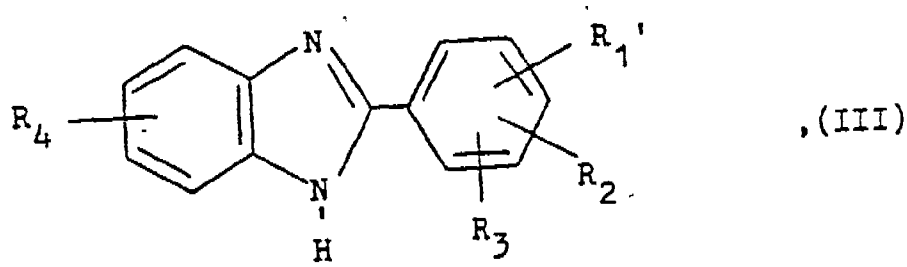
jossa

R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä,
 toinen ryhmistä X ja Y on veteytömi ja toinen näistä ryhmistä
 X ja Y tai molemmat nämä ryhmät X ja Y tarkoittavat ryhmää,
 jonka kaava on



jossa

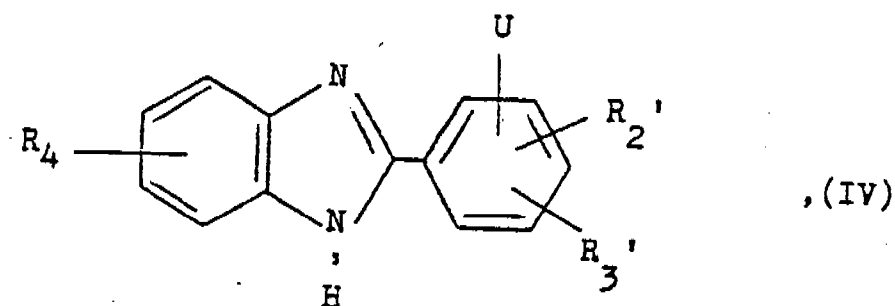
$R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä,
 Z_1 ja Z_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia,
 tarkoittavat mahdollisesti substituoituja aminoryhmiä
 tai alemmilla alkyyliryhmillä mahdollisesti substituoituja
 hydroksi- tai merkaptoryhmiä tai
 Z_1 ja Z_2 yhdessä happi- tai rikkiatomin kanssa tarkoittavat
 1-3-hiiliatomisella alkyyliryhmällä mahdollisesti substi-
 tuoitua iminoryhmää, alkyleenidioksi- tai alkyleeniditio-
 ryhmää, jossa kulloinkin on 2 tai 3 hiiliatomia, tai
 b) selllaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmista-
 miseksi, joissa R_1 on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfo-
 nyyli-ryhmä; hapetetaan yleiskaavan III mukainen yhdiste



jossa

$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä ja
 R_1' on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfinyyli-ryhmä,
 jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, tai
 c) selllaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmis-

tamiseksi, joissa R_1 on alkoksi-, fenyylialkoksi-, syani-alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkenyylioksi- tai alkinyyli-oksiryhmä; yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä,

U on hydroksi- tai merkaptoryhmä,

R_2' on hydroksiryhmä tai tarkoittaa samaa kuin R_2 edellä
ja

R_3' on hydroksiryhmä tai tarkoittaa samaa kuin R_3 edellä,
saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen halogenidin kanssa

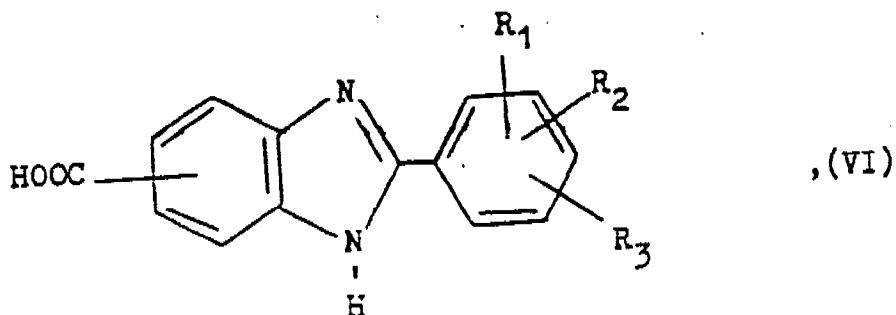


jossa

R_5 on alkyyli-, fenyylialkyyli-, syanialkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja alkenyyli- tai alkinyyliosa kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia, ja

W on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai

d) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyliaminokarbonyyli- tai dialkyliaminokarbonyyliryhmä; yleiskaavan VI mukainen bentsimidatsoli



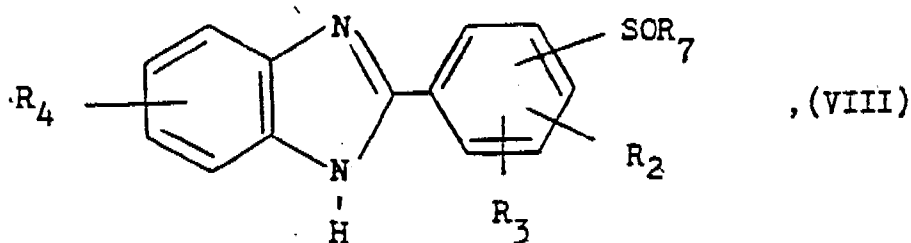
jossa

$R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai niiden mahdollisesti reaktioseoksessa valmistettu reaktiokykyinen johdos saatetaan reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

R_6 on alkoksi-, amino-, alkyylimino- tai dialkyyliminoryhmä, jolloin alkyyliosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai yleiskaavan VII mukaisen, mahdollisesti reaktioseoksessa muodostetun N-aktivoituneen amiinin kanssa, kun käytetään yleiskaavan VI mukaista karboksyylihappoa, tai
e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on alkyylisulfoksimidoryhmä, yleiskaavan VIII mukainen sulfoksidi



jossa

yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on syaniryhmä ja/tai

saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on nitroryhmä, muunnetaan pelkistämällä vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on aminoryhmä ja/tai

saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on aminoryhmä, muunnetaan karbamoyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on aminokarbonyyliamino-, alkyylia-minokarbonyyli-amino- tai dialkyyliaaminokarbonyyliaminoryhmä, ja/tai

saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja/tai R_2 on bentsyylioksiryhmä, muunnetaan debentsyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 ja/tai R_2 on hydroksiryhmä, ja/tai

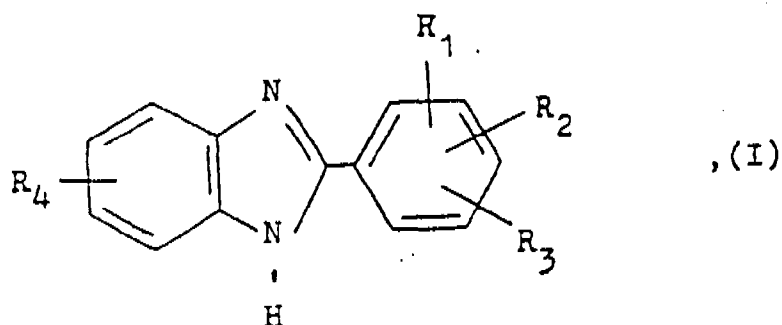
saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muunnetaan happoadditiosuolakseen, erityisesti fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolakseen epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste
on 2-(2-metoksi-4-metyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-
bentsimidatsoli, sen tautomeeri tai sen happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste
on 2-(2-metoksi-4-propargyylisulfonyyli-fenyyli)-5-syano-bents-
imidatsoli, sen tautomeeri tai sen happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av benzimidazoler med den allmänna formeln I



där

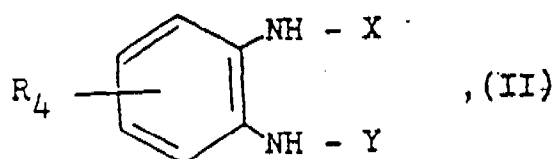
R_1 är en hydroxi-, alkoxi-, fenylalkoxi-, cyanalkoxi-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminosulfonyl-, dialkylaminosulfonyl-, alkylsulfoximino-alkenyloxi- eller alkinyloxi-grupp,

R_2 är en väteatom, en hydroxi-, alkoxi-, fenylalkoxi-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminogrupp,

R_3 är en väteatom eller en alkoxigrupp och

R_4 är en väte- eller halogenatom, en cyan-, nitro-, amino-, karboxi-, alkoxikarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, aminokarbonyl-amino-, alkylaminokarbonylamino- eller dialkylaminokarbonylgrupp, varvid alkylgruppen i respektive fall kan innehålla 1 - 3 kolatomer, och alkenyl- eller alkinyldelen i respektive fall 3 - 5 kolatomer, deras tautomerer och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

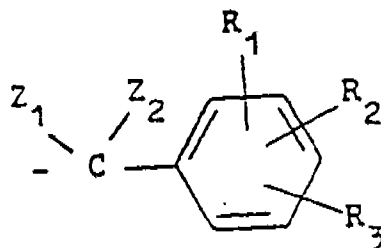
a) cykliseras en eventuellt i en reaktionsblandning framställd förening med den allmänna formeln II



där

R_4 avser samma som ovan,

den ena av grupperna X och Y är en väteatom och den andra av dessa grupper X och Y eller bägge dessa grupper X och Y avser en grupp med formeln

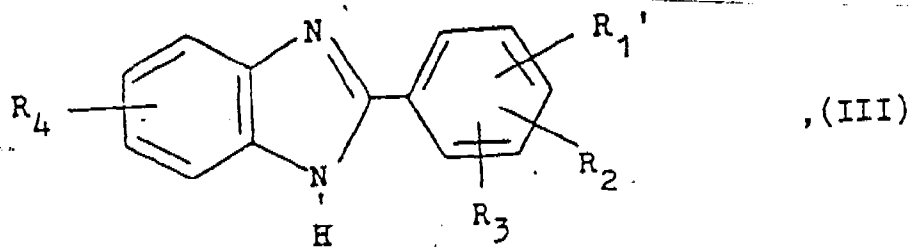


där

$R_1 - R_3$ avser samma som ovan,

Z_1 och Z_2 , vilka kan vara likadana eller olika, avser eventuellt substituerade aminogrunder eller med lägre alkylgrupper eventuellt substituerade hydroxi- eller merkaptogrunder eller Z_1 och Z_2 tillsammans med en syre- eller svavelatom avser en med en 1-3-kolatoms alkylgrupp eventuellt substituerad iminogrupp, en alkylendioxi- eller alkylenditio-grupp med i respektive fall 2 eller 3 kolatomer, eller

b) för framställning av sådana föreningar med den allmänna formeln I, där R_1 är en alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgrupp, oxideras en förening med den allmänna formeln III



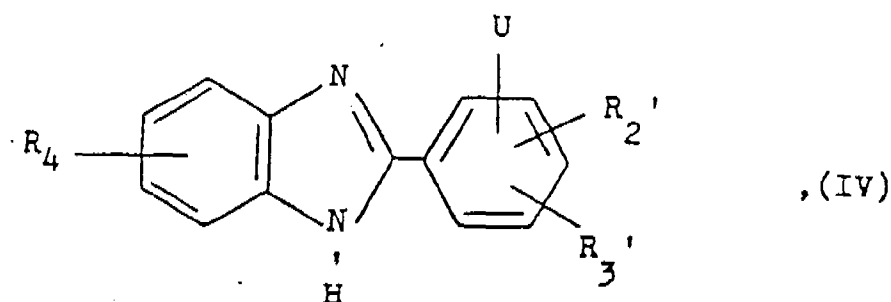
där

$R_2 - R_4$ avser samma som ovan och

R_1' är en alkylsulfenyl- eller alkylsulfinylgrupp med i respektive fall 1 - 3 kolatomer i alkylidenen, eller

c) för framställning av sådana föreningar med den allmänna

formeln I, där R_1 är en alkoxi-, fenylalkoxi-, cyanalkoxi-, alkylsulfenyl-, alkenyloxi- eller alkinyloxigrupp, en förening med den allmänna formeln IV



där

R_4 avser samma som ovan,

U är en hydroxi- eller merkaptogrupp,

R_2' är en hydroxigrupp eller avser samma som R_2 ovan och

R_3' är en hydroxigrupp eller avser samma som R_3 ovan, bringas att reagera med halogenid med den allmänna formeln V

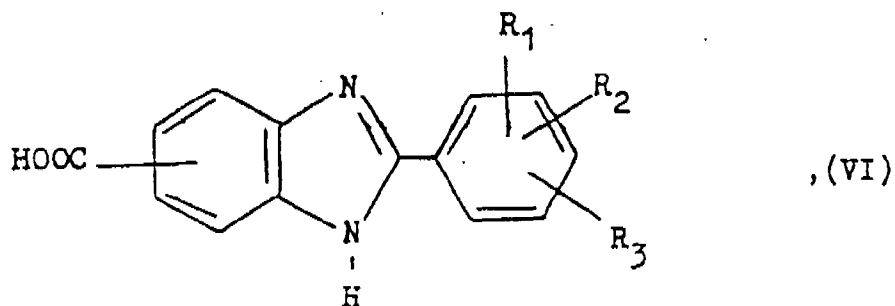


där

R_5 är en alkyl-, fenylalkyl-, cyanalkyl-, alkenyl- eller alkinylgrupp, varvid alkylidenen i respektive fall kan innehålla 1 - 3 kolatomer och alkenyl- eller alkinyldelen i respektive fall 3 - 5 kolatomer, och

W är en nukleofil avgående grupp, såsom en klor-, brom- eller jodatom, eller

d) för framställning av sådana föreningar med den allmänna formeln I, där R_4 är en alkoxikarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl- eller dialkylaminokarbonylgrupp, benzimidazol med den allmänna formeln VI



där

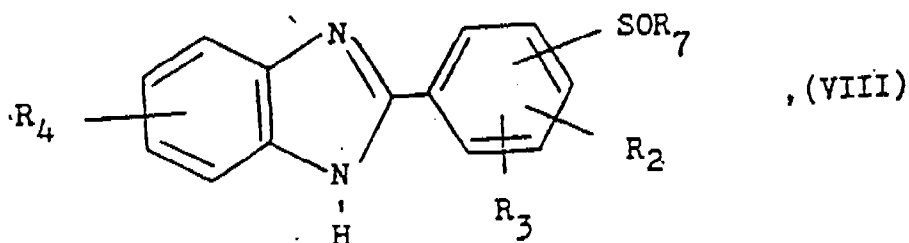
$R_1 - R_3$ avser samma som ovan, eller deras eventuellt i en reaktionsblandning framställda reaktiva derivat bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln VII



där

R_6 är en alkoxi-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminogrupp, varvid alkyldelen i respektive fall kan innehålla 1 - 3 kolatomer, eller tillsammans med eventuellt i en reaktionsblandning bildad N-aktiverad amin, då karboxylsyra med den allmänna formeln VI användes, eller

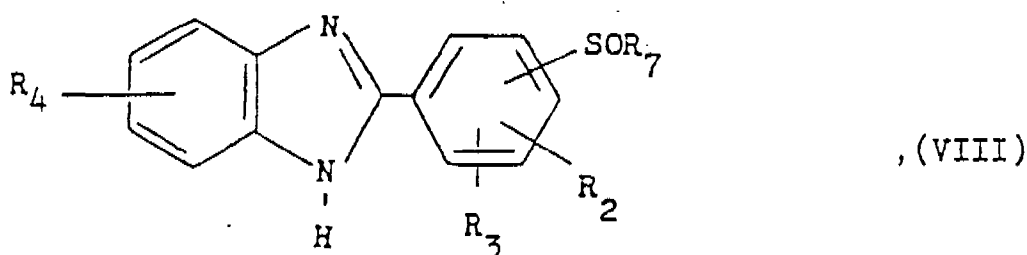
c) för framställning av sådana föreningar med den allmänna formeln I, där R_1 är en alkylsulfoximidogrupp, sulfoxid med den allmänna formeln VIII



där

$R_2 - R_4$ avser samma som ovan och

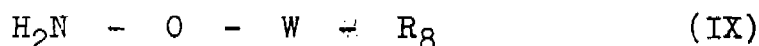
R_7 är en 1-3-kolatoms alkylgrupp, bringas att reagera med eventuellt i en reaktionsblandning bildad salpetersyra, eller f) för framställning av sådana föreningar med den allmänna formeln I, där R_1 är en alkylsulfoximinogrupp, sulfoxid med den allmänna formeln VIII



där

$R_2 - R_4$ avser samma som ovan och

R_7 är en 1-3-kolatoms alkylgrupp, bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln IX



där

W är en karbonyl- eller sulfonylgrupp och

R_8 är en i o-ställning disubstituerad arylgrupp, såsom en 2,4,6-trimetylfenyl- eller 2,4,5-tri-isopropylfenylgrupp, och eventuellt efter detta omvandlas den sålunda erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_4 är en alkoxi-karbonyl-, cyan-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl- eller dialkylaminokarbonylgrupp, genom hydrolysering till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_4 är en karboxylgrupp, och/eller

den erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_4 är en aminokarbonylgrupp, omvandlas genom dehydratisering

till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_4 är en cyangrupp och/eller

den erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_4 är en nitrogrupp, omvandlas genom reduktion till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_4 är en aminogrupp och/eller

den erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_4 är en aminogrupp, omvandlas genom karbamoylering till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_4 är en aminos-karbonylamino-, alkylaminokarbonyl-amino- eller dialkylaminokarbonylamino-grupp, och/eller

den erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_1 och/eller R_2 är en benzyloxi-grupp, omvandlas genom debenzyle-ring till en motsvarande förening med den allmänna formeln I, där R_1 och/eller R_2 är en hydroxi-grupp, och/eller

den erhållna föreningen med den allmänna formeln I omvandlas till sitt syraadditionssalt, speciellt till sitt fysiologiskt lämpliga syraadditionssalt tillsammans med oorganisk eller organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 2-(2-metoxi-4-metylsulfonyl-fenyl)-5-cyano-benzimidazol, dess tautomer eller dess syraadditionssalt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 2-(2-metoxi-4-propargyloxi-fenyl)-5-cyano-benzimidazol, dess tautomer eller dess syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

83 20 22 (vaat. 1; esim. A ja B; julk. 2.1.84; PL 281 ja
erikoisesti 2 mom.)

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

FI _____

CH _____

DE K 1 447 733 (patstat 9 ja 10, laava 2)

DK _____

^P FR M- 54 71 (vaat., s. 5, taul. 53., 26., 37. ja 39. pld.)

^P 1 589 337 (s. 1, viim. kpl.)

^P 1 241 329 (s. 4, laava (5))

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP # 1246 (uut. 1,3 ja 4; s. 21, taulo, 1. ja 2. laava)
22 495 (uut. 1-3 ja 8-10)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 56 (1962) 7304 c-g

Preston P.N., Benzimidazoles and Congeneric
Tricyclic Compounds, Part. 1, 1981, John Wiley
& Sons, New York, s. 156-158, 225, 226 ja 240

TVK

Allekirjoitus