

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833424 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833424**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.03.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

27.09.1982 US 424,784

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Spitzer, Wayne Alfred, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Parannuksia bentsimidatsoleissa ja niihin liittyen.

Förbättringar i och berörande benzimidazoler.

Parannuksia bentsimidatsoleissa ja niihin liittyen

Ylempien hengitysteiden virussairaudet ovat erittäin yleisiä. On arvioitu, että pelkästään Yhdysvalloissa sairastumistapauksia on vuosittain lähes miljardi. Englannissa (Tyrell ja Bynoe, Lancet, 1, 76 (1966) suoritetuissa tutkimuksissa todettiin, että vilustumista potevista ihmisistä 74 % oli saanut rinovirustartunnan. Koska tunnetaan jo yli 80 rinoviruskantaa, tehokkaan rinovirusrokotteen kehittäminen ei ole mahdollista ja näin ollen tutkimus suuntautuu paremminkin kemoterapiaan.

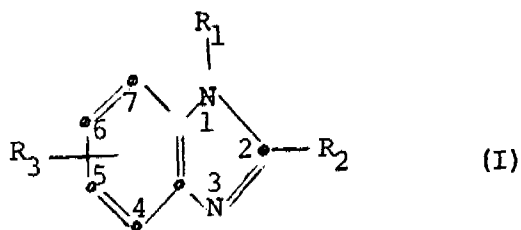
Kemiallisten yhdisteiden kyky rajoittaa virusten kasvua in vitro on helposti osoitettavissa virusplakin rajoittamistestillä, joka on samanlainen kuin Siminoff, Applied Microbiology. 9 (1), 66 (1961) kuvaama testi.

On havaittu, että määrätyillä bentsimidatsoliyhdisteillä on virusten vastainen aktiivisuus. Näihin kuuluvat seuraavissa US-patenteissa kuvatut yhdisteet: 4 150 028, 4 216 313, 4 293 313, 4 293 558 ja 4 338 315 (1-tiatsolinyyli- ja -tiatsinyyliketobentsimidatsolit); 4 174 454 (alkylidenyyylimetyyli-substituoitu-1-sulfonylibentsimidatsolit); 4 018 790, 4 118 573, 4 196 125, 4 243 813 ja 4 316 021 (1-sulfonyyli-2,5(6)-substituidut bentsimidatsoli); 4 008 243 (1-tiatsolinyyli- ja -tiatsinyylibentsimidatsoliesteri); 4 230 868 (α -alkyyli- α -hydroksibentsyyli-substituoitu-1-sulfonyylibentsimidatsolit) ja 4 118 742, 4 289 782 ja 4 338 329 (karbo-nyylisubstituidut-1-sulfonyylibentsimidatsolit).

Tämä keksintö koskee uusia bentsimidatsoliyhdisteitä, jotka estävät virusten, erityisesti rinovirusten, poliovirusten, Coxsackie-virusten, ECHO-viruksen ja Mengo-viruksen kasvun.

Tämä keksintö koskee farmakologisesti käyttökel-
poisia bentsimidatsoliyhdisteitä, jotka ovat kaavaa:

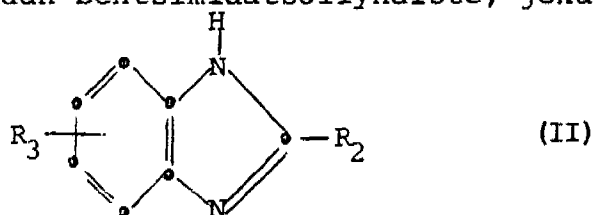
30.03.84



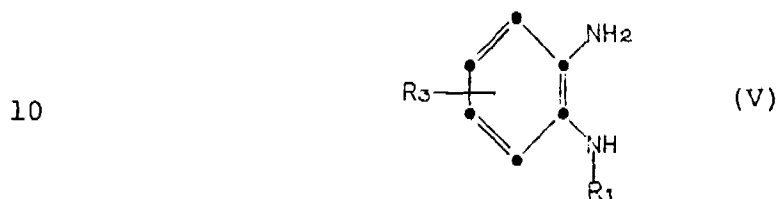
jossa R_1 on C_1 - C_8 -alkyyli, C_2 - C_8 -alkenyyl, C_3 - C_7 -syklo-
 alkyyli, C_5 - C_7 -sykloalken-1-yyli, 2-pyridyyli, adamant-
 10 yyli, hydroksisubstituoitu C_1 - C_8 -alkyyli, substituoi-
 maton tai substituoitu fenyyli, substituoi-
 maton tai subs-
 tituoitu bentsyyli tai $R_4R_5NCH_2-$, jossa R_4 ja R_5 ovat
 toisistaan riippumatta C_1 - C_3 -alkyyli tai R_4 ja R_5 ovat
 yhdessä niihin liittyneen typpi-atomin kanssa pyrrolidi-
 15 no, piperidino tai morfolino; R_2 on vety, amino, C_1 -
 C_4 -alkyyliamino, metyyli-merkapt, hydroksi, C_1 - C_4 -asy-
 liamino tai 1-hydroksietyyli; R_3 on R_6C- ; Z on happi,
 Z

hydroksi-imino, C_1 - C_4 -alkoksi-imino, C_1 - C_4 -asyylioksi-
 20 imino, hydratsono, C_1 - C_7 -alkylideeni, $=CHBr$, $=CHCl$,
 CBr_2 , $=CCl_2$, $=CBrCl$, $=CHCN$, $=CHCONH_2$ tai $=CHCO_2$ (C_1 - C_4 -
 alkyyli); R_6 on C_1 - C_7 -alkyyli, C_3 - C_7 -sykloalkyyli,
 (C_3 - C_7 -sykloalkyyli)metyyli, 2- (C_3 - C_7 -sykloalkyyli)-
 etyyli, substituoi-
 25 maton tai substituoitu fenyyli; ja R_3 on
 5- tai 6-asemassa ja jossa rajoituksena on, että kun
 R_2 on hydroksi, R_1 voi olla vain C_5 - C_7 -1-sykloalken-
 yyli; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suo-
 loja.

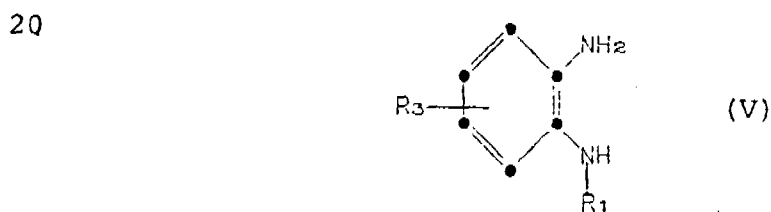
30 Kaavan I yhdisteet valmistetaan menetelmän avul-
 la, joka tunnetaan siitä, että
 (A) alkyloidaan bentsimidatsolihdiste, joka on kaavaa:



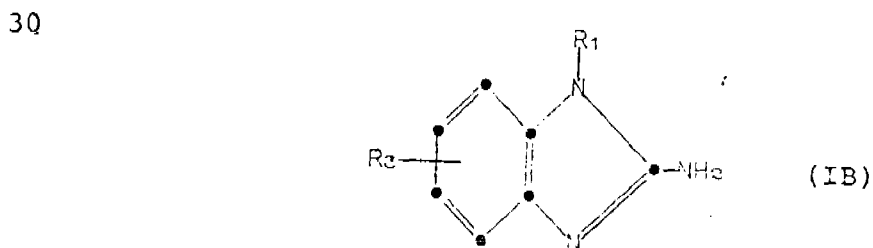
jossa R_3 merkitsee kuten yllä ja R_2 on muu kuin hydr-
oksi tai amino, kaavaa R_1X olevalla yhdisteellä, jossa
 R_1 merkitsee kuten yllä ja X on fluori, kloori, bromi
tai jodi, kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on
5 muu kuin hydroksi tai amino; tai
(B) kuumennetaan yhdistettä, joka on kaavaa:



jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, muurahaishapon
15 tai maitohapon kera, mieluiten mineraalihapon läsnäol-
lessa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on ve-
ty tai 1-hydroksietyyli; tai
(C) syklistöidään yhdiste, joka on kaavaa:

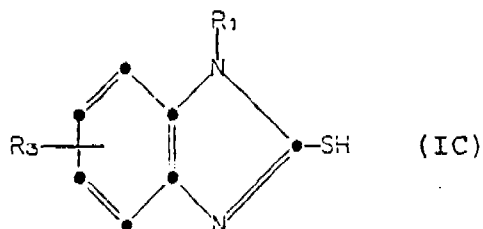


25 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, syaanihalogenidil-
la kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on amino;
tai
(D) alkyloidaan bentsimidatsolijohdannainen, joka on kaavaa:

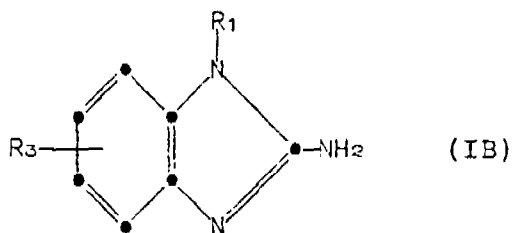


35 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, C_1 - C_4 -alkyylihalo-

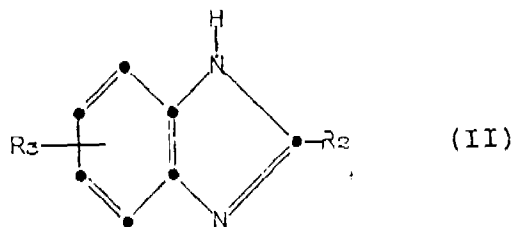
genidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyliamino; tai
 (E) alkyloidaan bentsimidatsolijyhdiste, joka on kaavaa:



10 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, metyylihalogeenidilla heikon emäksen läsnäollessa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on metyylimerkaptto; tai
 (F) asyloidaan bentsimidatsolijyhdiste, joka on kaavaa:



jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, C_2 - C_4 -anhydridillä, muurahaishapon ja etikkahapon seka-anhydridillä tai C_1 - C_4 -asyylihalogeenidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi,
 25 joissa R_2 on C_1 - C_4 -asyyliamino; tai
 (G) annetaan bentsimidatsolijyhdisteen, joka on kaavaa:

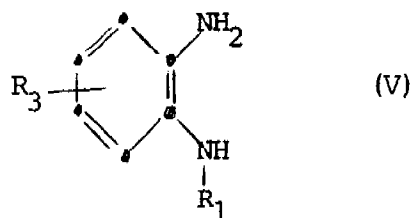


jossa R_2 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, reagoida $R_4R_5NH:n$
 35 kanssa, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, ja formalde-

hydriin kanssa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_1 on $R_4R_5NCH_2-$; tai

(H) kondensoidaan yhdiste, joka on kaavaa:

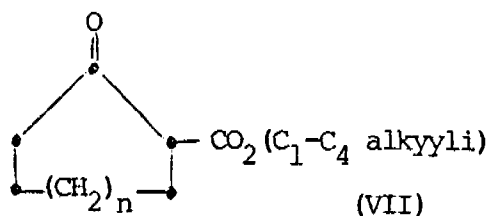
5



10

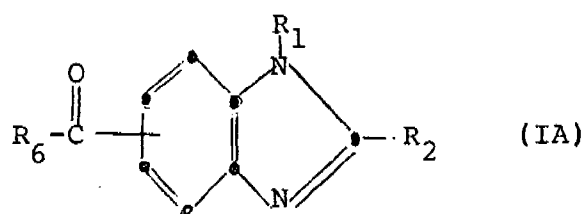
jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, β -ketoesterillä, joka on kaavaa:

15



20 jossa n on 0-2, kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on vety ja R_1 on C_5-C_7 -sykloalken-1-yyli; tai
(J) annetaan bentsimidatsolijohdannaisen, joka on kaavaa:

25



30 jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, reagoida hydr-
oksyyliamiinin tai sen hydrokloridisuolan, hydratsiinin
tai C_1-C_4 -alkoksiamiinin kanssa kaavan I yhdisteiden,
saamiseksi, joissa Z on hydroksi-imino, hydratsono tai
 C_1-C_4 -alkoksi-imino; tai
35 (K) asyloidaan kaavan I yhdiste, jossa Z on hydroksi-

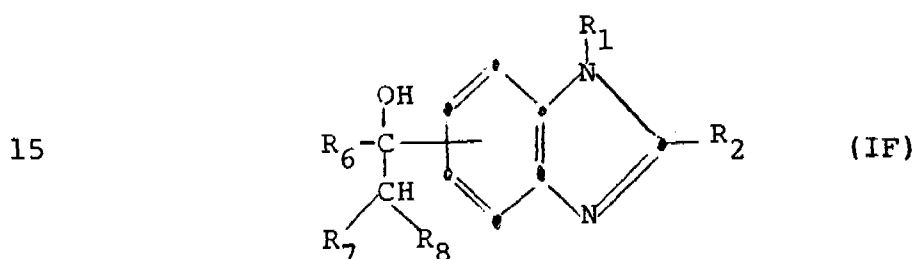
imino, C_1-C_4 -anhydridillä tai C_1-C_4 -asyylihalogenidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1-C_4 -asyylioksi-imino; tai

(L) eetteröidään kaavan I yhdiste, jossa Z on hydroksi-imino, C_1-C_4 -alkyylihalogenidilla tai alkyloidaan kaavan I yhdiste, jossa R_3 on R_6-C- , C_1-C_4 -alkoksiamiinilla

O

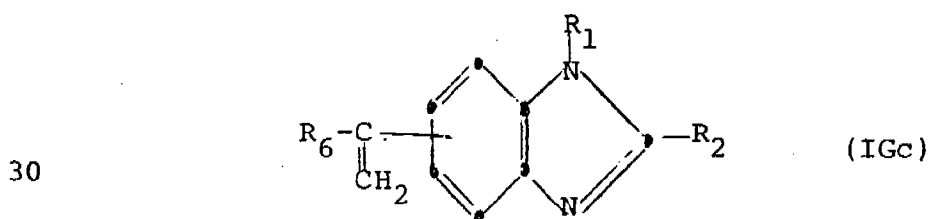
kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1-C_4 -alkoksi-imino; tai

10 (M) dehydratoidaan bentsimidatsolihdiste, joka on kaavaa:



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja toinen ryhmistä R_7 ja R_8 on vety ja toinen ryhmistä R_7 ja R_8 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, $-CN$, $-CONH_2$ tai $-CO_2-(C_1-C_4\text{-alkyyli})$, hapolla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1-C_7 -alkylideeni, $=CHCN$, $=CHCONH_2$ tai $=CHCO_2-(C_1-C_4\text{-alkyyli})$; tai

25 (N) annetaan bentsimidatsolihdisteen, joka on kaavaa:



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, reagoida halogeenointiaineen kanssa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on $=CHBr$, $=CHCl$, $=CBr_2$, $=CCl_2$ tai $=CBrCl$; tai

35 (O) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet 5- ja 6-isomeereikseen; tai

(P) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet, joissa Z on hydroksi-imino, C_1-C_4 -alkoksi-imino, C_1-C_4 -asyyli-
oksi-imino tai hydratsono, syn- ja anti-isomeereikseen;
tai

5 (Q) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet, joissa
Z on C_1-C_7 -alkylideeni, $=CHRr$, $=CHCl$, $=CBr_2$, $=CCl_2$,
 $=CBrCl$, $=HCN$, $=CHCONH_2$ tai $=HCO_2(C_1-C_4\text{-alkyyli})$, cis-
ja trans-isomeereikseen; tai

(R) muutetaan kaavan I yhdisteet suoloikseen farmaseut-
10 tisesti hyväksyttävien suolojen saamiseksi.

Lisäksi tämä keksintö tarjoaa tavan virusten kas-
vun estämiseksi, tunnettu siitä, että tasalämpöiselle
eläimelle annetaan viruslääkkeellisesti tehokas määrä
kaavan I bentsimidatsolijohdannaista tai sen farmaseutti-
15 sesti hyväksyttävää suolaa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön lisätoteuttamis-
muotona on farmaseuttinen formulaatti, joka muodostuu
tehoaineena kaavan I bentsimidatsolijohdannaista tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä happoadditiosuolasta
20 ja yhdestä tai useammasta farmaseuttisesti hyväksyttä-
västä kantajasta.

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee uusia kaavan
I bentsimidatsolihdisteitä, jotka ovat tehokkaita virus-
lääkkeitä ja siten käyttökelpoisia virusten kasvun, mm.
25 rinovirusten, poliovirusten, Coxsackie-virusten, ECHO-
virusten, Mengo-viruksen, influenssaviruksen ja vastaa-
vien virusten kasvun hoidossa ja estämisessä.

Suosittelavan yhdisteryhmän muodostavat kaavan
(I) yhdisteet, joissa R_1 on C_1-C_8 -alkyyli, C_2-C_8 -alkenyy-
30 li, fenyyli, substituoitu fenyyli tai C_3-C_7 -sykloalkyyli;
 R_2 on vety tai amino ja R_3 on R_6C- , jossa R_6 on fenyyli
tai substituoitu fenyyli. O

Erityisen suositeltavia kaavan (I) yhdisteitä ovat
sellaiset, joissa R_1 on isopropyyli, sykloheksyyli tai
35 fenyyli; R_2 on vety tai amino ja R_3 on R_6C- , jossa R_6 on
fenyyli ja Z on happi, hydroksi-imino, X
 $=CHBr$, $=HCN$, $=CHCH_3$ tai $=CHCONH_2$.

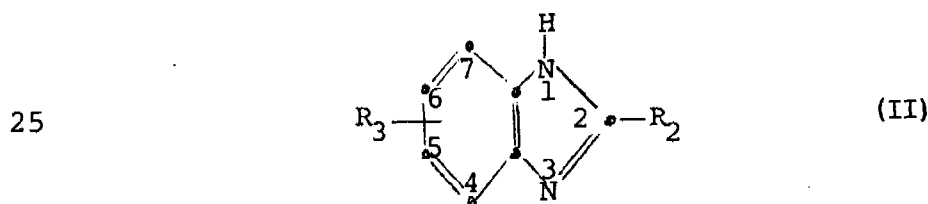
Erityisen suositeltavia ovat kaavan I yhdisteet, joissa R_3 on 6-asemassa.

Seuraavassa on edustavia kaavan I yhdisteitä:

- 1-isopropyyli-2-amino-5(6)-asetyylibentsimidatsoli,
- 5 1-syklopentyyli-2-asetamido-5(6)-propionyylibentsimidatsoli,
- 1-butyli-2-formamido-5(6)-(1-hydratsono-oktyyli)bentsimidatsoli,
- 1-dimetyyliaminometyyli-2-metyylimerkapto-5(6)-[α -butoksi-imino)sykloheptyylimetyyli]bentsimidatsoli,
- 10 1-morfolinometyyli-5(6)-hydroksibentsimidatsoli,
- 1-fenyyli-2-propionamido-5(6)-[1-metoksi-imino-2-syklopentyyli)-etyyli]bentsimidatsoli,
- 1-di-isopropyliaminometyyli-2-(1-hydroksietyyli)-5(6)-
- 15 [α -pentylideenibentsyyli]bentsimidatsoli,
- 1-syklobutyli-2-propionamido-5(6)-hydroksibentsimidatsoli,
- 1-piperidinyylimetyyli-2-metyylimerkapto-5(6)-(α -etoksi-aminosyklopentyyylimetyyli)bentsimidatsoli,
- 1-pentyyli-2-asetamido-5(6)-heptanoylibentsimidatsoli,
- 20 1-(1-syklopentenyyli)-2-hydroksi-5(6)-(α -hydratsonosyklopentyyylimetyyli)bentsimidatsoli,
- 1-(4-metoksifenyyli)-5(6)-(α -heksylideenibentsyyli)bentsimidatsoli,
- 1-(1-adamantyyli)-2-formamido-5(6)-(3-syklopentyylipropionyyli)-bentsimidatsoli,
- 25 1-dietyyliaminometyyli-2-asetamido-5(6)-(1-etoksi-iminoheksyyli)-bentsimidatsoli,
- 1-etyyli-2-etyyliamino-5(6)-[1-(4-fluorifenyyli)-2-syanoetenyyli]bentsimidatsoli,
- 30 1-(N-etyyli-N-propyyliaminometyyli)-2-metyylimerkapto-5(6)-(α -n-butanoyylioksi-iminobentsyyli)bentsimidatsoli,
- 1-(morfolinyylimetyyli-2-(1-hydroksietyyli)-5(6)-(1-fenyyli-2-bromietenyyli)bentsimidatsoli,
- 1-allyyli-2-isopropyliamino-5(6)-[1-(2,4,6-trimetyyli-
- 35 fenyyli)-heptenyyli]bentsimidatsoli,

- 1-dipropyyliminometyyli-2-asetamido-5(6)-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)bentsimidatsoli,
 1-isopropyyli-5(6)-(∞-metoksi-imino-3,4-diklooribentsyyli)bentsimidatsoli,
 5 1-(N-metyyli-N-etyyliminometyyli)-2-amino-5(6)-(∞-propoksi-imino-2-jodi-4-butoksibentsyyli)bentsimidatsoli,
 1-metyyli-2-metyylimerkapto-5(6)-(∞-hydratsono-4-butoksibentsyyli)-bentsimidatsoli,
 1-syklopropyyli-2-amino-5(6)-(4-butyllibentsoyyli)bentsimidatsoli,
 10 1-(2-pyridyyli)-5(6)-(3-kloori-4-metoksibentsoyyli)-bentsimidatsoli,
 1-t-butyli-2-(1-hydroksietyyli)-5(6)-(∞-hydroksi-imino-3-metoksibentsyyli)bentsimidatsoli,
 15 1-bentsyyli-5(6)-(∞-hydroksi-imino-3-bromi-4-etoksibentsyyli)-bentsimidatsoli ja
 1-heksyyli-2-formamido-5(6)-[1-hydroksi-imino-2-syklobutyli]-etyyli]bentsimidatsoli.

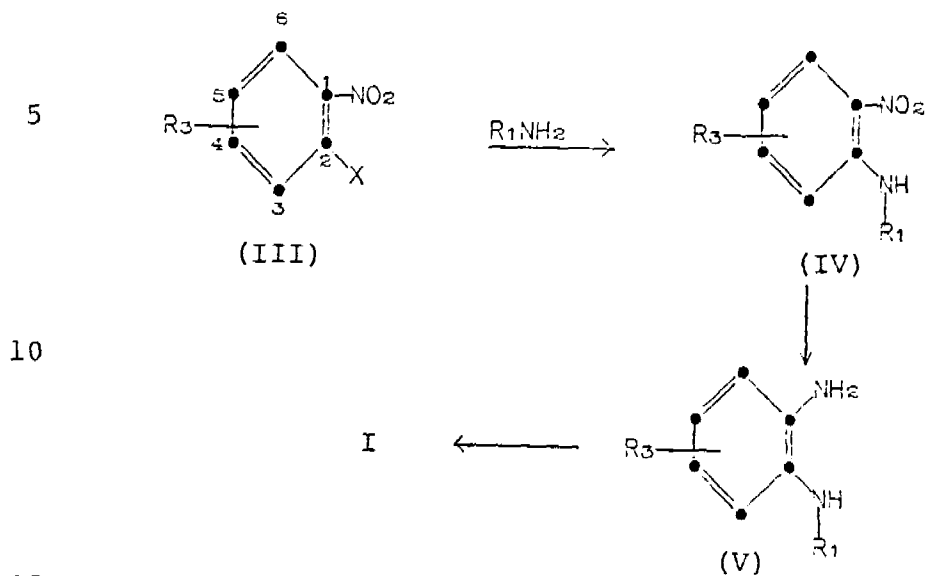
Kaavan I yhdisteet valmistetaan yllä olevan kohdan (A) mukaan antamalla tautomeerisen bentsimidatsoliyhdisteen, joka on kaavaa:



reagoida kaavaa R_1X olevan halogeeniyhdisteen kanssa,
 30 jolloin R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kuten yllä ja X on fluori, kloori, bromi tai jodi.

Vaihtoehtoisesti yhdisteet voidaan valmistaa seuraavan kaavion mukaan:

Kaavio I



jossa R_1 , R_3 ja X merkitsevät kuten yllä ja R_3 on yhdisteissä III, IV ja V 4- tai 5-asemassa. Kaavion I viimeinen vaihe ilmenee kohdista (B), (C) tai (H) yllä.

20 Sanonta "tautomeerinen bentsimidatsoli" tarkoittaa bentsimidatsolireagenssia, jonka jompi kumpi typpi-atomi voidaan substituoida vetyatomilla. Bentsimidatsoli-reaktantilla, joka on substituomaton tyypen kohdalla ja jonka bentseeniosan 5-asemassa on substituenttiryhmä, on
25 vastaava tautomeerinen muoto, jossa substituentti on vaihtoehtoisesti 6-asemassa. Isomeeriseos voidaan osoittaa numeroimalla vaihtoehtoasemat 5(6). Tällaisen tautomerian seurauksena 5(6)-substituoidun N-substituomattoman bentsimidatsolin ja yhdisteen R_1X reaktiossa saadaan 5(6)-substituoitujen, N-substituoitujen bentsimidatsolien isomeerisiä seoksia.

35 Sanonta " C_1 - C_8 -alkyyli" tarkoittaa suoria tai haarautuneita alifaattisia, 1-8 hiiliatomia sisältäviä radikaaleja, joihin kuuluvat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli,

amyyli, isoamyyli, sek.-amyyli, sek.-isoamyyli (1,2-dimetyylipropyli), tert.-amyyli (1,1-dimetyylipropyli), heksyyli, isoheksyyli (4-metyylipentyli), sek.-heksyyli (1-metyylipentyli), 2-metyylipentyli, 3-metyylipentyli, 5 1,1-dimetyyllibutyli, 2,2-dimetyyllibutyli, 3,3-dimetyyllibutyli, 1,2-dimetyyllibutyli, 1,3-dimetyyllibutyli, 1,2,2-trimetyylipropyli, 1,1,2-trimetyylipropyli, heptyyli, isoheptyyli-(5-metyyliheksyyli), sek.-heptyyli (1-metyyliheksyyli), 2,2-dimetyylipentyli, 3,3-dimetyyllipentyli, 10 4,4-dimetyylipentyli, 1,2-dimetyylipentyli, 1,3-dimetyylipentyli, 1,4-dimetyylipentyli, 1,2,3-trimetyyllibutyli, 1,1,2-trimetyyllibutyli, 1,1,3-trimetyyllibutyli, oktyyli, iso-oktyyli (6-metyyliheptyyli), sek.-oktyyli-(1-metyyliheptyyli), tert.-oktyyli-(1,1,3,3-tetrametyyllibutyli) ja vastaavat. 15

Sanontaan C_1-C_8 -alkyyli sisältyvät määritelmän mukaisesti " C_1-C_3 -alkyyli", " C_1-C_4 -alkyyli", " C_1-C_5 -alkyyli", " C_1-C_6 -alkyyli" ja " C_1-C_7 -alkyyli".

Sanonta " C_3-C_7 -sykloalkyyli" tarkoittaa tyydyttyneitä alisyklisiä, 3-7 hiiliatomia sisältäviä renkaita, joista 20 esimerkkeinä syklopropyyli, metyyli syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli, sykloheksyyli, 1-, 2-, 3- tai 4-metyyli sykloheksyyli, sykloheptyyli ja vastaavat. Sanonta " $(C_3-C_7$ -sykloalkyyli)metyyli" tarkoittaa metyyli radikaalia, 25 joka on substituoitu tyydyttyneillä alisyklisillä, 3-7 hiiliatomia sisältävillä renkailla ja josta sanonta " C_3-C_7 -sykloalkyyli" on esimerkki. Tällaisia ovat esim. syklopropyyli metyyli, syklobutyli metyyli, syklopentyli metyyli, sykloheksyyli metyyli, sykloheptyyli metyyli ja 30 vastaavat. Sanonnalla "2-(C_3-C_7 -sykloalkyyli)-etyyli" tarkoitetaan etyyli radikaaleja, joissa 2-aseman hiiliatomissa on substituentteina tyydyttyneitä alisyklisiä, 3-7 hiiliatomia sisältäviä renkaita.

Sanonnalla " C_5-C_7 -sykloalken-1-yyli" tarkoitetaan 35 alisyklisiä, 5-7 hiiliatomia sisältäviä renkaita, joiden

1-asemassa on kaksoissidos, esim. syklopenten-1-yyli, 2-, 3- tai 4-metyylisykloheksen-1-yyli, syklohepten-1-yyli ja vastaavat.

Sanonnalla " C_2 - C_8 -alkanoyyli" tarkoitetaan suoria tai haarautuneita alifaattisia, 2-8 hiiliatomia sisältäviä asyyli-
5 radikaaleja, esim. asetyyli, propionyyli, butyryyli, 2-metyylipropionyyli, pentanoyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, oktanoyyli ja vastaavat.

Sanonnalla " C_1 - C_7 -alkylideeni" tarkoitetaan suoria tai haarautuneita, 1-7 hiiliatomia sisältäviä alkyli-
10 deeniradikaaleja, esim. metyleeni, etylideeni, propylideeni, isopropylideeni, butylideeni, isobutylideeni, 3-metyylibutylideeni, n-heksylideeni ja vastaavat.

Sanonta " C_1 - C_2 -alkoksi" käsittää suoria tai haarautuneita alifaattisia, 1-4 hiiliatomia sisältäviä eetteri-
15 radikaaleja, esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi ja vastaavat.

Sanonnalla " C_1 - C_4 -alkoksi-imino" tarkoitetaan O-alifaattista 1-4 hiiliatomia sisältävää hydroksi-imiiniradikaalia, joka on johdettu hydroksyyliamiinista. Metoksi-
20 amiinihydrokloridi on kaupallisesti saatavissa. Muut hydroksyyliamiinijohdannaiset saadaan alkyloimalla asetoniksi C_1 - C_4 -alkyylihalogenideilla ja sitten happohydrolysoimalla.

Sanonnalla "substituoitu"-fenyyli ja -bentsyyli tarkoitetaan ryhmiä, joiden aromaattinen rengas on substituoitu 1-3 C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, fluorilla, kloorilla, bromilla, jodilla, nitrolla, aminolla tai trifluorimetyyllillä. Suositeltava substituentti on aromaattisen renkaan 4'- tai p-asemassa ja erityisesti se on 4'-metoksi.
30

Tautomeerisen bentsimidatsolin II ja yhdisteen R_1X reaktiossa suositeltavia reaktantteja ovat bentsimidatsolit, joiden 5(6)-substituentit eivät reagoi reaktio-
35 olosuhteissa yhdisteen R_1X kanssa. Normaalisti yhdisteitä

bentsimidatsoli II ja R_1X käytetään suunnilleen ekvimoollisina määrinä, joskin jommankumman ylimäärääkin voidaan käyttää. Reaktio voidaan suorittaa monissa reagoimattomissa liuottimissa kuten asetonissa, tetrahydrofuraa-
5 nissa (THF), tertiaarisissa amideissa kuten N,N-dime-
tyyliformamidissa (DMF) ja klooratuissa hiilivedyissä kuten dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa ja kloroformissa. Reaktioväliaineeseen voidaan myös lisätä hapon-
sitojана emästä. Esimerkkejä tähän tarkoitukseen sopi-
10 vista emäksistä ovat pyridiini, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, natriumbikarbonaatti ja natriumhydridi. Reaktion suositeltava liuotinväliaine on DMF, joka emäksenä sisältää natriumhydridiä.

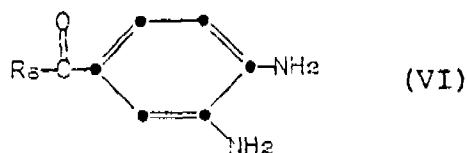
Parhaiten reaktio tapahtuu 0°C :sta käytetyn liuotinsysteemin palautuslämpötilaan. Suositeltavasti reaktio
15 tapahtuu 0°C :sta huoneenlämpötilaan. Tällä lämpötila-alueella reaktio päättyy olennaisesti 1-48 tunnissa.

Reaktiotuote on kaavaa I oleva 1-substituoitu bentsimidatsoli, jota seuraavassa kutsutaan bentsimidatsoli-
20 yhdisteeksi. Tuote voidaan eristää suodattamalla reaktioseos ja konsentroimalla suodos kiteytymisen käynnistämiseksi. Vaihtoehtoisesti reaktioseos voidaan haihduttaa kiviin ja jäännöstä käsitellä sopivalla liuottimella kuten asetonilla tai metanolilla liukenematta jääneen aineksen
25 erottamiseksi ja poistamiseksi. Bentsimidatsoliyhdistettä sisältävä liuos konsentroidaan tuotteen kiteyttämiseksi tai se haihdutetaan toiseksi jäännökseksi, joka liuotetaan esim. metanoliin. Metanolista bentsimidatsoliyhdiste eristetään kiteyttämällä. Puhdistuskaavioon voidaan myös
30 sisällyttää kromatografointi silikageelillä joko ainoana menettelynä tai yhdistettynä yllä kuvattuihin muihin puhdistusvaiheisiin.

Tautomeerisen bentsimidatsolin II ja yhdisteen R_1X reaktiossa saadaan yleensä 5- ja 6-substituoitujen bentsimidatsoliyhdisteiden suunnilleen 1:1-seos. Isomeerit voi-
35

daan erottaa toisistaan jakokiteyttämällä tai kromatografioimalla yllä kohdassa (O) kuvatulla tavalla.

5(6)-ketobentsimidatsoliyhdisteet I, joissa R_3 on R_6CO , voidaan valmistaa vastaavista 5(6)-ketobentsimidatsoleista II antamalla reagoida yhdisteen R_1X kanssa. Ketobentsimidatsolireaktantti II voidaan valmistaa asianmukaisesta keto-o-fenyleenidiamiinista bentsimidatsolikiemiassa tunnetuin menetelmin. US-patentissa nro 3 657 267 on julkistettu keto-o-fenyyliidiamiinien valmistus, jotka
10 ovat kaavaa:



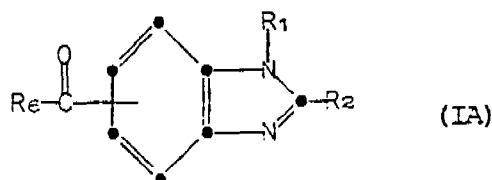
15 jossa R_6 on alempi-alkyyli, sykloalkyyli, fenyyli tai fenyyli substituoituna halogeenilla, alempi-alkyyylillä tai alempi-alkoksilla. Valmistusmenetelmässä ammonolysoidaan ja pelkistetään 4-halogeeni-3-nitrofenyyliketoni,
20 joka valmistetaan Friedel-Craftsin reaktion avulla joko (1) 4-halogeeni-3-nitrobentsoylikloridista ja asianmukaisesta hiilivedystä tai

(2) halogeenibentseenistä ja asianmukaisesta happokloridista, jonka jälkeen nitrataan aromaattisesti.

25 Näiden menetelmien avulla saadaan tarvittavat keto-o-fenyleenidiamiinit, joissa R_6 yllä olevassa kaavassa on lisäksi C_3-C_7 -sykloalkyyli, (C_3-C_7 -sykloalkyyli)metyyli, 2-(C_3-C_7 -sykloalkyyli)etyyli tai bentsyyli. Vaihtoehtoisesti voidaan ketobentsimidatsolireaktantit valmistaa asetani-
30 lidista Friedel-Crafts-asyloimalla C_2-C_8 -alkaanihapon asianmukaisella johdannaisella, C_3-C_7 -sykloalkyylikarboksyylihapolla, C_3-C_7 -sykloalkyylietikkahapolla, 3-(C_3-C_7 -sykloalkyyli)propionihapolla, fenyylietikkahapolla, bentsoehapolla tai substituoitulla bentsoehapolla. Muodostunut
35 4-ketoasetanilidi nitrataan 2-nitro-4-ketoasetanilidiksi.

Asetanilidi hydrolysoidaan 2-nitro-4-ketoaniliiniksi. Nitroaniliini hydrataan katalyyttisesti 4-keto-o-fenyleenidiamiiniksi, joka rengassuljetaan asianmukaiseksi 5(6)-ketobentsimidatsoliksi. Seuraava toteuttamismuoto
 5 valaisee periaatteessa 5(6)-ketobentsimidatsoliyhdisteen valmistusta. 4-propionyyliasetanilidi nitrataan 0°C:ssa ja saadaan 2-nitro-4-propionyyliasetanilidi. Asetanilidi hydrolysoidaan ja hydrataan katalyyttisesti 4-propionyyli-o-fenyleenidiamiiniksi. Fenyleenidiamiinin
 10 annetaan reagoida syaanibromidin kanssa 2-amino-5(6)-propionyylibentsimidatsoliksi. Propionyylibentsimidatsolin annetaan reagoida isopropyylibromidin kanssa 1-isopropyyli-2-amino-5(6)-propionyylibentsimidatsoliksi. Näillä menetelmillä saadaan 5(6)-(C₂-C₈)alkanoyyli-, 5(6)-(C₃-C₇)-sykloalkyyliasetyyli-, 5(6)- $\sqrt{3}$ -(C₃-C₇-sykloalkyyli)propionyyli-, 5(6)-fennyliasetyyli-, 5(6)-bentsoyyli- tai 5(6)-substituoitu-bentsoyylibentsimidatsoliyhdisteitä. 5(6)-ketobentsimidatsoliyhdisteet ovat kaavaa:

20

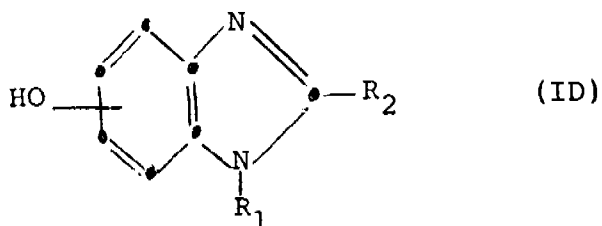


25

jossa R₆ on C₁-C₇-alkyyli, C₃-C₇-sykloalkyyli, (C₃-C₇)-sykloalkyyli)-metyyli, 2-(C₃-C₇-sykloalkyyli)etyyli, bentsyyli, substituoitu bentsyyli, fennyli tai substituoitu fennyli ja R₁ ja R₂ merkitsevät kuten yllä.

30

Välituotteina toimivat bentsimidatsoliyhdisteet, joissa R₃ on hydroksi ja jotka ovat kaavaa:

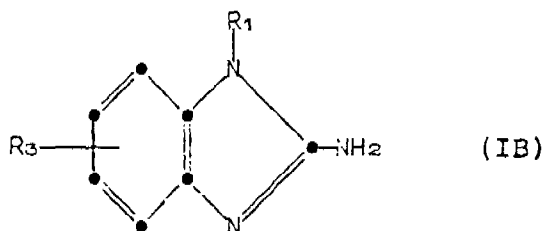


jossa R_1 ja R_2 merkitsevät kuten yllä, voidaan valmis-
 10 taa vastaavista 5(6)-hydroksibentsimidatsolireaktan-
 teista. Tarvittavien hydroksibentsimidatsoliyhdistei-
 den valmistus alkaa 4-metoksi-2-nitroaniliinin pelkis-
 tämisellä vastaavaksi 4-metoksi-o-fenyleenidiamiiniksi.
 Fenyleenidiamiini rengassuljetaan 5(6)-metoksibentsimi-
 15 datsoliksi bentsimidatsolikemiassa tunnetuin menetelmin.
 Metyylietteri pilkotaan bromivetyhapolla 5(6)-hydr-
 oksibentsimidatsoliksi. Hydroksibentsimidatsolin anne-
 taan reagoida asianmukaisen yhdisteen R_1X kanssa tarvit-
 taviksi 1-substituoitu-5(6)-hydroksibentsimidatsoli-
 20 yhdisteiksi.

Yllä kuvatussa prosessissa lähtöaineina tarvitta-
 vat bentsimidatsoliyhdisteet voidaan valmistaa useiden
 bentsimidatsolikemiassa tunnettujen menetelmien avulla.
 Julkaisussa Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic
 25 Compounds, Imidazole and Its Derivatives, Interscience
 Publishers Co., New York, 1953 on tarkoin selostettu
 useiden bentsimidatsolien valmistus. Kaavan I 2-amino-
 bentsimidatsolit voidaan valmistaa osassa (C) yllä kuva-
 tulla tavalla syklisoimalla asianmukaiset o-fenyleeni-
 30 diamiinit syaanihalogenidilla, esim. syaanibromidilla,
 kuten ovat kuvanneet Buttle et al., Bio. Chem. J., 32,
 1101 (1938) ja GB-patentti 551 524, ks. myös US-patentti

nro 4 118 742, esimerkki 29(A). Asyloimalla 2-aminobentsimidatsolireaktantti, joka on kaavaa:

5



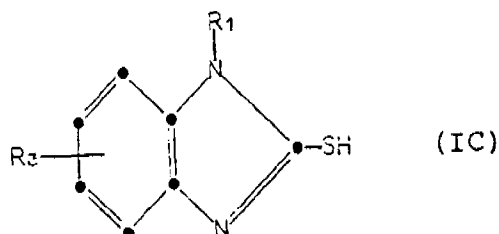
- 10 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, kuten osassa (F) yllä etikkahappo-, propionihappo- tai voihamppoanhydridillä saadaan vastaavasti 2-asetamido-, 2-propioniamido- tai 2-butyramidobentsimidatsoli. 2-formamidobentsimidatsoli-
- 15 reagenssit voidaan saada antamalla asianmukaisen 2-amino-bentsimidatsolin reagoida seka-anhydridin kanssa, joka saadaan muurahaishaposta ja asetanhydridistä. Vaihtoehtoisesti 2-asyyliaminobentsimidatsoliyhdisteet voidaan valmistaa vastaavista 2-aminobentsimidatsoliyhdisteistä asyloimalla yllä kuvatulla tavalla asianmukaisella asyylihalogenidilla.
- 20

2-substituioimattomat bentsimidatsolit (I, R_2 on vety) valmistetaan kuumentamalla osassa (B) yllä kuvatulla tavalla asianmukaista kaavan V o-fenyleenidiamiinia ja muurahaishappoa tavallisesti mineraalihapon kuten kloorivetyhapon läsnäollessa. 2-(1-hydroksietyyli)substituoidut bentsimidatsolit valmistetaan samalla tavoin käyttämällä maitohappoa muurahaishapon asemesta.

Valmistettaessa suositeltavia yhdisteitä, joissa R_6 on fenyyli tai substituoitu fenyyli, suositeltavassa synteessitiessä asianmukaisesti substituoitu bentseeni Friedel-Crafts-asyloidaan 3,4-dinitrobentsoylikloridilla. Sitten muodostunut 3,4-dinitrobentsofenoni pelkistetään kemiallisesti tai katalyyttisesti vastaavaksi 3,4-diaminobentsofenoniksi, joka sitten rengassuljetaan tavalliseen

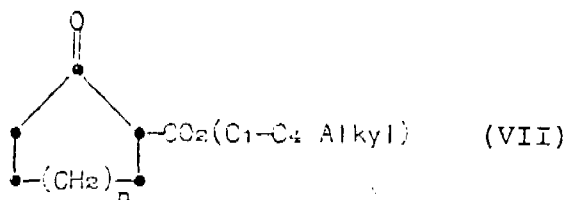
35 tapaan.

Kaavan I 2-metyylimerkaptobentsimidatsolit valmistetaan kuten osassa (E) yllä ksäittelemällä vastaavaa 2-tiobentsimidatsolia, joka on kaavaa:

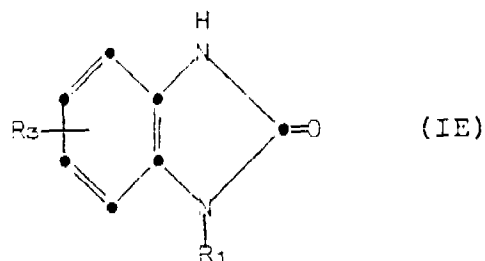


10 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, metyylihalogenidilla, esim. metyylijodidilla, heikon emäksen läsnäollessa. Kaavan IC 2-tioyhdisteet valmistetaan kuumentamalla tavalliseen tapaan asianmukaista O-fenyleenidiamiinia ja kaliummetyyliksantaattia.

15 Kaavan I yhdisteet, joissa R_2 on hydroksi, valmistetaan kondensoimalla asianmukainen kaavan V o-fenyleenidiamiini osassa (H) yllä kuvatulla tavalla -ketoesterrillä, joka on kaavaa:



25 jossa n on 0-2, julkaisussa Chemical Reviews, 74 (3), 384 (1974) pääkohdittain kuvatun menetelmän avulla, jolloin tapahtuu sekä rengassulkeutuminen 2-hydroksibentsimidatsoliksi että substituoitio typpi-atomeissa C_5 - C_7 -sykloalkenylisubstituentilla. Muodostuu sekä 5- että 6-isomeerit. 2-hydroksibentsimidatsolin tautomeerin kaava on:



Lisäksi N-substituoidut 5(6)-bentsimidatsolit voidaan valmistaa antamalla yhdisteen R_1X reagoida asianmukaisen o-fenyleenidiamiinin kanssa ja rengassulkemalla sitten tavalliseen tapaan.

5 Kaikilla yllä kuvatuilla menetelmillä saadaan kaavan I 5- ja 6-substituoitujen bentsimidatsolien isomeeriseoksia. Haluttaessa seos voidaan erottaa yksittäis-isomeereikseen kuten osassa (O) yllä kromatografioimalla ja/tai jakokiteyttämällä. Koska 6-isomeeri tavallisesti on
10 suositeltava, regiospesifinen synteesi on suositeltava ylimääräisten puhdistusvaiheiden ja aineksesta ei-toivotun isomeerin muodossa olevan toisen puolen hukan välttämiseksi. Tällainen menetelmä on kuvattu yllä olevassa kaaviossa I.

15 Annetaan o-nitrohalogeenibentseenijohdannaisen III reagoida yhdisteen R_1NH_2 kanssa lämpötilassa $100-200^{\circ}C$ vastaavaksi aniliiniksi IV. Käytettäessä haihtuvaa amiinia yleismenettelynä on amiinin reaktio liuottimessa kuten metanolissa ja kuumennus ruostumattomasta teräksestä valmistetussa autoklaavissa noin $140-150^{\circ}C$:ssa noin 16 tun-
20 tia. Käytettäessä haihtumattomia aromaattisia amiineja kuumennetaan ekvivalenttimääriä yhdisteitä III ja R_1NH_2 vedettömän natriumkarbonaatin kera korkealla kiehuavassa reagoimattomassa liuottimessa kuten sulfolaanissa. Taval-
25 lisesti kuumennus $100-200^{\circ}C$:ssa 3-4 tuntia on riittävä yhdisteen IV hyvien saantojen saamiseksi. Käytettäessä aromaattisia amiineja suositeltava lämpötila on $180-200^{\circ}C$.

 Aniliini IV muutetaan diamiiniksi V tavanomaisin menetelmin pelkistämällä kemiallisesti tai katalyyttisesti.
30 On suositeltavaa suorittaa pelkistys hydraamalla katalyyttisesti reagoimattomassa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa katalyytin kuten raneynikkelin läsnäollessa.

 Sitten diamiini V rengassuljetaan halutuksi bentsimidatsoliksi I kuten yllä kuvattiin yksittäisen 5- tai
35 6-isomeerin saamiseksi.

Yllä tarvittavat lähtöaineet, mm R_1X , R_1NH_2 ja yhdiste III, ovat joko kaupallisesti saatavissa tai voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin. Suositeltavassa tapauksessa, jossa R_3 on $Z=C(R_6)-$ ja R_6 on fenyylijohtannainen, suositeltava menetelmä kaavan III yhdisteiden valmistamiseksi on fenyyliasetonitriilin kondensointi o-nitroklooribentseenillä välituotteeksi 4-(fenyyliisyanometyyleeni)-2-kloorisykloheksa-2,5-dien-1-onioksiimiksi, josta hapettamalla emäksisellä vetyperoksidilla saadaan III (X on kloori). Jälkimmäisen reaktiosarjan ovat esittäneet Davis et al., J. Org. Chem., 26, 4270 (1961) ja Davis et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 2913 (1960).

Dialkyyliaminometyylisubstituentit voidaan yllä osassa (G) kuvatulla tavalla liittää bentsimidatsoleihin Mannich-reaktion avulla. N-substituoimattoman bentsimidatsolin annetaan reagoida asianmukaisen dialkyyliamiinin kanssa formaldehydin läsnäollessa ja saadaan halutut kaavan I N-(dialkyyliaminometyyli) johdannaiset. Haluttaessa tällaisia johdannaisia reaktio suoritetaan tavallisesti synteessin lopussa, koska myöhemmät reaktiovaiheet, esim. oksiimin muodostus, saattavat poistaa dialkyyliaminometyylifunktion.

Hydroksi-iminojohdannaiset voidaan valmistaa vastaavista kaavan IA ketoyhdisteistä osassa (J) yllä kuvatulla tavalla käsittelemällä tavalliseen tapaan hydroksyyliamiinilla. Samalla tavoin voidaan hydratsonojohdannaiset valmistaa ketoyhdisteistä antamalla reagoida hydratsiinin kanssa.

Kaavan I yhdisteet, joissa R_3 on $Z=C(R_6)-$ ja Z on asyylioksi-imiini, valmistetaan osassa (K) yllä kuvatulla tavalla antamalla vastaavan hydroksi-iminobentsimidatsolin reagoida asianmukaisen asylointiaineen (esim. anhydridin tai asyylihalogenidin) kanssa.

Kaavan I yhdisteet, joissa R_3 on $Z=C(R_6)-$ ja Z on

alkoksi-imiini, valmistetaan osassa (L) yllä kuvatulla tavalla antamalla asianmukaisen kaavan IA ketobentsimidatsolin reagoida alkoksiamiinin kanssa tai alkyloimalla vastaava hydroksi-iminobentsimidatsoli (sopivia alky-

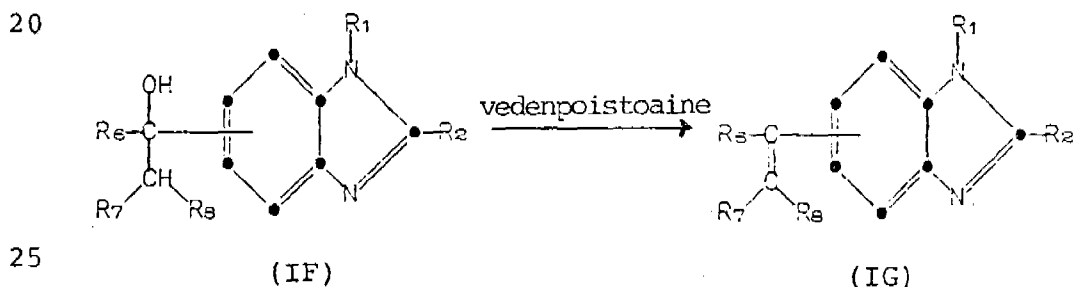
5 lointiaineita ovat alkalimetallialkoksidi ja alkyylihalogenidi).

Valmistettaessa oksiimeja ja oksiimijohdannaisia tuotteet ovat tavallisesti syn- ja anti-isomeerien seoksia. Anti-isomeerin osuutta voidaan lisätä tavanomaisin

10 menetelmin, osa (P) yllä, esim. jakokiteyttämällä tai suurpaine-kromatografioimalla. Koska anti-isomeeri on tavallisesti biologisesti aktiivisempi, tämä rikastusmenetelmä on käyttökelpoinen.

Kaavan I yhdisteet, joissa R_3 on $Z=C(R_6)-$ ja Z on

15 C_1-C_7 -alkylideeni, $=CHCN$, $=CHCONH_2$ tai $=CHCO_2(C_1-C_4$ -alkyyli), saadaan dehydratoimalla vastaava karbinoli, kts. osa (M) yllä. Tällainen bentsimidatsolikarbinolin dehydratointireaktio ilmenee seuraavasta yksinkertaistetusta kaaviosta:



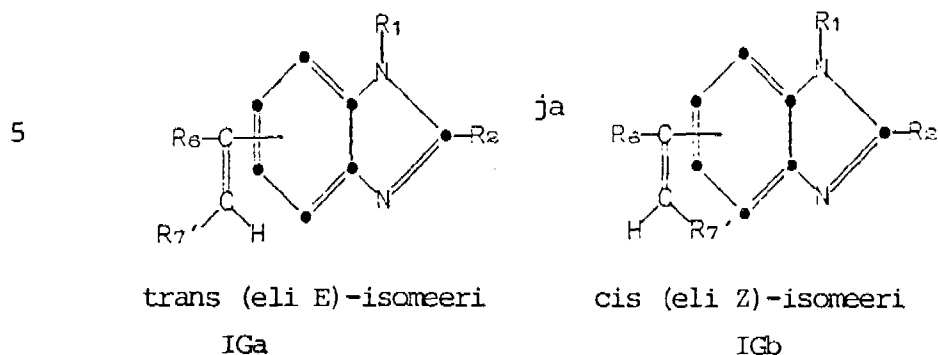
jolloin R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, toinen ryhmistä R^7 ja R^8 on vety ja toinen ryhmistä R^7 ja R^8 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, $-CN$, $-CONH_2$ tai $-CO_2-(C_1-C_4$ -alkyyli).

30 Yllä olevan kaavion mukainen bentsimidatsolikarbinolin dehydratointi suoritetaan antamalla karbinolin reagoida minkä tahansa dehydratointiaineen kanssa, joka pysyy poistamaan yhden moolin vettä jokaista karbinolimoolia kohti ja siten muodostamaan vastaava kaavan I olefinen bentsimidatsoli.

35

Tavallisesti käytettyjä tyypillisiä dehydratointi-
 aineita ovat hapot kuten rikkihappo, kloorivetyhappo,
 muurahaishappo, polyfosforihappo ja p-tolueenisulfonihappo.
 Rutiininomaisessa dehydratointireaktiossa yhdistetään kar-
 5 binoli ja suunnilleen ekvivalenttimäärä tai ylimäärä de-
 hydratointiainetta. Reaktio suoritetaan normaalisti orgaa-
 nisessa liuottimessa kuten muurahaishapossa, kloroformis-
 sa, bentseenissä, dikloorimetaanissa tai vastaavassa läm-
 pötilassa noin 20°C:sta reaktiossa käytetyn liuottimen
 10 palautuslämpötilaan. Näissä olosuhteissa dehydratointi
 päättyy olennaisesti noin 1 - noin 48 tunnissa. Haluttaessa
 voidaan käyttää pidempiä reaktioaikoja. Reaktio päättyy
 noin kahdessa tunnissa, kun käytetään suositeltavasti pa-
 lautuslämpötilassa olevaa muurahaishappoa. Dehydratointi-
 15 reaktion päätyttyä tuote eli kaavan I olefiininen bentsi-
 midatsoli voidaan eristää yksinkertaisesti pesemällä
 reaktioseosta emäksellä, esim. natriumbikarbonaatin lai-
 mealla vesiliuoksella tai vastaavalla ja poistamalla
 orgaaninen reaktioliuotin haihduttamalla. Tuote voidaan
 20 haluttaessa puhdistaa edelleen normaalimenetelmin, esim.
 kromatografioimalla ja kiteyttämällä liuottimista kuten
 etanolista, etyyliasetaatista, asetonista ja vastaavista.

On huomattava, että kun R₇ ja R₈ yllä mainitussa
 olefiinisten bentsimidatsolien yleiskaavassa IG ovat eri-
 25 laisia, yhdisteet esiintyvät cis- (eli Z) ja trans- (eli E)
 isomeereinä. Yllä kuvatussa dehydratointireaktiossa saa-
 daan yleensä tällaisten isomeerien seos. Esim. dehydra-
 toimalla yhdiste kuten 1-isopropyyli-2-amino-5-(α -hydr-
 oksi- α -syanometyylibentsyyli)bentsimidatsoli saadaan cis-
 30 1-isopropyyli-2-amino-5-(α -syanometyleenibentsyyli)-bentsi-
 midatsolin ja vastaavan trans-isomeerin seos. Tässä saa-
 tujen bentsimidatsolien cis- ja trans-isomeerit ovat ylei-
 siä kaavoja:



jolloin R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R'_7 on sama kuin R_7 (tai R_8), mutta ei vety. Koska kaavan I olefiinisten bentsimidatsolien sekä cis- että trans-muodot ovat tehokkaita viruslääkkeitä, niitä voidaan

15 käyttää virusinfektioiden hoidossa joko yksinään tai seoksena.

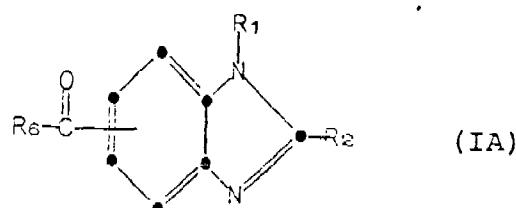
Yleensä kaavan I olefiinisten bentsimidatsolien puhtaat cis- ja trans-muodot eristetään kuten kohdassa (Q) yllä kromatografioimalla tai jakokiteyttämällä liuottimista kuten metanolista, etanolista, asetonista tai vastaavista. Tavallisesti trans-isomeerit vaikuttavat

20 tehokkaammilta kuin cis-yhdisteet ja siksi ne ovat suositeltavampia kuin cis-isomeerit.

Yllä kuvatussa dehydratointireaktiossa lähtöaineina tarvittavat bentsimidatsolikarbinolit ovat sinänsä viruslääkkeitä. Eräät karbinoleista valmistetaan antamalla 5- tai 6-karbonyylisubstituoidun bentsimidatsolin reagoida sopivasti substituoidun karbanionin kanssa. Esim. kaavaa

25 $R_7''CH_2^\ominus$ oleva karbanioni reagoi ketobentsimidatsolin kanssa, joka on kaavaa:

30



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten tässä yhteydessä
yllä ja R_7 on $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$ tai $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-alkyyli})$ vas-
taavaksi bentsimidatsolikarbinoliksi. Ketobentsimidatsolit
saadaan yllä kuvattujen menetelmien avulla. Tarvitta-
5 vat karbanionit muodostuvat aktiivin metyleeniyhdisteen
reagoidessa vahvan emäksen kuten metyyllilitiumin, nat-
riumhydridin, n-butyylilitiumin, litium-di-isopropyyli-
amidin, kalium-tert.-butoksidin ja vastaavien kanssa. Ak-
tiivisissa metyleeniyhdisteissä on elektronegatiivinen
10 funktiorryhmä liittyneenä metyyli- tai metyleeniryhmään.
Tyypillisiin, helposti karbanioneja muodostaviin metyleeni-
yhdisteisiin kuuluvat kaavoja CH_3CN , CH_3CONH_2 ja CH_3CO_2
($\text{C}_1-\text{C}_4\text{-alkyyli}$) olevat yhdisteet. Voidaan myös käyttää
aktiivisten metyleeniyhdisteiden suojattuja muotoja, esim.
15 voidaan käyttää bis(trimetyyllisilyyli)asetamidia asetami-
din asemesta. Tällaisten yhdisteiden annetaan yleensä rea-
goida suunnilleen ekvimoolisen määrän tai ylimäärän kans-
sa vahvaa emästä reagoimattomassa orgaanisessa liuottimes-
sa kuten dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetyy-
20 liformamidissa, dioksaanissa, diglyymissä ja vastaavissa.
Voidaan esim. antaa aktiivin metyleeniyhdisteen kuten
etyyliasetaatin reagoida vahvan emäksen kuten n-butyyli-
litiumin kanssa liuottimessa kuten dietyylieetterissä
vastaavaksi karbanioniksi eli litiumetoksikarbonyyli-
25 karbanioniksi. Tällaiset reaktiot suoritetaan tyypillises-
ti lämpötilassa noin $-78 \dots$ noin -50°C ja reaktiot päät-
tyvät olennaisesti noin 1 - noin 6 tunnissa.

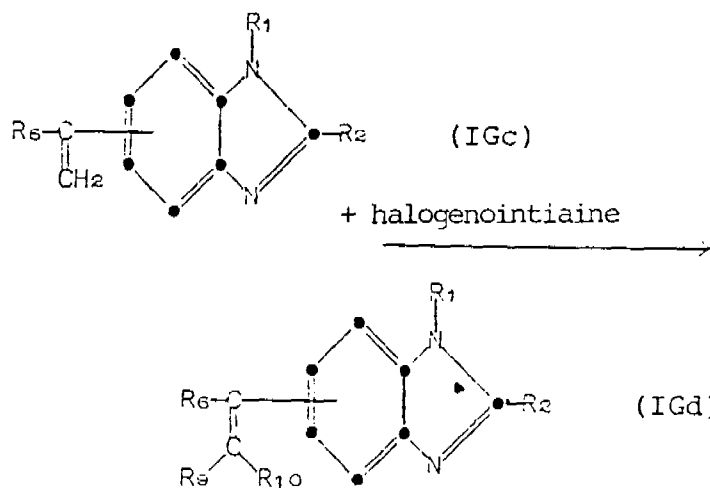
Karbanionin muodostuttua sitä tyypillisesti ei
eristetä, vaan annetaan reagoida in situ ketobentsimidat-
30 solijohdannaisen kanssa. Yleensä karbanionia käytetään
noin 1 - noin 10 moolisena ylimääränä ketobentsimidatsolin
suhteen ja reaktio suoritetaan rutiininomaisesti lämpö-
tilassa noin $-70 \dots$ noin 30°C . Reaktiotuotteena on yllä
mainittu karbinolibentsimidatsoli, joka voidaan eristää
35 yksinkertaisesti hapottamalla reaktioseos ja sitten pois-

tamalla reaktioliuotin esim. haihduttamalla vakuumissa. Yleensä karbinolibentsimidatsolia ei tarvitse puhdistaa lisää, mutta haluttaessa voidaan lisäpuhdistaa rutiini-
menetämin kuten kromatografioimalla, kiteyttämällä ja
5 vastaavilla tavoilla.

(α -hydroksi- α -C₁-C₇-alkyyli) johdannaisten valmistetaan antamalla vastaavan ketojohdannaisen reagoida asianmukaisen grignardreagenssin kanssa ja hydrolysoimalla sitten tavalliseen tapaan.

10 Kaavan I yhdisteet, joissa R₃ on Z=C(R₆)- ja Z on =CHCl tai =CHBr, voidaan valmistaa kuten osassa (N) yllä halogenoimalla suoraan 5- tai 6-(α -metyleenimetyyli)bentsimidatsolijohdannainen. Tällainen reaktio voidaan esittää seuraavan yleiskaavion avulla:

15



25

30 jolloin R₁, R₂ ja R₆ merkitsevät kuten yllä ja toinen ryhmistä R₉ ja R₁₀ on vety ja toinen ryhmistä R₉ ja R₁₀ on kloori tai bromi.

Halogenointireaktiossa lähtöaineina tarvittavat metyleenimetyylibentsimidatsolit valmistetaan antamalla
35 metyyligrignardreagenssin vaikuttaa ketobentsimidatsoliin

ja dehydratoimalla sitten yllä kuvatulla tavalla muodostunut karbinoli. Halogenointireaktiossa tavallisesti käytetyt halogenointiaineet ovat N-kloorisuksiini-imidi ja N-bromisuksiini-imidi.

- 5 Yleensä halogenointireaktio suoritetaan yhdistämällä bentsimidatsoli- ja halogenointiaine sopivassa reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa kuten bentsienissä, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa, tolueenissa, dietyylieetterissä tai vastaavissa liuottimissa. Käytet-
- 10 täessä noin ekvimoolista määrää halogenointiainetta tapahtuu monohalogenointi ja saadaan yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_9 ja R_{10} on bromi tai kloori ja toinen on vety. Käyttämällä kaksi moolia tai suurta ylimäärää halogenointiainetta tapahtuu dihalogenointi ja saadaan yhdis-
- 15 te, jossa sekä R_9 että R_{10} on halogeeni, esim. jossa R_9 ja R_{10} ovat toisistaan riippumatta kloori tai bromi. Yleensä reaktio suoritetaan lämpötilassa noin 20 - noin 80°C ja normaalisti se päättyy tällaisessa lämpötilassa noin 1 - noin 72 tunnissa. Tuote eristetään yksinkertaisesti
- 20 jäähdyttämällä reaktioseos ja poistamalla reaktioliuotin esim. haihduttamalla vakuuissa. Näin valmistetut yhdisteet voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen kromatografioimalla, kiteyttämällä tai vastaavalla tavalla.

- On huomattava, että voidaan suorittaa edullisia
- 25 kemiallisia reaktioita tuotesynteesin vapaavalintaisina vaiheina. Bentsimidatsolireaktantti voidaan modifioida kemiallisesti ja sitten antaa reagoida asianmukaisen yhdisteen R_1X kanssa halutuksi kaavan I tuotteeksi. Vaihtoehtoisesti voidaan valmistaa R_1 -substituoitu bentsimidatsolivälituote, joka modifioidaan kemiallisesti lopputuotteeksi. Sopivissa bentsimidatsolireaktanteissa on substituenttiryhmiä, jotka voidaan muuttaa halutuiksi 5(6)-substituenteiksi joko ennen reaktiota asianmukaisen yhdisteen R_1X kanssa tai sen jälkeen.

- 35 Kaavan I farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin kuuluu suoloja, jotka on johdettu epäorgaani-

sista hapoista kuten kloorivetyhaposta, typpihaposta, fosforihaposta, rikkihaposta, bromivetyhaposta, jodivetyhaposta, fosforihapokkeesta ja vastaavista, ja suoloja, jotka on johdettu myrkyttömistä orgaanisista hapoista kuten alifaattisista mono- ja dikarboksyylihapoista, fenyyli-substituoiduista alkaanihapoista, hydroksi-alkaani- ja alkaanidihapoista, aromaattisista hapoista, alifaattisista ja aromaattisista sulfonihapoista jne. Niinpä näihin farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, fluoridi, asetaatti, propionaatti, dekaanoatti, kaprylaatti, akrylaatti, formiaatti, isobutyraatti, kapraatti, heptanoaatti, propiolaatti, oksalaatti, malonaatti, suksinaatti, suberaatti, sebasaatti, fumaraatti, maleaatti, mandelaatti, butyyni-1,4-dioaatti, heksyyni-1,6-dioaatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, metyylibentsoaatti, dinitrobentsoaatti, hydroksibentsoaatti, metoksibentsoaatti, fralaatti, tereftalaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, klooribentseenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti, fenyyliasetaatti, fenyyli-propionaatti, fenyylibutyraatti, sitraatti, laktaatti, β -hydroksibutyraatti, glykollaatti, malaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, propaanisulfonaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti ja vastaavat suolat. Suositeltavia ovat epäorgaanisista hapoista johdetut suolat, erityisesti hydrokloridisuola.

Kaavan I bentsimidatsolihdisteitä testattiin puhtaina yhdisteinä ja isomeeriseoksina. Molemmat isomeerit ehkäisevät virusten kasvua, mutta 6-isomeeri tehoaa yleensä paremmin kuin 5-isomeeri polio I virukseen, jota tavallisesti käytetään biologisen tehon määrittämiseksi.

Kuten yllä jo mainittiin tämän keksinnön lisätoeuttamismuotona on farmaseuttinen formulaatti, jota voi-

daan käyttää virusinfektioiden hoidossa ja ennalta-
ehkäisyssä nisäkkäissä ja erityisesti ihmisessä. Formu-
laatit muodostuvat kaavan I bentsimidatsolista ja sen
farmaseuttisesta laimentimesta, täyteaineesta tai kan-
5 tajaasta. Formulaatti sisältää noin 0,5 - noin 95 paino-%
tehoainetta. Kaavan I yhdisteet voidaan formuloida mu-
kavaan suun kautta antomuotoon sekoittamalla niihin kiin-
teitä laimentimia kuten laktoosia, sorbitolia, mannitolia,
tärkkelystä mukaanlukien perunatärkkelys ja maissitärkke-
10 lys, amylopektiinia, selluloosajohdannaisia, magnesium-
stearaattia, kalsiumstearaattia, polyeteeniglykolivahoja,
polyvinyylipyrrolidonia ja vastaavia laimentimia ja täy-
teaineita. Tällaiset formulaatit puristetaan sopivimmin
tableteiksi mukavaa suun kautta antoa varten. Vaihtoeh-
15 toisesti formulaatit voidaan sulkea gelatiinikapseleihin
tai vastaaviin tai niistä voidaan muovata tabletti annet-
tavaksi kielen alle. Kaavan IB 2-aminobentsimidatsoli-
yhdisteitä annetaan mieluiten suun kautta, kun taas kaa-
van I 2-vety-yhdisteet annetaan muuta tietä kuin suun
20 kautta.

Kaavan I yhdisteitä voidaan myös antaa peräsuoleen
ja tällaiseen antoon ihanteellisesti sopivat formulaatit
valmistetaan peräpuikkojen muodossa, jotka sisältävät
kaavan I bentsimidatsolia seoksena sopivan neutraali-
25 rasvaperusvoiteen tai kasviöljyn tai parafiiniöljyn kanssa.

Nestevalmisteet suun kautta antoon voidaan valmis-
taa siirappien tai suspensioiden muodossa. Tällaiset for-
mulaatit sisältävät noin 0,5 - noin 20 paino-% kaavan I
yhdistettä ja mitä tahansa monista sopivista apuaineista,
30 esim. sokeria, etanolia, vettä, glyserolia, propeen-
glykolia ja vastaavia.

Kaavan I bentsimidatsoleja voidaan myös antaa pa-
renteraalisti virusinfektiota potevalle tai ennalta
ehkäisevän hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle. Tällais-
35 ta antoa varten liuokset voidaan valmistaa liuottamalla

kaavan I yhdiste, erityisesti happoadditiosuolanaan, sopivaan liuottimeen kuten isotoniseen keittosuolaliuokseen, glukoosin vesiliuokseen tai vastaaviin. Liuokset sisältävät noin 0,5 - noin 80 paino-% kaavan I bentsimidatsolia, mieluiten noin 1 - noin 20 paino-%.

Kaavan I yhdisteet voidaan myös formuloida nenäsuihkeeksi tai inhaloitavaksi valmisteeeksi. Ihanteellisesti tällaiset formulaatit sisältävät noin 0,5 - noin 10 paino-% bentsimidatsolia. Nenäsuihkeet sisältävät yleensä noin 0,5 - noin 5 paino-% tehoainetta ja lisäksi ne sisältävät kantajia kuten ei-ionisia polyoksietyloituja öljyjä, alkoholeja kuten etanolia, makuaineita kuten mentolia ja ponneaineita kuten polyhalogenoituja metaaneja.

Tämän keksinnön lisätoteuttamismuotona on kaavan I bentsimidatsolijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi viruslääkkeenä. Käyttötapana on ihminen mukaanlukien nisäkkäiden hoitaminen, jotka potevat virusinfektiota tai ovat ennalta ehkäisevän virusinfektiotorjunnan tarpeessa. Tapaan kuuluu kotieläimien kuten sikojen, nautaeläimien, hevosten ja vastaavien hoitaminen. Tapa tunnetaan siitä, että nisäkkäälle annetaan viruslääkkeenä tehoava määrä kaavan I bentsimidatsolia. Kuten yllä mainittiin yhdisteet voidaan sopivasti formuloida mukavasti suoritettavaan antoon eri teitä mukaan lukien anto suun kautta ja parenteraalisti. Joskin tehoyhdisteen kulloinenkin määrä voi vaihdella kulloinkin valitusta bentsimidatsolistista, antotiestä, määrätystä viruksesta, joka vaatii hoitoa tai jolta on suojauduttava, kohde-eläimen sietokyvystä ja erilaisista muista lääketieteen tuntemista muuttujista riippuen, yleissääntönä on kuitenkin, että kaavan I bentsimidatsolia annetaan viruslääkkeellisenä määränä, joka yleensä on annos noin 0,1 - noin 500 mg/kg eläimen kehonpainoa. Tehoyhdisteen tyypillinen annos on mieluummin noin

0,5 - noin 250 mg/kg ja ihanteellisesti noin 1 - noin 100 mg/kg. Tällainen annostus voi tapahtua suunnilleen kerran päivässä tai kun kyseessä on vaikeammat virus-infektiot, annostus voi tapahtua kahdesta kolmeen kertaan
 5 joka päivä tai tarvittaessa useammin. Tällainen toistuva annostus voi erityisesti olla paikallaan, kun yhdiste on formuloitu nenäsuihkeeksi.

Seuraavien yksityiskohtaisten valmistusten ja esimerkkien tehtävänä on tarkemmin valaista tätä keksintöä.
 10 Esimerkit ovat vain valaisevia rajoittamatta keksinnön patenttisuojapiiriä. Tuotteiden karakterisoinnissa käytetty termi "m/e" tarkoittaa tuotteiden massaspektreissä näkyvien ionien massan ja varauksen suhdetta. Pääpiikkien molekyylipainoja vastaavat arvot on merkitty " M^+ ", jolloin
 15 sarakkeen ensimmäinen luku tarkoittaa emopiikkiä. Kun on valmistettu suoloja, niiden saannot vastaavat kvantitatiivisesti suunnilleen vapaan emäksen saantoja.

Esimerkit 1 ja 2

1-allyyli-5-bentsoyylibentsimidatsoli ja 1-allyyli-
 20 6-bentsoyylibentsimidatsoli

Liukseen, jossa oli 8,8 g 5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia 150 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 5 ml allyyliibromidia. Lisättiin 2 g natriumhydridin 50 %:sta öljysuspensiota ja reaktioseosta sekoitettiin noin kaksi
 25 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan etyyliasetaatia. Muodostunut suspensio pestiin kolmasti 300 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja sitten orgaaninen kerros haihdutettiin kuiviin ja saatiin otsikkotuotteet 5- ja 6-isomeerien seoksena. Massaspekttri
 30 $M^+ = 262, 185, 157, 105$ ja 77.

Analyyysi $C_{17}H_{14}N_2O$

Laskettu: C 77,84, H 5,38, N 10,68

Saatu: C 77,92, H 5,22, N 10,46

Yksittäiset isomeerit erotettiin toisistaan kromatografioimalla silikageelillä eluoiden 70-80 % etyyliasetaatia/20-30 % heksaania. Yllä kuvatussa esimerkissä
 35

saatiin kromatografioimalla talteen 1,7 g puhdasta 5-isomeeriä, 1,4 g puhdasta 6-isomeeriä ja näiden lisäksi erottumatta jäänyttä tuotetta.

Esimerkit 3-10

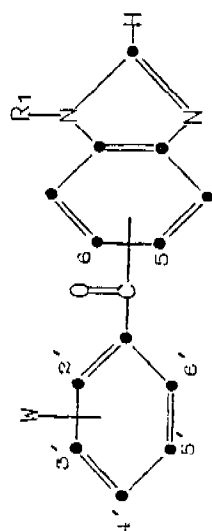
5 Seuraten esimerkkien 1-2 menetelmää valmistettiin taulukon I yhdisteet asianmukaisesta bentsimidatsolistasta ja R_1X -halogenidista.

10 Muutama tuote muutettiin tavalliseen tapaan hydrokloridisuolaksi. Nämä hydrokloridisuolan muodossa olevat yhdisteet on merkitty tähdellä (*).

 Seuraavissa taulukoissa "W" tarkoittaa substituitiota fenyyliarenkaassa. Joitakin yhdisteitä ei erotettu puhtaiksi isomeereikseen ja nämä yhdisteet on merkitty "5/6". Puhtaiksi isomeereikseen erotetut yhdisteet on
15 merkitty "5" tai "6".

5
10
15
20
25
30

Taulukko I



Esim. nro	R ₁	Isomeeri	W	M ⁺		Saanto (g)
3	bentsyyli	5/6	H	312 235 105	91 77	3,00
4	fenyli	6	H	298 221 193	77 51	2,12
5	p-nitro-fenyli	5/6	H	343 266 220	164 105 77	10,00
6	isopropyli	5/6	H	264 187 145	117 105 77	3,46
7*	isopropyli	6	H	264 187 145	117 105 77	--
8*	isopropyli	5	2',4',6'-tri-metyyli	306 277 235	187 147 119 117	2,60
9*	isopropyli	6	2',4',6'-tri-metyyli	306 289 277	187 147 119 117	1,60
10	morfolinyyli-metyyli	5/6	H	321 222 145	100 77	20,13

Esimerkki 11

1-(2-pyridyyli)-6-bentsoyylibentsimidatsoli

Liuokseen, jossa oli 4,44 g (20 mmol) 5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 1,9 ml (20 mmol) 2-klooripyridiiniä. Kun oli lisätty 1 g natriumhydridiä (20 mmol, 50 %:nen öljysuspensio), reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttään yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin etyyliasetaatettiin ja muodostunut suspensio pestiin kolmasti 300 ml:n annoksilla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoiden 80 % etyyliasetaatia/20 % heksaania ja saatiin 1,01 g 1-(2-pyridyyli)-5-bentsoyylibentsimidatsolia ja 0,54 g 1-(2-pyridyyli)-6-bentsoyylibentsimidatsolia. 1-(2-pyridyyli)-5-bentsoyylibentsimidatsoli, $M^+ = 299, 222, 194, 167, 105$ ja 77 .

Analyysi $C_{13}H_{13}N_3O$

Laskettu: C 76,24, H 4,38, N 14,04

20 Saatu: C 76,26, H 4,66, N 14,34

1-(2-pyridyyli)-6-bentsoyylibentsimidatsoli, $M^+ = 299, 222, 194, 167, 105$ ja 77 .

Analyysi $C_{13}H_{13}N_3O$

Laskettu: C 76,24, H 4,38, N 14,04

25 Saatu: C 76,42, H 4,28, N 14,01

Esimerkki 12

1-(dimetyyliaminometyyli)-5(6)-bentsoyylibentsimidatsoli

11,3 ml (100 mmol) dimetyyliamiinin 40 %:sta vesiliuosta lisättiin suspensioon, jossa oli 22,3 g (100 mmol) 5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia 300 ml:ssa metyleenikloridia ja sitten lisättiin tiputtaen 15 ml formaldehydin 37 %:sta vesiliuosta. Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa kolme vuorokautta, liuos uutettiin ensin vedellä ja sitten 1-n natriumhydroksidiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja kuivattiin

sitten. Muodostunut jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista ja saatiin 17,2 g otsikkoyhdisteitä, $M^+ = 279$, 222, 145, 117, 105 ja 77.

Analyysi $C_{17}H_{17}N_3O$

5 Laskettu: C 73,10, H 6,13, N 15,04

Saatu: C 72,53, H 6,11, N 14,05

Yleisvalmistus 1

Käytettiin seuraavia tyypillisiä menetelmiä kaavan I 5- ja 6-substituoitu-2-aminobentsimidatsolijyhdisteiden
10 valmistamiseksi regioselektiivisesti.

A. 3-kloori-4-nitrobentsofenonin ja yhdisteen

R_1NH_2 reaktio

1. Menetelmä, kun R_1NH_2 on haihtuva amiini

Kuumennettiin 50 g 3-kloori-4-nitrobentsofenonia,
15 100 ml amiinia ja 300 ml metanolia 16 tuntia noin $145^\circ C$ ruostumattomasta teräksestä valmistetussa autoklaavissa. Reaktioseos työstiin poistamalla liuotin haihduttamalla, lisäämällä 6-n kloorivetyhappoa ja kuumentamalla pys-
tyjähdyttäen noin 20 minuuttia. Jäähdytymisen jälkeen li-
20 sätettiin etyyliasetaatia ja 5-n natriumhydroksidiliuosta pH-arvon noin 9 saavuttamiseen saakka. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silika-
geelillä eluoiden 10 % etyyliasetaatia/90 % heksaania.
25 Näin eristetty 3-amino-4-nitrobentsofenoni käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa (B).

2. Menetelmä, kun R_1NH_2 on haihtumaton amiini

Kuumennettiin noin 15 g kloorinitrobentsofenonia, 10 g vedetöntä natriumkarbonaattia ja yksi ekvivalentti
30 amiinia 200 ml:ssa sulfolaania 3-3,5 tuntia $130-140^\circ C$:ssa ja työstiin kuten yllä.

3. Menetelmä, kun R_1NH_2 on aromaattinen amiini

Olosuhteet olivat samat kuin haihtumattomilla amiineilla sillä erolla, että reaktioseosta kuumennettiin
35 noin 16 tuntia $180-190^\circ C$:ssa.

B. 3-amino-4-nitrobentsofenonien hydraus 3,4-di-aminobentsofenoneiksi

Noin 72 g 3-amino-4-nitrobentsofenonia hydrattiin yli yön 2,9 litrassa tetrahydrofuraania paineessa 4,22 kg/cm² huoneenlämpötilassa noin 15 g:lla Raney-nikkeliä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin vakuuissa. Muodostunut diaminobentsofenoni käytettiin puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

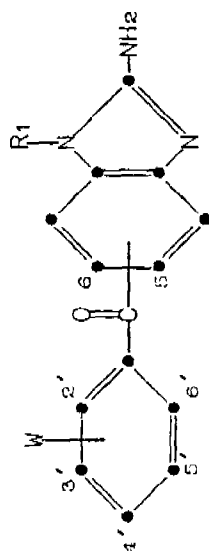
C. 2-aminobentsimidatsolien valmistus

10 Sekoitettiin yli yön ekvimoolisia määriä 3,4-di-aminobentsofenonia ja syaanibromidia seoksessa 90 % metanolia/10 % vettä. Sitten metanoli poistettiin vakuuissa ja lisättiin etyyliasetaattia. Liuos pestiin kerran kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Sitten liuos
15 kuivattiin ja haihdutettiin kiintojäännökseksi. Pylväskromatografioimalla silikageelillä ja eluoimalla vaiheittain gradientilla 0-5 % metanolia etyyliasetaatissa saatiin haluttu tuote saantona noin 60 %.

Esimerkit 13-19

20 Seuraten yleisvalmistuksen 1 menetelmiä valmistettiin taulukosta II ilmenevät yhdisteet.

Taulukko II



Esim. nro	R ₁	Isomeeri	W	M ⁺	77	58	43	Saanto (g)
13	sykloheksyyli	6	H	319	237	208	160	14,0
14	sykloheksyyli	6	4'-OCH ₃	349	334	267	160	1,5
15	sykloheksyyli	6	4'-F	337	255	160	123	1,0
16	isopropyyli	6	H	279	202	160	105	4,5
17*	isopropyyli	6	H	279	202	160	132	--
18	fenyli	6	H	313	236	208	105	4,0
19	allyyli	5	H	277	200	105	77	2,0

Yleisvalmistus 2

Käyttämällä yleisvalmistuksen 1 (A ja B) substituoituja diaminobentsofenoneja voitiin valmistaa esimerkiksi 1-11 2-substituoimattomat bentsimidatsolit antamalla reagoita muurahaishapon kanssa puhtaiksi 5- ja 6-isomeereiksi.

Tyypillisessä valmistuksessa sekoitettiin 50 g diamiinia, 50 ml 98 %:sta muurahaishappoa ja 100 ml kloorivetyhappoa. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä kolme tuntia, jäähdytettiin, neutraloitiin pH-arvoon noin 7 2-n natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla silikageelillä eluoiden 70 % etyyliasetaatia/30 % heksaani. Puhtaiden isomeerien saanto oli tavanomainen eli noin 50 %.

Esimerkki 20

1-isopropyyli-2-(1-hydroksietyyli)-6-bentsoyylibentsimidatsoli

Antamalla yleisvalmistuksen 1 (A ja B) mukaan valmistetun 3-isopropyyliamino-4-aminobentsofenonin ja maitohapon reagoita yleisvalmistuksen 2 menetelmän mukaan saatiin 2 g otsikkoyhdistettä, $M^+ = 308, 293, 265, 251, 231, 189, 171, 143, 117, 105, 77$ ja 43.

Analyyysi $C_{19}H_{20}N_2O_2$

Laskettu: C 74,00, H 6,54, N 9,08

Saatu: C 73,90, H 6,40, N 8,87

Esimerkit 21 ja 22

1-(1-sykloheksenyyli)-2-hydroksi-5-bentsoyylibentsimidatsoli ja 1-(1-sykloheksenyyli)-2-hydroksi-6-bentsoyylibentsimidatsoli

Kuumennettiin pystyjäähdyttämällä yli yön ksyleenisä 10 g 3,4-diaminobentsofenonia ja 8 ml etyyli-2-sykloheksanonikarboksylaattia. Muodostunut sakka eristettiin suodattamalla kuumana ja saatiin 2,7 g 1-(1-sykloheksenyyli)-2-hydroksi-5-bentsoyylibentsimidatsolia, $M^+ = 318,$

241, 238, 213, 161, 133, 105 ja 77.

Yllä saatu suodos jäähdytettiin ja konsentroidiin vakuumissa ja muodostui sakka, joka eristettiin suodattamalla ja saatiin 1,5 g puhdasta 1-(1-sykloheksenyyli)-2-hydroksi-6-bentsoyylibentsimidatsolia, $M^+ = 318$,
 5 241, 238, 213, 161, 105, 91 ja 77.

Analyysi $C_{20}H_{18}N_2O_2$

Laskettu: C 75,45, H 5,70, N 8,80

Saatu: C 75,27, H 5,68, N 8,56

10 Esimerkki 23

2-metyylimerkapto-1-bentsyyli-5(6)-bentsoyylibentsimidatsoli

A. 2-tio-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolin valmistus

Liuotettiin 20 g (80,6 mmol) 3,4-diaminobentsofenonia 300 ml:aan metanolia ja 45 ml:aan vettä. Lisättiin 12,9 g (80,6 mmol) kaliumetyyliksantaattia ja reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen kolme tuntia. Lisättiin 12 g aktiivihieletä ja reaktioseosta kuumennettiin vielä pystyjäähdyttäen 10 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodoksen liuotin poistettiin haihduttamalla. Lisättiin 200 ml etyyliasetaattia. Orgaaninen liuos pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kerran 1-n kloorivetyhapolla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännös seoksesta 30 % eetteriä/70 % etyyliasetaattia saatiin 14,5 g 2-tio-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia.
 15
 20
 25

B. 2-metyylimerkapto-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolin valmistus

Lisättiin 5 g 2-tio-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia ja 5 g natriumbikarbonaattia 40 ml:aan dimetyyliformamidia ja sitten lisättiin 2,4 ml metyylijodidia. Viiden toista minuutin kuluttua reaktioseos lisättiin 150 ml:aan etyyliasetaattia.
 30

35 Etyyliasetaattiliuos pestiin kolmasti kyllästetyllä

natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Muodostunut öljy pestiin heksaanilla jäljelle jääneen dimetyyliformamidin poistamiseksi, jäännös kiteytettiin kylmästä eteristä ja saatiin 1,7 g 2-metyylimerkapto-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia, $M^+ = 268$.

Analyysi $C_{15}H_{12}N_2OS$

Laskettu: C 67,14, H 4,51, N 10,44, S 11,95

Saatu: C 67,12, H 4,89, N 10,14, S 11,97

10 C. 2-metyylimerkapto-1-bentsyyli-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolin valmistus

Liuotettiin 10 g 2-metyylimerkapto-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia 50 ml:aan dimetyyliformamidia ja sitten lisättiin 4,8 g natriumhydridiä ja 4,43 ml bromitolueenia. 15 Reaktioseosta sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa, pestiin sitten ja kaadettiin veteen. Kolmenkymmenen minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin etyyliasetaattiin.

Etyyliasetaattiliuos pestiin kolmasti kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin 20 magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin etyylietteriä ja seos jäähdytettiin noin $0^{\circ}C$:een. Tuote kiteytettiin ja puhdistettiin kromatografioimalla eluoiden 50 % etyyliasetaattia/heksaanilla ja saatiin 5 g 2-metyylimerkapto-1-bentsyyli-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia, $M^+ = 358, 267, 105, 91$ ja 77 . 25

Yleisvalmistus 3

Käytettiin seuraavaa yleisvalmistusta ketonien ($R_3 = O=C(R_6)^{\cdot}$) muuttamiseksi vastaaviksi oksiimeiksi.

Liuotettiin 1 g ketonia 15 ml:aan metanolia ja 30 5 ml:aan pyridiiniä. Lisättiin 1 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen kolme tuntia. Reaktioseos lisättiin seokseen, jossa oli 200 ml etyyliasetaattia ja 200 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta. pH säädettiin arvoon noin 7 l-n natriumhydroksidiliuoksella ja orgaaninen kerros eristettiin. Or- 35 gaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja

haihdutettiin. Haluttu oksiimi kiteytyi liuotinta haihdutettaessa tai se voidaan kiteyttää pienestä määrästä etyyliasettaattia. Reaktiossa saadaan tavallisesti syn- ja anti-isomeerien 50:50-seos.

5 Esimerkit 24-66

Seuraten yleisvalmistuksen 3 menetelmää valmistettiin taulukosta III ilmenevät yhdisteet. Tähdellä (x) merkitys esimerkit muutettiin vapaasta emäksestä hydrokloridisuolaksi seuraavalla tavalla:

10 Kun oksiimijohdannaiset liukenivat laimeaan kloorivetyhappoon, oksiimi liuotettiin minimi-tilavuuteen 1-n kloorivetyhappoa ja liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin pienestä tilavuudesta asetonilla ja saatiin haluttu tuote.

15 Kun oksiimijohdannaiset eivät lienneet 1-n kloorivetyhappoon, useita ekvivalentteja asetyylikloridia lisättiin kuivaan metanoliin ja oksiimi liuotettiin vetykloridin metanoliliuokseen. Haihduttamalla liuotin saatiin haluttu tuote. Mikäli tuote ei muodostunut kiteisenä
20 se voitiin kiteyttää pienestä tilavuudesta asetonilla.

Puhtaista 5- ja 6-isomeereistä jotkut valmistettiin vastaavan ketonin puhtaista isomeereistä ja muut erotettiin toisistaan kiteyttämällä ja/tai kromatografioimalla oksiimi-isomeerien seoksesta, joka saatiin antamalla hydroksoyliamiinin reagoida 5- ja 6-substituoitujen ketonien seoksen kanssa. Kaikki oksiimijohdannaiset analysoitiin ja
25 testattiin syn- ja anti-isomeerien seoksena.

5

10

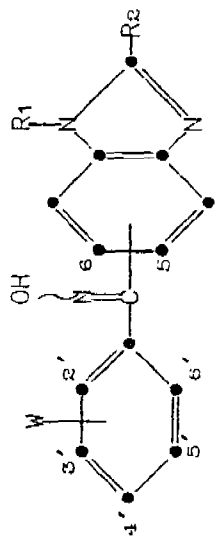
15

20

25

30

Taulukko III



Saanto (g)

 M^+

W

Isomeeri

 R_2 R_1

Esim. nro

24	isopropyyli	H	5/6	H	279	262	220	160	145	77	14,5
25*	isopropyyli	H	6	H	279	264	262	220	160	145	--
26	isopropyyli	H	5	H	279	262	220	160	145	90	0,4
27*	isopropyyli	H	5	H	279	262	220	187	145	117	--
28	sykloheksyyli	H	5/6	H	319	302	220	145	105	77	0,09
29*	sykloheksyyli	H	6	H	319	302	220	200	145	118	--
30	bentsyyli	H	6	H	327	310	219	208	91	77	0,96
31	bentsyyli	H	5	H	327	310	219	208	105	91	0,49
32	fenyli	H	6	H	313	296	194	166	91	77	0,60
33*	fenyli	H	6	H	313	296	194	166	77		0,30
34	fenyli	H	6	4'-kloori	347	330	296	194	166	139	0,33

5

10

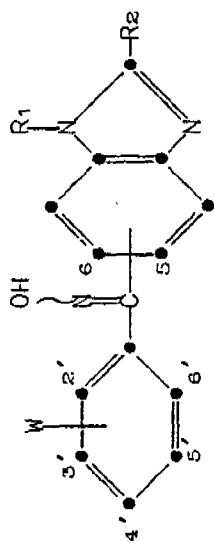
15

20

25

30

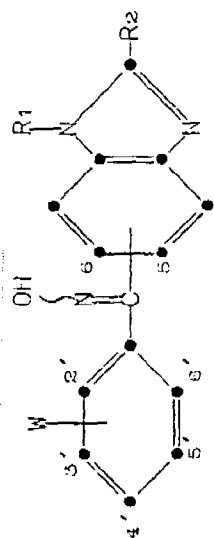
Taulukko III (jatkoa)



Esim. nro	R ₁	R ₂	Isomeeri	W	M ⁺	Saanto (g)
35	p-nitrofenyyli	H	5/6	H	358 341 295 239 115 77	1,4
36*	p-aminofenyyli	H	5/6	H	328 311 251 209 179 77 65	0,6
37	2-pyridyyli	H	6	H	314 297 195 164 106 78 77	0,11
38	2-pyridyyli	H	5	H	314 297 195 167 105 78 77	0,11
39	1-adamantyyli	H	6	H	371 355 135 107 93 79	0,9
40	syklopropyyli	H	6	H	277 260 157 131 77 41	0,9
41	n-heksyyli	H	6	H	321 304 220 202 131 77	1,5
42	n-heksyyli	H	5	H	321 304 220 202 131 105 77	0,71
43	allyyli	H	5	H	277 260 219 205 156 103 77 41	0,6
44	allyyli	H	6	H	277 260 219 205 156 103 77 41	1,1
46	morfinyyli-metyyli	H	5/6	H	336 237 220 100 77	2,2
47	CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	6	H	295 278 250 234 176 130 103 77 45	1,5

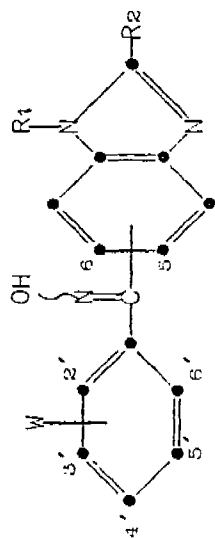
30 25 20 15 10 5

Taulukko III (jatkoa)



Esim. nro	R ₁	R ₂	Isomee-		M ⁺									Saanto (g)		
			ri	W												
48	t-butyyl	H	6	H	293	277	237	220	195	118	93	79		0,5		
49	sykloheksyyl	NH ₂	6	H	334	318	252	235	215	133	105	79	61	1,0		
50	sykloheksyyl	NH ₂	6	4'-OCH ₃	364	348	265	215	133	105	77	55		0,75		
51	sykloheksyyl	NH ₂	6	3'-CH ₃	348	331	249	215	133	105	79			0,5		
52	sykloheksyyl	NH ₂	6	2'-CH ₃	348	331	249	133	105	91				1,0		
53	sykloheksyyl	NH ₂	6	4'-F	352	336	253	133	105	55	41			0,7		
54	2-pyridyyl	NH ₂	6	H	(D)	252	235	133	105	77				0,26		
55	1-adamantyyl	NH ₂	6	H	386	370	234	135	93	79				0,22		
56*	isopropyyl	NH ₂	6	H	294	277	264	235	133	105	77			--		
57	CH ₂ CH(OH)CH ₃	NH ₂	6	H	310	293	249	191	145	77	45			0,75		
58	isopropyyl	NH ₂	6	H	294	277	264	235	175	133	91	77	51	43		
59	fenyyl	NH ₂	6	H	328	311	233	209	167	165	77	63	51	0,4		
60	2-pyridyyl	NH ₂	5	H	329	313	252	235	220	133	105	77		0,08		
61	allyyl	NH ₂	5	H	292	275	234	220	173	132	104	77		0,36		
62	1-sykloheksenyyl	OH	5	H	333	317	316	288	253	236	214	134	104	79	52	0,53

Taulukko III (jatkoa)



Esim. nro	R ₁	R ₂	Isomeeri	W	M ⁺	Saanto (g)
63	1-syklöheksenyyl	OH	6	H	333 317 288 253 236 214 134 104 79	0,95
64	isopropyli	CH(OH)-CH ₃	6	H	323 306 266 144 118 77	0,80
65	bentsyyli	SC ₂ H ₅	5	H	373 356 282 162 91 77	0,46
66	bentsyyli	SC ₂ H ₅	6	H	373 356 282 162 91 77	0,62

* - = hydrokloridisuola

** - = valmistettu p-nitrofenyylijohtamaisesta, esim. 35, pelkistämällä

D - m/e = 252 (M⁺ -77)

Esimerkki 67

1-(dimetyyliaminometyyli)-5(6)-(α-hydroksi-imi-
nobentsyyli)-bentsimidatsoli

Suspensioon, jossa oli 7,11 g (30 mmol) 5(6)-(α-
5 hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsolia 90 ml:ssa me-
tyleenikloridia, lisättiin 3,4 ml dimetyyliamiinin 40 %:
sta vesiliuosta ja sitten 4,5 ml formaldehydin 37 %:sta
vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin kolme vuorokautta
huoneenlämpötilassa ja pestiin sitten 100 ml:lla 1-n nat-
10 riumhydroksidiliuosta. Orgaaninen kerros eristettiin,
kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin
kumimaiseksi aineeksi. Kiteyttämällä kumimainen aine 20
ml:sta metanolin 50 %:sta vesiliuosta saatiin 1,95 g
otsikkoisomeerien seosta, $M^+ = 237$ ($M^+ - 57$), 220, 205,
15 134, 118, 105, 90 ja 77.

Esimerkki 68

1-isopropyyli-2-isopropyyliamino-5(6)-(α-hydroksi-
iminobentsyyli)-bentsimidatsoli

Käsittelemällä esimerkkien 1-2 menetelmän mukaan
20 2-amino-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolia kahdella ekviva-
lentilla natriumhydridiä ja ylimäärällä isopropyylibro-
midia saatiin dialkyloidut 1-isopropyyli-2-isopropyyli-
amino-5(6)-bentsoyylibentsimidatsolituotteet. Käsittele-
mällä tätä välituotetta valmistuksen 3 menetelmän mukaan
25 hydroksyyliamiinihydrokloridilla saatiin 240 g otsikko-
tuotteita isomeerien seoksena, $M^+ = 336$, 252, 235, 220,
159, 133, 105 ja 77.

Analyysi $C_{20}H_{24}N_4O$

Laskettu: C 71,40, H 7,19, N 16,65

30 Saatu: C 71,63, H 7,24, N 16,47

Esimerkki 69

1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyylietenyyli)bents-
imidatsoli

Liuotettiin 3 g (10,7 mmol) 1-isopropyyli-2-amino-
35 6-bentsoyylibentsimidatsolia 25 ml:aan tetrahydrofuraania
ja sitten lisättiin 27 ml metyyli magnesiumbromidin 2-m

ettylieetteriliuosta. Kun oli sekoitettu yli yön lisät-
 tiin etyyliasetaattia ja liuos pestiin kolmasti kylläs-
 tetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen liuos kui-
 vattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haih-
 5 dutettiin vakuumissa. Jäännökseen lisättiin 100 ml 98 %:
 sta muurahaishappoa. Liuosta kuumennettiin pystyjäähdyt-
 täen kaksi tuntia. Muurahaishappo haihdutettiin vakuumis-
 sa. Lisättiin etyyliasetaattia ja muodostunut liuos pes-
 tiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kun
 10 oli kuivattu magnesiumsulfaatin päällä liuos suodatettiin
 ja konsentroitiin. Kun oli lisätty pieni tilavuus eetteriä
 liuoksesta kiinteytyi 2,0 g otsikkotuotetta, joka eristet-
 tiin suodattamalla, $M^+ = 277, 235, 193, 165$ ja 77.

Esimerkki 70

15 1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-1-propenyyli)-
 bentsimidatsoli

Seuraten esimerkin 69 menetelmää annettiin 1-iso-
 propyyli-2-amino-6-bentsoyylibentsimidatsolin ja etyyli-
 magnesiumbromidin reagoida otsikkotuotteeksi, saanto 600 mg,
 20 joka muodostui sekä cis- että trans-alkyleeni-isomeeristä,
 $M^+ = 291, 279, 264, 248, 220, 202, 160$ ja 43.

Esimerkki 71

1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-bromietenyyli)-
 bentsimidatsoli

25 300 mg (1,08 mmol) 1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fe-
 nylietenyyli)-bentsimidatsolia ja 192 mg (1,08 mmol) N-
 bromisuksiini-imidiä kuumennettiin pystyjäähdyttään 20 ml:
 ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Jäähdytymisen jälkeen lisät-
 tiin etyyliasetaattia ja liuos pestiin kyllästetyllä nat-
 30 riumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin
 magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin
 vakuumissa. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä
 eluoiden ensin etyyliasetaatilla epäpuhtauksien poista-
 miseksi ja sitten 10 % metanolia/90 % etyyliasetaattia.
 35 Otsikkotuote kiteytettiin eetteristä ja saatiin 200 mg

cis/trans-seosta, $M^+ = 357, 313, 276, 234, 190, 165, 102, 77$ ja 43 .

Analyysi $C_{18}H_{18}BrN_3$

Laskettu: C 60,68, H 5,09, N 11,79, Br 22,43

5 Saatu: C 60,58, H 5,24, N 11,95, Br 22,13

Esimerkki 72

1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-syanoetenyyli)-
bentsimidatsoli

Lisättiin 40 millimoolia (2,1 ml) kuivaa asetonit-
10 riiliä 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Asetettiin typpisuo-
jaan ja liuoksen lämpötila alennettiin noin -78°C :seen
ulkoisella asetoni-kuivajäähauteella. Lisättiin 25 ml
n-butyylilitiumin 1,6-m liuosta. Kun oli sekoitettu 30
minuuttia -78°C :ssa lisättiin liuos, jossa oli 2,8 g (10
15 mmol) 1-isopropyyli-2-amino-6-bentsoyylibentsimidatsolia
30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annettiin
lämmetä noin -20°C :seen ja sekoitettiin viisi tuntia -20
... -5°C :ssa. Sitten lisättiin vettä ja etyyliasetaattia
ja kerrokset erotettiin toisistaan. Orgaaninen kerros kui-
20 vattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haih-
dutettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan
98 %:sta muurahaishappoa. Kun oli sekoitettu 2,5 tuntia
kuumalla vesihauteella liuos haihdutettiin vakuumissa.
Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kyl-
25 lästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen
liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin
ja haihdutettiin. Jäännös kromatografioitiin silikagee-
lillä eluoiden ensin etyyliasetaatilla poolittomien epä-
puhtauksien poistamiseksi ja sitten 10 % metanolia/90 %
30 etyyliasetaattia otsikkotuotteen eluoimiseksi. Tuote puh-
distettiin edelleen käänteisfaasikromatografioimalla
eluoiden 60 %:sella metanolin vesiliuoksella ja sitten ki-
teyttämällä metyylietyyliketonista ja saatiin 350 mg ot-
sikkotuotetta, $M^+ = 302, 270, 260, 236, 202, 160, 132,$
35 $105, 77$ ja 43 .

Esimerkki 73

1-fenyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-syanoetenyyli)-
bentsimidatsoli

Seuraten esimerkin 72 menetelmää 3,1 g 1-fenyyli-
5 2-amino-6-bentsoyylibentsimidatsolia muutettiin 300 mg:
ksi otsikkotuotetta, $M^+ = 336, 259, 190, 168$ ja 77.

Analyysi $C_{22}H_{16}N_4$

Laskettu: C 78,55, H 4,79, N 16,66

Saatu: C 78,51, H 4,52, N 16,85

10 Esimerkki 74

Anti-3-(1-isopropyyli-2-aminobentsimidatsol-6-yyli)-
3-fenyyli-2-propenamidihiydrokloridi

Liuos, jossa oli 8,37 g 1-isopropyyli-2-amino-6-
bentsoyylibentsimidatsolia tetrahydrofuraanissa, lisät-
15 tiin liuokseen, jossa oli 95 ml n-butyylililitiumin 1,6-m
liuosta ja 30,45 g bis(trimetyylisilyyli)asetamidia tet-
rahydrofuraanissa, joka ennalta oli jäähdytetty -70°C :seen.
Reaktioseosta sekoitettiin noin kaksi tuntia ja lämpötilan
annettiin kohota noin -10°C :seen. Reaktioseos kaadettiin
20 liuokseen, jossa oli jäitä ja ammoniumkloridia. Orgaaninen
kerros eristettiin, pestiin vedellä, kuivatettiin ja saatiin
otsikkoyhdisteen sekä syn- että anti-isomeeri. Saanto 50 mg.
Jäännös liuotettiin pieneen tilavuuteen metyylietyyliketo-
nia. Kun oli seisotettu huoneenlämpötilassa yli yön muodos-
25 tuneet kiteet eristettiin suodattamalla ja identifioitiin
syn-3-(1-isopropyyli-2-aminobentsimidatsol-6-yyli)-3-
fenyyli-2-propenamidiksi, $M^+ = 320, 303, 277, 234, 190$ ja
105.

Analyysi $C_{19}H_{20}N_4O$

30 Laskettu: C 71,24, H 6,47, N 17,27, O 5,19

Saatu: C 71,23, H 6,29, N 17,49, O 4,99

Yllä mainitun tuotteen emäliuos haihdutettiin ja
jäännös liuotettiin pyridiiniin. Lisättiin ylimäärä tio-
nyylikloridia ja liuosta sekoitettiin yli yön huoneenläm-
35 pötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa.

Jäännökseen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia. Kerrokset erotettiin toisistaan ja vesikerroksen pH säädettiin arvoon noin 8. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti kuivattiin, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 5
otsikkoyhdiste anti-3-(1-isopropyyli-2-aminobentsimidatsol-6-yyli)-3-fenyyli-2-propenamidihiydrokloridi.

Analyysi $C_{19}H_{20}N_4O \cdot HCl$

Laskettu: C 63,19, H 6,03, N 15,04, O 6,30, Cl 9,74

Saatu: C 63,95, H 5,93, N 15,70, O 4,48, Cl 9,93

10 Seuraavissa formulaattiesimerkeissä voidaan tehoaineina käyttää mitä tahansa kaavan I farmaseuttisia yhdisteitä.

Esimerkki 75

Tablettien valmistus

15		Tablettia kohti
	1-sykloheksyyli-2-amino-6-(-hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsolia	250 mg
	Laktoosia	200 "
	Maissitärkkelystä	300 "
20	Maissitärkkelystahnaa	50 "
	Kalsiumstearaattia	5 "
	Dikalsiumfosfaattia	45 "

Sekoitettiin bentsimidatsoli, maissitärkkelys, laktoosi ja dikalsiumfosfaatti tasalaatuiseksi seokseksi. Maissitärkkelystahna valmistettiin 10 %:sena vesitahnana ja sekoitettiin tasalaatuisesti seokseen. Seosta sekoitettiin kalsiumstearaatin kera ja puristettiin tableteiksi, joiden kappalepaino oli 850 mg.

Esimerkki 76

30 Peräpuikkojen valmistus

Peräpuikkoa kohti

	1-isopropyyli-5-asetyylibentsimidatsolia	500 mg
	Kaakaovoita	1500 "

35 Yllä mainitut aineosat sekoitettiin tasalaatuisesti seokseksi lämpötilassa noin $60^{\circ}C$, seos kaadettiin perä-

puikkomuottiin, jonka nimellisivetoisuus oli 2 g, ja annettiin jäähtyä.

Esimerkki 77

Suun kautta annettavan suspension valmistus

5		100 ml kohti
	1-etyyli-2-asetamido-6-(1-fenyyli-2-bromietenyyli)bentsimidatsolia	500 mg
	Sorbitoliliuosta (70 % N.F.)	40 ml
	Natriumbentsoaattia	150 mg
10	Laktoosia	10 mg
	Kirsikka-aromia	50 mg
	Vettä	q.s. 100 ml
	Yllä mainitut aineosat yhdistettiin siten, että millilitra siirappia sisälsi 5 mg tehoainetta.	

Esimerkki 78

Nenäsuihkeformulaatti

		Paino-%
	1-(4-metoksifenyyli)-2-metyyli-merkaptto-6- γ -(α -etenyyli)sykloheksyylimetyyli)bentsimidatsolia	1,0
20	Antaroxia (ei-ioninen, polyoksietyloitu rasvaöljy, GAF Corp.)	38,5
	Etanolia	10,0
	Freoni 11:tä (trikloorimonofluorimetaani)	25,0
	Freoni 12:ta (diklooridifluorimetaani)	25,0
25	Mentolia	0,5

Bentsimidatsoli lisättiin Antaroxiin lämpötilassa noin 70-80°C ja seosta sekoitettiin, kunnes muodostui liuos. Liuos jäähdytettiin ja laimennettiin mentolin sisältävällä etanolilla. Muodostuneella liuoksella täytettiin aerosolisäiliö ja jäähdytettiin 0°C:seen, lisättiin freoniponneaineet ja suljettiin venttiilillä.

Kaavan I yhdisteet testattiin seuraavan menetelmän avulla.

Afrikkalaisen vihreän apinan munuaissoluja (BSC-1) tai Hela-soluja (5-3) viljeltiin 25 cm³ Falcon-kolveissa

37°C:ssa ravintoliuoksessa 199, jossa myös oli 5 % inaktivoitua naudansikiöseerumia (FBS), penisilliiniä (150 yksikköä/ml) ja streptomysiiniä (150 mikrog/ml). Kun oli muodostunut toisiinsa rajoittuvia yhdenlaatuaisia kerroksia, supernatantin muodostava viljelyliuos poistettiin ja jokaiseen kolviin lisättiin 0,3 ml asianmukaista viruslaimennosta (ECHO, Mengo, coxsackie, polio tai rinovirus). Kun oli annettu imeytyä tunti huoneenlämpötilassa, virusten infektoimalle solukerrokselle levitettiin ravintoliuosta, jossa oli 1 osa 1 %:sta Ionagar'ia nro 2 ja 1 osa kaksinkertaisesti väkevöityä ravintoliuosta 199, joka myös sisälsi FBS:ää, penisilliiniä ja streptomysiiniä sekä testiyhdistettä konsentraatioina noin 100, 50, 25, 12, 6, 3, 1,5, 0,75 ja 0 ja/tai 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19, 0,09, 0,04 ja 0,02 mikrogrammaa per millilitra (mikrog/ml). Bentsimidatsoliyhdisteiden perusliuokset valmistettiin dimetyylisulfoksidiliuoksina konsentraation ollessa 10^4 mikrog/ml. Kolvit inkuboitiin 72 tuntia 37°C:ssa polio-, coxsackie-, ECHO- ja Mengo-virustestissä ja 120 tuntia 32°C:ssa rinovirustestissä. Voitiin havaita plakkeja kohdissa, joissa virus oli infektoinut solut ja lisääntyi niissä. Jokaiseen kolviin lisättiin 10 %:sta formaliiniliuosta ja 2 %:sta natriumasetaattiliuosta viruksen inaktivoimiseksi ja solukerroksen kiinnittämiseksi kolvin pintaan. Kun ympäröivät solualueet oli värjätty kristallivioletilla virusplakit laskettiin koosta riippumatta. Jokaisella testikonsentraatiolla verrattiin plakien lukumäärä kontrollien lukumäärään. Testiyhdisteiden aktiivisuus on ilmoitettu plakin prosentuaalisena vähene-

30 misenä eli prosentuaalisena estona. Vaihtoehtoisesti voidaan aktiivisuuden mittana pitää testikonsentraatiota, joka estää plakinmuodostuksen 50 %:lla. Merkintä I_{50} tarkoittaa 50 %:n estoa.

Testitulokset ilmoittavat poliovirustyyppin I eston, 35 koska sitä on helppo viljellä ja saadaan yhdenmukaisia tu-

loksia. Mutta suositeltavien yhdisteiden aktiivisuus todettiin myös muiden virusviljelmien kuten coxsackie (A9, A21, B5), ECHO-virus (kannat 1-4), Mengo, rinovirus (25 kantaa) ja polio (tyyppi I, II, III) suhteen. Erilais-

5 ten bentsimidatsolilyhdisteiden testitulokset on pääpiirteittäin koottu alla olevaan taulukkoon IV, jossa sarake 1 ilmoittaa yllä olevien kemiallisten esimerkkien esimerkkinumeron, sarake 2 ilmoittaa vastaavan bentsimidatsolituotteen 5(6)-aseman ja sarake 3 ilmoittaa testi-

10 yhdistekonsentraation mikrogrammoina millilitrassa (mikrog/ml), joka estää polio I-plakin muodostuksen 50 %:lla (I_{50}). Kaikissa tapauksissa testattiin käyttämällä standardireferenssina l-isopropyylisulfonyyli-2-amino-6-(syn-

15 α -hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsoli, jonka I_{50} -arvo oli alueella 0,2-0,8 mikrog/ml.

Taulukko IV

1-substituoitu-5(6)-substituoitu-bentsimidatsolien
kyky vähentää polio I plakkia

	<u>Esim. nro</u>	<u>Isomeeri</u>	<u>I₅₀ (mcg./ml.)**</u>
5	2	6	0,78
	6	5/6	6,0
	8	5	6,25
	9	6	6,25
10	10	5/6	25
	11	6	12,5
	12	5/6	12,5
	18	6	0,78
	21	5	>100
15	22	6	6
	24	5/6	0,19
	25*	6	0,39
	26	5	25
	27*	5	25
	28	5/6	0,19
20	29*	6	0,78
	30	6	0,39
	31	5	25
	32	6	0,09
	33*	6	0,09
25	34	6	0,19
	35	5/6	0,75
	36	5/6	0,09
	37	6	0,75
	38	5	>100
30	39	6	25
	40	6	0,39

Taulukko IV (jatkoa)

	<u>Esim. nro</u>	<u>Isomeeri</u>	<u>I₅₀ (mcg./ml.)**</u>
5	41	6	0,78
	42	5	100
	44	6	0,78
10	46	5/6	6
	47	6	6,25
	48	6	0,19
	49	6	0,09
	50	6	0,09
	51	6	3,12
15	52	6	0,78
	53	6	1,5
	54	6	6
	55	6	0,75
	57	6	3,12
	58	6	0,09
20	59	6	0,09
	60	5	6
	62	5	3
	63	6	3
	64	6	1,5
	65	5	50
25	66	6	25
	67	5/6	6
	68	5/6	3
	69	6	1,56
30			

Taulukko IV (jatkoa)

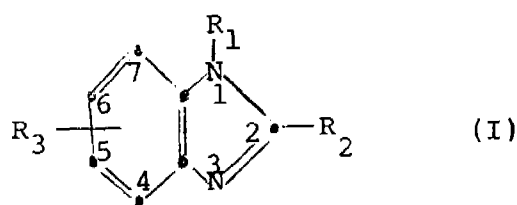
5	Esim. nro Isomeeri		<u>I₅₀ (mcg./ml.)**</u>
	70	6	0,78
	71	6	0,09
	72	6	0,04
	74*	6	0,39

10 * = hydrokloridisuola

 ** = lääkeaineen konsentraatio mikrogrammaa per
 millilitra

Patenttivaatimukset

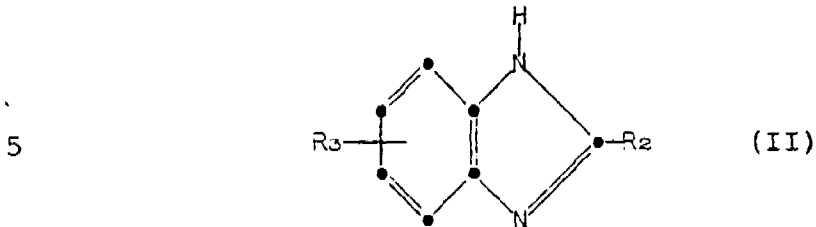
1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpois-
ten bentsimidatsolihdisteiden valmistamiseksi, joilla
5 on kaava



10

jossa R_1 on C_1 - C_8 -alkyyli, C_2 - C_8 -alkenyyl, C_3 - C_7 -syklo-
alkyyli, C_5 - C_7 -sykloalken-1-yyli, 2-pyridyyli, adaman-
tyyli, hydroksisubstituoitu C_1 - C_8 -alkyyli, substituoit-
15 maton tai substituoitu fenyyli, substituoimaton tai
substituoimaton bentsyyli tai $R_4R_5NCH_2$ -, jossa R_4 ja R_5
ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_3 -alkyyli tai R_4 ja R_5
ovat yhdessä niihin liittyneen typpiätoimin kanssa pyr-
rolidino, piperidino tai morfolino; R_2 on vety, amino,
 C_1 - C_4 -alkyyliamino, metyylimerkpto, hydroksi, C_1 - C_4 -
asyyliamino tai 1-hydroksietyyli, R_3 on R_6C ;
 Z on happi, hydroksi-imino, C_1 - C_4 -alkoksi-imino,
 C_1 - C_4 -asyylioksi-imino, hydratsono, C_1 - C_7 -alkylideeni,
=CHBr, =CHCl, =CBr₂, =CCl₂, =CBrCl, =CHCN, =CHCONH₂
25 tai =HCO₂(C_1 - C_4 -alkyyli); R_6 on C_1 - C_7 -alkyyli, C_3 - C_7 -
sykloalkyyli, (C_3 - C_7 -sykloalkyyli)metyyli, 2-(C_3 - C_7 -
sykloalkyyli)etyyli, substituoimaton tai substituoitu
bentsyyli, substituoimaton tai substituoitu fenyyli;
ja R_3 on 5- tai 6-asemassa ja jossa rajoituksena on,
30 että kun R_2 on hydroksi, R_1 voi olla vain C_5 - C_7 -syklo-
alken-1-yyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-
vien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
että

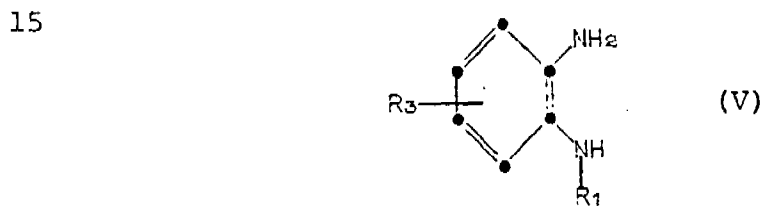
(A) alkyloidaan bentsimidatsolijyhdiste, joka on kaavaa:



jossa R_3 merkitsee kuten yllä ja R_2 on muu kuin hydroksi tai amino, kaavaa R_1X olevalla yhdisteellä, jossa R_1 mer-

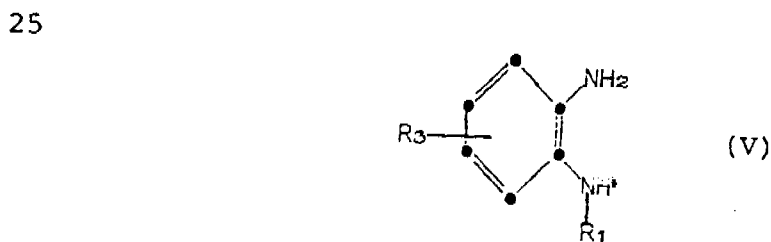
10 kitsee kuten yllä ja X on fluori, kloori, bromi tai jodi, kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on muu kuin hydroksi tai amino; tai

(B) kuumennetaan yhdistettä, joka on kaavaa:



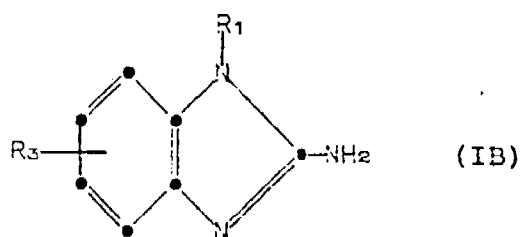
20 jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, muurahaishapon tai maitohapon kera, mieluiten mineraalihapon läsnäollessa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on vety tai l-hydroksietyyli; tai

(C) syklistoidaan yhdiste, joka on kaavaa:



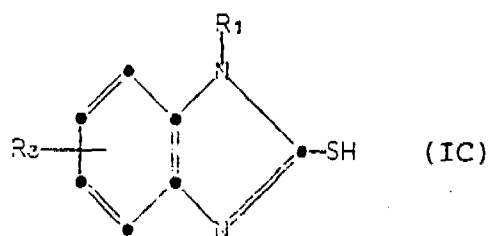
jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, syanihalogenidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on amino; tai

(D) alkyloidaan bentsimidatsolijyhdiste, joka on kaavaa:



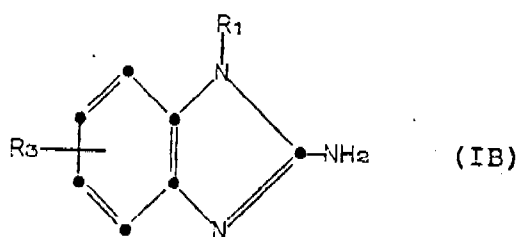
jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, C_1 - C_4 -alkyylihalogenidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyliamino; tai

10 (E) alkyloidaan bentsimidatsolihdiste, joka on kaavaa:



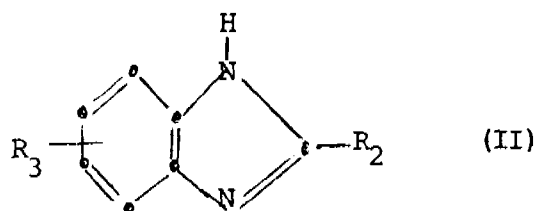
jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, metyylihalogenidilla heikon emäksen läsnäollessa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on metyylimerkaptto; tai

20 (F) asyloidaan bentsimidatsolihdiste, joka on kaavaa:

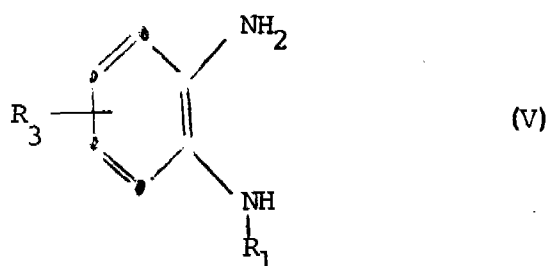


jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, C_2 - C_4 -anhydrillä, muurahaishapon ja etikkahapon seka-anhydridillä tai C_1 - C_4 -asyylihalogenidilla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on C_1 - C_4 -asyyliamino; tai

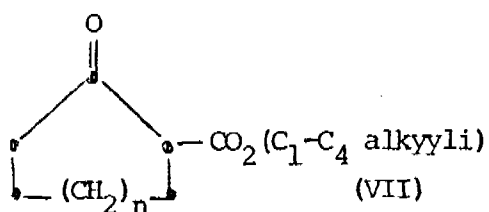
30 (G) annetaan bentsimidatsolihdisteen, joka on kaavaa:



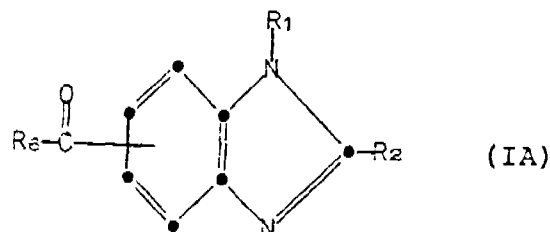
10 jossa R_2 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, reagoida $R_4R_5NH:n$ kanssa, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, ja form-
aldehydin kanssa kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa
 R_1 on R_4R_5NCH- ; tai
(H) kondensoidaan yhdiste, joka on kaavaa



jossa R_1 ja R_3 merkitsevät kuten yllä, β -ketoesteillä,
joka on kaavaa:



30 jossa n on 0-2, kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa
 R_2 on vety ja R_1 on C_3-C_7 -sykloalken-1-yyli; tai
(J) annetaan bentsimidatsolihdisteen, joka on kaavaa:



5

jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, reagoida hydr-
oksyyliamiinin tai sen hydrokloridisuolan, hydratsiinin
tai C_1 - C_4 -alkoksiamiinin kanssa kaavan I yhdisteiden saa-
miseksi, joissa Z on hydroksi-imino, hydratsono tai C_1 - C_4 -
alkoksi-imino; tai

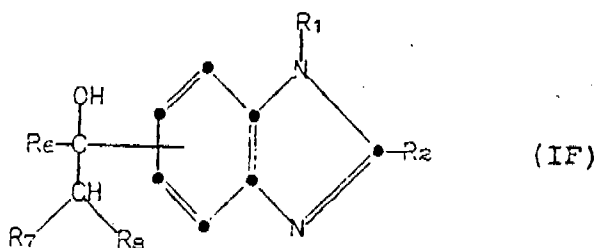
(K) asyloidaan kaavan I yhdiste, jossa Z on hydroksi-imino,
 C_1 - C_4 -anhydridillä tai C_1 - C_4 -asyylihalogenidilla kaavan I
yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1 - C_4 -asyylioksi-imino;
tai

(L) eetteröidään kaavan I yhdiste, jossa Z on hydroksi-
imino, C_1 - C_4 -alkyylihalogenidilla tai alkyloidaan kaavan
I yhdiste, jossa R_3 on R_6 -C-, C_1 - C_4 -alkoksiamiinilla kaa-

van I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1 - C_4 -alkoksi-
imino; tai

(M) dehydratoidaan bentsimidatsoliyhdiste, joka on kaavaa:

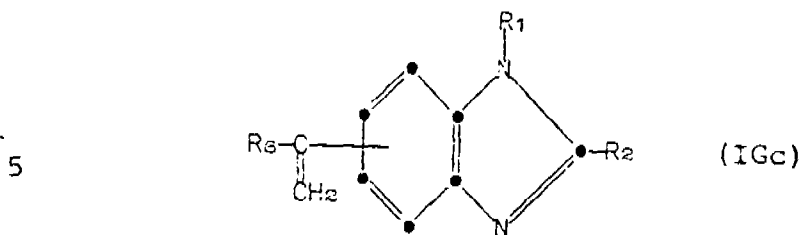
25



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja toinen ryh-
mistä R_7 ja R_8 on vety ja toinen ryhmistä R_7 ja R_8 on vety,
 C_1 - C_6 -alkyyli, -CN, -CONH₂ tai -CO₂-(C_1 - C_4 -alkyyli), ha-
polla kaavan I yhdisteiden saamiseksi, joissa Z on C_1 - C_7 -
alkylideeni, =CHCN, =CHCONH₂ tai =CHCO₂-(C_1 - C_4 -alkyyli);
tai

35

(N) annetaan bentsimidatsolihdisteen, joka on kaavaa:



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, reagoida halogenointiaineen kanssa kaavan I yhdisteiden saamiseksi,
 10 joissa Z on $=CHBr$, $=CHCl$, $=CBr_2$, $=CCl_2$ tai $=CBrCl$; tai
 (O) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet 5- ja 6-isomeereikseen; tai

(P) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet, joissa Z on hydroksi-imino, C_1 - C_4 -alkoksi-imino, C_1 - C_4 -asyyli-
 15 oksi-imino tai hydratsono, syn- ja anti-isomeereikseen; tai

(Q) erotetaan kaavan I bentsimidatsolihdisteet, joissa Z on C_1 - C_7 -alkylideeni, $=CHBr$, $=CHCl$, $=CBr_2$, $=CCl_2$, $CBrCl$,
 20 $=CHCH$, $=CHCONH_2$ tai $=CHCO_2(C_1-C_4\text{-alkyyli})$, cis- ja trans-isomeereikseen; tai

(R) muutetaan kaavan I yhdisteet suoloikseen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 (J) mukainen menetelmä

1-(t-butylyli)-6-(α -hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsolin, 1-sykloheksyyli-2-amino-6-(α -hydroksi-iminobentsyyli)-
 25 bentsimidatsolin, 1-sykloheksyyli-2-amino-6-(α -hydroksi-imino-4'-metoksibentsyyli)bentsimidatsolin, 1-isopropyyli-2-amino-6-(α -hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsolin
 tai 1-fenyyli-2-amino-6-(α -hydroksi-iminobentsyyli)bentsimidatsolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 30 annetaan asianmukaisen substituoidun bentsimidatsolin reagoida hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 (M) mukainen menetelmä

1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-1-propenylyli)bentsimidatsolin, 1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-syanoetenyyli)-
 35

li)bentsimidatsolin, 1-fenyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-syanoetenyyli)bentsimidatsolin tai 3-(1-isopropyyli-2-aminobentsimidatsol-6-yyli)-3-fenyyli-2-propenamidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan asianmukaisen substituoidun bentsimidatsolin reagoida ammoniumkloridin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 (N) mukainen menetelmä 1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyyli-2-bromietenyyli)bentsimidatsolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan 1-isopropyyli-2-amino-6-(1-fenyylietenyyli)bentsimidatsolin reagoida N-bromisuksiini-imidin kanssa.