

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 168763 B1

(21) Patentansøgning nr.: 5009/85	(51) Int.Cl.5	C 07 D 277/82
(22) Indleveringsdag: 31 okt 1985		A 61 K 31/415
(41) Alm. tilgængelig: 04 maj 1986		C 07 D 213/74
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 06 jun 1994		C 07 D 215/38
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 217/22
(30) Prioritet: 03 nov 1984 GB 8427878 13 jul 1985 GB 8517714		C 07 D 233/88
		C 07 D 235/30
		C 07 D 239/42
		C 07 D 239/94
(73) Patenthaver: *SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED; Mundells; Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, GB		C 07 D 263/58
(72) Opfinder: Rodney Christopher *Young; GB, Ian Ross *Smith; GB, Thomas Henry *Brown; GB, Robert Christopher *Mitchell; GB		C 07 D 277/42

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude

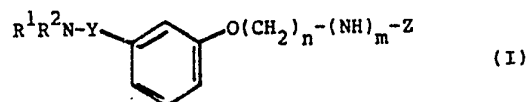
(54) Heterocykliske derivater, farmaceutiske præparater indeholdende disse, deres anvendelse ved behandlingen af histaminformidlede tilstande i hjernen samt fremgangsmåde til deres fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5009-85

Forbindelser med formlen (I):



eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvori

R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med nabonitrogenatomet betegner en pyrrolidino-, piperidino- eller hexahydroazepinoring, Y er ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkyl, n er 2-5, m er 0 eller 1, Z, når m er 1, blandt andet er en eventuelt substitueret pyridin-, pyrimidin-, oxazol-, thiazol-, imidazol-, benzoxazol-, benzthiazol- eller N-alkylbenzimidazolring, Z, når m er 0, er en eventuelt substitueret imidazol-, pyrazol- eller benzimidazolring.

Forbindelserne er histamin- H_2 -receptorantagonister og er relativt lipofile og kan gennemtrænge blod-hjernebarrieren og

fortsættes

5009-85

er anvendelige ved behandlingen af sygdomme, der formidles via histamin- H_2 -receptorer. Fremgangsmåder til deres fremstilling, farmaceutiske præparater og metoder til anvendelse heraf er beskrevet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte heterocykliske derivater, farmaceutiske præparater indeholdende disse, deres anvendelse ved behandlingen af histaminformidlede tilstande i hjernen samt fremgangsmåder til deres fremstilling.

5 Krav 10 angående anvendelsen har et bredere omfang end krav 1 angående forbindelserne, eftersom krav 10 indbefatter anvendelse af kendte forbindelser, for hvilke der er fundet en ny anvendelse.

Histamin, en fysiologisk aktiv forbindelse, der er endogen

10 i pattedyr, udøver sin virkning ved reaktion på visse steder kaldet receptorer. En receptortype kendes som en histamin- H_1 -receptor (Ash og Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother. 27, 427 (1966)) og histaminvirkningerne, der formidles gennem disse receptorer, blokeres ved hjælp af lægemidler, der almindeligvis kaldes "antihistaminer" (histamin- H_1 -antagonister).

15 Et almindeligt eksempel herpå er mepyramin. En anden histamin-receptortype kendes som H_2 -receptoren (Black et al., Nature 1972, 236, 385). Disse receptorer blokeres ikke ved hjælp af mepyramin, men blokeres af burimamid. Forbindelser, der

20 blokerer disse histamin- H_2 -receptorer, kaldes histamin- H_2 -antagonister.

Histamin- H_2 -antagonister er nyttige til behandlingen af sygdomstilstande, der skyldes de gennem H_2 -receptorer formidlede biologiske virkninger af histamin, f.eks. som inhibitorer

25 af mavesyresekretion, ved behandlingen af gennem histamin- H_2 -receptorer formidlet inflammation og som midler, der virker på det kardiovaskulære system, f.eks. som inhibitorer for virkninger af histamin på blodkar og hjerte, formidlet gennem histamin- H_2 -receptorer.

Cimitidin er et eksempel på en histamin- H_2 -antagonist. Cimitidin

30 har vist sig at være nyttig ved behandlingen af duodenal, gastrisk, tilbagevendende og stomal ulceration samt tilbageløbsoesophagitis og ved behandlingen af patienter, der har risiko for blødning i den øverste del af mave- og tarmsystemet.

35 Udover de ovennævnte biologiske virkninger af histamin, har histamin været impliceret i neurologiske og vaskulære funk-

tioner i hjernen. Således er nærværelsen af histamin, det histaminsyntetiserende enzym, histidindecaboxylase, og det histaminkataboliserende enzym, histamin-N-methyltransferase, blevet påvist i hjernen hos forskellige dyrearter herunder
5 mennesker. Histamin kan være lokaliseret i neuroner, hjerne-mast-celler og blodkar. Nærværelsen af histamin- H_2 -receptorer i hjernen og på den cerebrale vaskulatur er desuden blevet påvist farmakologisk i forskellige dyrearter. De for tiden tilgængelige histamin- H_2 -receptorantagonister er ikke meget
10 lipofile og er ikke i stand til at gennemtrænge blod-hjerne-barrieren i et væsentligt omfang og er derfor ude af stand til at virke på centrale H_2 -receptorer. Dette kan desuden have begrænset deres anvendelighed til behandlingen af nogle andre periferiske tilstande end mavesyresekretion, som formidles gennem H_2 -receptorer.

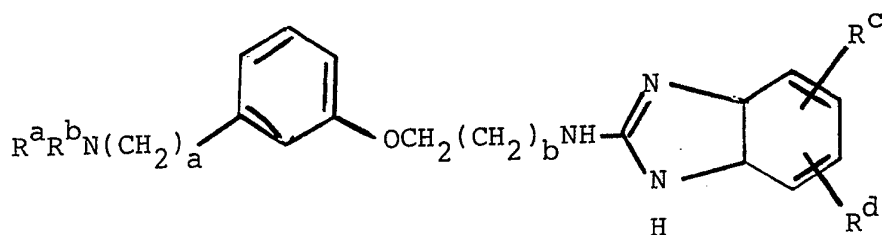
15 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer forbindelser, som har histamin- H_2 -receptor antagonistaktivitet og har forholdsvis høj lipofilicitet. De er specielt i stand til at trænge gennem blod-hjerne-barrieren og antagonisere histamins virkning
20 på histamin- H_2 -receptorer i hjernen. Disse forbindelser vil derfor kunne anvendes ved kliniske tilstande, der er forårsaget af histamin- H_2 -receptorer i hjernen. På grund af deres evne til at gennemtrænge væv har de sandsynligvis også højere effektivitet end konventionelle histamin- H_2 -receptorantagonister
25 ved behandlingen af andre periferiske tilstande end mavesyresekretionen, som formidles gennem histamin- H_2 -receptorerne i øjet, huden eller tarmen, f.eks. hudinflammation, forbrændinger, øjeninflammation, forhøjet intraoculært tryk og tarmbetændelsessygdomme.

30 I hjernen er én sådan klinisk tilstand eller lidelse vaskulær hovedpine specielt migræne samt ophobede anfald af neuralsiform hemikrani. Det er blevet antaget, at vaskulær hovedpine skyldes udvidelse af hovedcerebralarterierne og deres forgreninger, der ligger over hjerneoverfladen. Det er blevet påvist, at histamin
35 både in vitro og in situ udvider disse arterier gennem stimulering af histamin- H_2 -receptorer (se f.eks. Edvinson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 225, 168-175 (1983)). I den kliniske situation

vil den involverede histamin og dens receptorer befinde sig på hjernesiden af blod-hjerne-barrieren. Histamin- H_2 -receptor-antagonister, der ikke trænger ind i hjernen, såsom cimetidin, forventes ikke at antagonisere denne virkning af lokalt anvendt histamin efter systemisk indgift, hvorimod det forventes, at hjernegennemtrængende histamin- H_2 -receptorantagonister gør. Dette er blevet bekræftet ved anvendelse af in situ pial-arterieteknikken i katte. Blokering af disse histaminreceptorer ved hjælp af en hjerne-gennemtrængende histamin- H_2 -receptor-antagonist må derfor forudsiges at være af betydning ved bekæmpelse af vaskulær hovedpine.

Andre sygdomstilstande, hvori cerebral histamin kan være impliceret, er epilepsi. Kendte lægemidler mod krampe, såsom phenytoinnatrium, antagoniserer forsøgskramper i mus fremkaldt ved hjælp af maksimal elektrochok (MES), leptazol(pentylentetrazol)injektion eller bicuculininjektion. Det er også blevet påvist, at nogle af disse hjernegennemtrængende histamin- H_2 -receptorantagonister ifølge opfindelsen er aktive i disse tests, som antyder terapeutisk anvendelighed ved kliniske tilstande, hvor der er indikation for krampemodvirkende lægemidler. Krampemodvirkende behandling gennemføres almindeligvis under anvendelse af en kombination af lægemidler. Kombinationsterapi med andre krampemodvirkende lægemidler forudsiges derfor at være af værdi.

Amino-heterocykliske derivater kendes fra US-patentskrift 4.447.611 blandt andet med formlen:



0

hvor R^a og R^b er hydrogen, lavere alkyl, cyclo-lavere-alkyl eller sammen danner en nitrogenholdig heterocyklisk ring, a og b uafhængigt af hinanden er fra 1 til 5, og R^c og R^d uafhængigt af hinanden er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller thioalkyl. Disse forbindelser beskrives til brug ved brug ved behandlingen af lidelser, hvor der er en hypersekretion af mavesyre, såsom ved gastrisk og peptisk ulceration og andre lidelser, der skyldes eller forværres af mavesurhed, såsom stress-ulceration eller mave-tarm-blødning på grund af trauma.

10

Det antydes ikke i US-patentskriftet, at forbindelserne med den ovennævnte formel er anvendelige ved behandlingen af terapeutiske tilstande, hvor blokering af histamin- H_2 -receptorer i hjernen antages at være gunstig, eller at nogle af forbindelserne er lipofile eller kan være særligt anvendelige på grund af deres lipofile egenskaber, som påvirker deres fordeling i legemet.

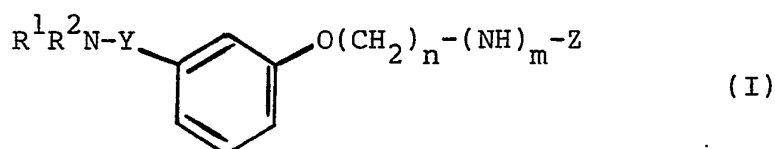
15

Der er nu opdaget forbindelser, som besidder histamin- H_2 -aktivitet og er signifikant lipofile og har en signifikant evne til at gennemtrænge blod-hjerne-barrieren. Der er således indikation for deres anvendelse til behandlingen af terapeutiske tilstande og lidelser, hvor sådanne egenskaber vil være gavnlige.

25

Den foreliggende opfindelse angår i overensstemmelse hermed en forbindelse med formlen (I):

30



35

eller et farmaceutisk acceptabel salt deraf, hvori:

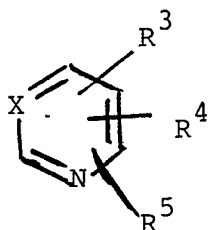
R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, betegner en pyrrolidino-, piperidino- eller hexahydroazepinring,

Y er ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkyl,

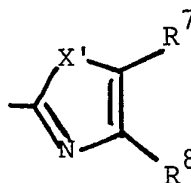
$n = 2-5$,

$m = 0$ eller 1 ,

Z , når m er 1 , er en gruppe med formelen (a) eller (b):



(a)



(b)

hvor X er N eller CR^6 ,

X' er oxygen, NR^9 eller svovl,

R^3-R^8 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, halogen, benzyloxy eller C_{1-6} alkoxy,

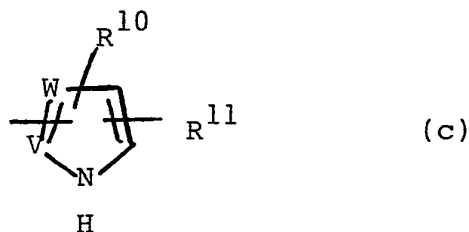
R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl eller . .

to vilkårligt valgte blandt R^3-R^8 på nabocarbonatomer kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt er substitueret med indtil 3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl, benzyl eller benzyloxy,

med den forudsætning at R^9 ikke er hydrogen, når R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en benzenring:

og med den yderligere forudsætning, at når X' er oxygen, er R^7 og R^8 uafhængigt af hinanden hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl eller benzyl, eller R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en eventuelt substitueret benzenring,

Z, når m er 0, er en gruppe med formelen (c):



hvor:

enten V eller W er N, og det andet er C, R^{10} og R^{11} uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkoxy og halogen,

eller R^{10} og R^{11} , når W er N, og $-O(CH_2)_n$ -kæden er bundet til V, kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt er substitueret med 1-3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl og benzyl.

R^1 er passende methyl, ethyl eller n-propyl. R^2 er passende methyl, ethyl eller n-propyl. I et foretrukket tilfælde har R^1 og R^2 samme betydning, og R^1R^2N- er især dimethylamino.

I et andet foretrukket tilfælde er R^1R^2N- pyrrolidino eller piperidino, især piperidino.

Y er passende methylen.

n er 2-5, hensigtsmæssigt 3 eller 4.

m er 0 eller 1.

n er fortrinsvis 3, når m er 1. n er fortrinvis 4, når m er 0.

0

Z er passende en gruppe med formlen (a) og danner således en pyrimidin- eller pyridingruppe, f.eks. en pyrimidin-2-yl-, pyrimidin-4-yl-, pyrid-2-yl-, pyrid-3-yl- eller pyrid-4-yl-gruppe. Z er fortrinsvis pyrimidin-2-yl eller pyrid-2-yl.

5

R^3-R^6 er passende uafhængigt af hinanden hydrogen, C_{1-6} alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, C_{1-6} alkoxy f.eks. methoxy eller ethoxy, eller halogen f.eks. fluor, brom eller chlor. R^3-R^6 er særligt fordelagtigt uafhængigt af hinanden hydrogen eller methyl.

10

I det andet tilfælde er to af R^3-R^6 på nabocarbonatomer forbundet til dannelse af en benzenring, f.eks. under dannelse af et quinolin-, isoquinolin- eller quinazolinringsystem. Z er fortrinsvis quinolin-2-yl.

15

Z er passende en gruppe med formlen (b) og danner således en imidazol- eller thiazolgruppe. Z er fortrinsvis thiazol-2-yl. R^7 og R^8 er passende uafhængigt af hinanden hydrogen, C_{1-6} alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, C_{1-6} alkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy, eller halogen, f.eks. fluor, brom eller chlor. R^7 og R^8 er mere fordelagtigt uafhængigt af hinanden hydrogen eller methyl. R^9 er passende hydrogen, methyl eller ethyl.

20

I et andet tilfælde er R^7 og R^8 forbundet til dannelse af en benzenring under dannelse af et benzimidazol-2-yl-, benzo-thiazol-2-yl- eller benzoxazol-2-yl-ringsystem. Substituenterne på denne benzenring omfatter C_{1-6} alkyl, såsom methyl eller ethyl, C_{1-6} alkoxy, såsom methoxy eller ethoxy, eller halogen, f.eks. chlor, brom eller fluor.

25

30

Z er passende en gruppe med formlen (c), og V er N, og W er C, idet der således dannes et pyrazolringsystem. Egnede substituentter på et sådant ringsystem er hydrogen, C_{1-6} alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, eller halogen, f.eks. chlor eller brom.

35

0

Mere fordelagtigt er V lig med C og W lig med N, idet der således dannes et imidazolringsystem. Egnede substituentter på et sådant ringsystem er hydrogen, C₁₋₆alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, C₁₋₆alkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy, eller
5 halogen, f.eks. chlor eller brom. Som et foretrukket alternativ er -O(CH₂)_n-kæden bundet til V, og R¹⁰ og R¹¹ danner sammen med de carbonatomer, hvortil de er knyttet, en benzenring og danner således et benzimidazolringsystem. Egnede substituenter på benzenringen er hydrogen, C₁₋₆alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, C₁₋₆alkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy, eller
10 halogen, f.eks. chlor, brom eller fluor.

15

Det foretrækkes, at V er C, W er N, -O(CH₂)_n-kæden er bundet til V, og R¹⁰ og R¹¹ er forbundet til dannelse af en benzenring, som er usubstitueret.

Særlige forbindelser ifølge opfindelsen er:

20

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzoxazol,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-chlorpyridin,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinolin,

25

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyrimidin,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol,

30

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridin,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-6-methoxy-pyridin,

35

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4-ethoxy-quinolin,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]thiazol,

0

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-1-methyl-
benzimidazol,

5

3-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridin,

1-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]isoquinolin,

10

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4,5-dimethyl-
thiazol,

2-[5-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]pentylamino]benzthiazol,

2-[4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butylamino]benzthiazol,

15

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-methoxy-
pyridin,

4-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinazolin,

20

4-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinolin,

2-[3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol,

25

2-[3-[3-(pyrrolidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol,

2-[3-[3-(hexahydroazepinomethyl)phenoxy]propylamino]-benz-
thiazol,

30

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-5,6-dimethyl-
benzthiazol,

4(5)-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]imidazol,

35

2-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]-1H-benzimidazol,

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl]-1H-benzimidazol,

og

0

2-[4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butyl]-1H-benzimidazol

og farmaceutisk acceptable salte deraf.

5

Egnede farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formelen (I) omfatter farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, f.eks. salte dannet med saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, maleinsyre, mælkesyre, askorbinsyre, fumarsyre, oxalsyre, methansulfonsyre og ethansulfonsyre.

10

15

Med henblik på anvendelse af forbindelserne med formelen (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf til medicinske formål formuleres de sædvanligvis i overensstemmelse med farmaceutisk standardpraksis som farmaceutiske præparater.

20

Opfindelsen tilvejebringer yderligere farmaceutiske præparater, som omfatter en forbindelse med formelen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

25

30

35

Præparaterne ifølge opfindelsen er normalt formuleret i overensstemmelse med farmaceutisk standardpraksis. De kan indgives f.eks. oralt, parenteralt, transdermalt, rektalt eller ved inhalering eller insufflation. Forbindelserne med formelen (I) og deres farmaceutisk acceptable salte, der er aktive, når de indgives oralt, kan formuleres som siruper, tabletter, kapsler og sugetabletter. En sirupformulering vil almindeligvis bestå af en suspension eller opløsning af forbindelsen eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf i en egnet flydende bærer, f.eks. ethanol, glycerol eller vand, med et aroma- eller farvemiddel. Når præparatet har form af en tablet, kan der anvendes en hvilken som helst egnet farmaceutisk bærer, der rutinemæssigt anvendes til fremstillingen af faste formuleringer. Eksempler på sådanne bærere omfatter magnesiumstearat, stivelse, lactose, saccharose og cellulose.

0

Typiske parenterale præparater består af en opløsning eller suspension af forbindelsen eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf i en steril vandig bærer eller parenteralt acceptabel olie, f.eks. polyvinylpyrrolidin, lecithin, polyethylenglycol, arachisolie, sirup, vand, ethanol, jordnøddeolie og olivenolie.

10 En typisk stikpilleformulering omfatter en forbindelse eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf, der er aktiv ved indgivelse på denne måde, sammen med et binding- og/eller smøremiddel, såsom gelatine eller kokussmør eller andre lavtsmeltende vegetabiliske voksarter eller fedtstoffer.

15 Typiske præparater til inhalering eller insufflation har form af et aerosolpræparat med en konventionelt drivmiddel, såsom dichlordifluormethan eller trichlorfluormethan.

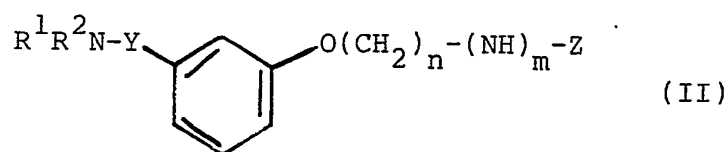
20 Typiske transdermale formuleringer omfatter en konventionel vandig eller ikke-vandig vehikel, f.eks. en creme, salve, lotion eller pasta, eller foreligger i form af et medikamentbehandlet plaster, forbindsstykke eller membran.

25 Præparatet har fortrinsvis form af en enhedsdosis, såsom en tablet eller kapsel.

30 Hver dosisenhed til oral indgift indholder fortrinsvis fra 10 til 1000 mg (og indeholder til parenteral indgift fortrinsvis fra 1,0 til 100 mg) af en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf beregnet som den frie base. Til indgift ved inhalation eller insufflation reguleres doserne ved hjælp af en ventil, og de er sædvanligvis fra 0,1 til 5,0 mg af en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

35

Opfindelsen angår også en anvendelse af en forbindelse med formelen (II) eller et farmaceutisk salt deraf ved fremstillingen af et medikament til behandling af vaskulær hovedpine:



hvor:

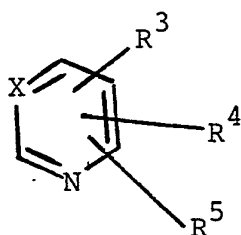
- 5 R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, betegner en pyrrolidino-, piperidino- eller hexahydroazepinoring,

Y er ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkyl,

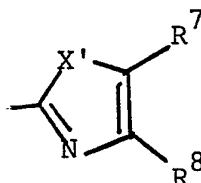
n er 2-5,

- 10 m er 0-1,

Z, når m er 1, er en gruppe med formelen (a) eller (b):



(a)



(b)

hvor X er N eller CR^6 ,

- 15 X' er oxygen, NR^9 eller svovl,

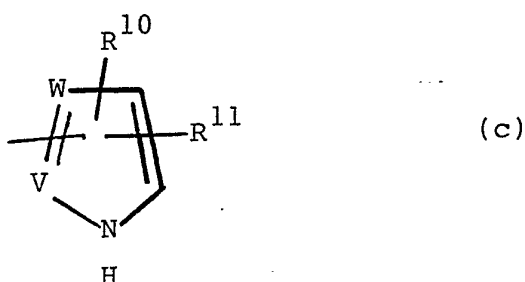
R^3 - R^8 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, halogen, benzyloxy eller C_{1-6} alkoxy,

R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, eller

vilkårligt to af R^3 - R^8 på naboatomer kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt substitueret med indtil 3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl, benzyl eller benzyloxy:

og med den forudsætning, at når X' er oxygen, er R^7 og R^8 uafhængigt af hinanden hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl eller benzyl, eller R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en eventuelt substitueret benzenring,

Z, når m er 0, er en gruppe med formen (c):



hvor:

enten V eller W er N, og det andet er C, R^{10} og R^{11} uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkoxy og halogen,

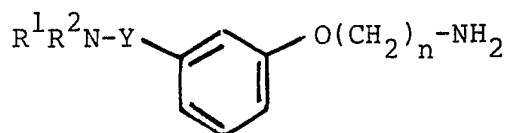
eller R^{10} og R^{11} , når W er N, og $-O(CH_2)_n$ -kæden er bundet til V, kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt substitueret med 1-3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl og benzyl.

Det fremgår, at denne del af opfindelsen omfatter anvendelse af nogle forbindelser, der kendes fra det ovennævnte US-patentskrift, da en sådan anvendelse ikke er beskrevet deri. Forbindelserne med formlen (II) kan fremstilles og anvendes på samme måde som forbindelserne med formlen (I).

Forbindelserne med formlen (II) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf vil normalt blive indgivet til et individ til blokering af histamin- H_2 -receptorer i hjernen og især til behandlingen af vaskulær hovedpine og/eller andre cerebrallidelser, der skyldes eller forværres af histamin. Den daglige dosismængde til f.eks. en voksen patient kan være en oral dosis på mellem 10 mg og 1000 mg, fortrinsvis mellem 50 mg og 500 mg, eller en intravenøs, subkutan eller intramuskulær dosis på mellem 10 mg og 500 mg, fortrinsvis mellem 20 mg og 500 mg af forbindelsen med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf beregnet som den frie base, idet forbindelsen indgives 1-6 gange dagligt. En sædvanlig daglig dosis til indgift ved inhalation eller insufflation ligger i intervallet fra 0,1 til 100 mg med et passende antal doser indgivet i løbet af dagen.

Ifølge opfindelsen kan desuden forbindelserne med formlen (I) og salte deraf fremstilles ved hjælp af en fremgangsmåde, som er ejendommelig ved:

a) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, bortset fra dem, hvor X' er oxygen, og R⁷ og R⁸ ikke er forbundet til dannelsen af en benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (III) med en forbindelse med formlen (IV):



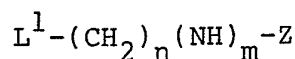
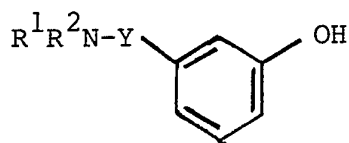
L - Z

(III)

(IV)

hvor R¹, R², Y, n og Z har de tidligere definerede betydninger, og L er en gruppe, der kan erstattes med en amin, eller

b) omsætning af en forbindelse med formlen (V) eller et kemisk ækvivalent dertil med en forbindelse med formlen (VI):

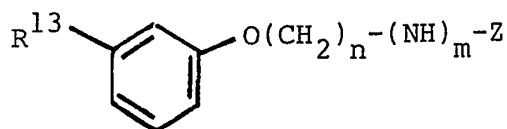


(V)

(VI)

hvor R¹, R², Y, n, m og Z har de tidligere definerede betydninger, og L¹ er en gruppe, der kan erstattes med phenol eller et kemisk ækvivalent dermed, eller

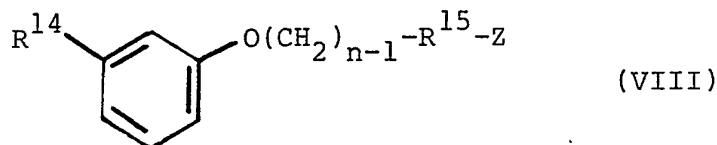
c) omdannelse af en forbindelse med formlen (VII):



(VII)

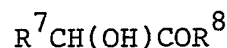
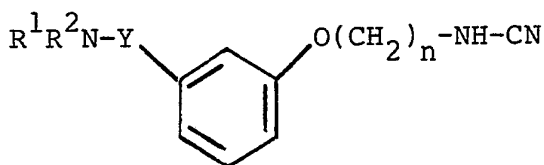
hvor n, m og Z har de tidligere definerede betydninger, og R¹³ er et forstadium for en gruppe R¹R²N-Y-, som tidligere defineret heri,

d) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, reduktion af en forbindelse med formlen (VIII):



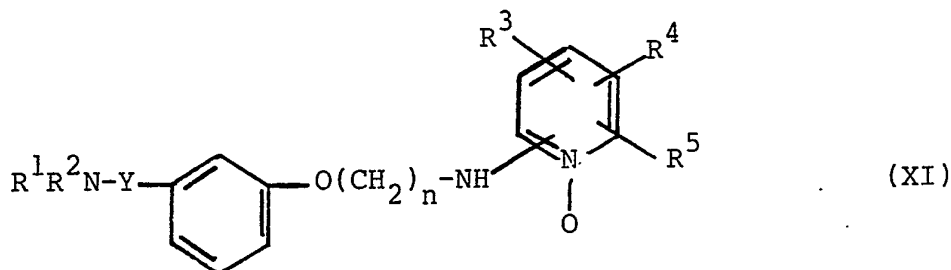
hvor n og Z har de tidligere definerede betydninger, R^{14} er en gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{Y}-$, eller R^{14} har den tidligere definerede betydning, og R^{15} er en gruppe $-\text{CH}=\text{N}$ eller $-\text{CONH}-$,

e) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, X' er oxygen, og R^7 og R^8 ikke forbundet til dannelsen af en benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (IX) med en forbindelse med formlen (X):



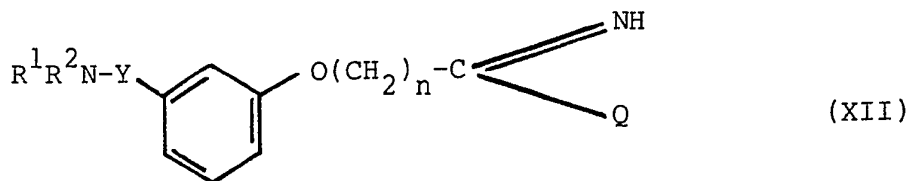
hvor R^1 , R^2 , Y, n, R^7 og R^8 har de tidligere definerede betydninger,

f) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1 og X er CH, reduktion af en forbindelse med formlen (XI):



hvor R^1 , R^2 , Y, n, R^3 , R^4 og R^5 har de tidligere definerede betydninger, eller

g) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 0, W er N, V er C, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -kæden er bundet til V, og R^{10} og R^{11} er forbundet til dannelsen af en eventuelt substitueret benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (XII) og eventuelt substitueret ortho-phenylendiamin:



hvor R^1 , R^2 , Y og n har de tidligere definerede betydninger, og Q er en udskiftelig gruppe,

og derefter om ønsket dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt.

L er passende C_{1-6} alkylthio, benzylthio, chlor eller brom. Heraf foretrækkes chlor.

Reaktionen mellem en forbindelse med formlen (III) og en forbindelse med formlen (IV) kan gennemføres under en lang række betingelser, afhængigt af karakteren af forbindelsen med formlen (IV). Reaktionen kan f.eks. gennemføres uden nærværelse af opløsningsmiddel ved $120-170^\circ\text{C}$, eller reaktionen kan gennemføres i et i alt væsentligt inaktivt opløsningsmiddel, f.eks. i en C_{1-6} alkanol, pyridin eller anisol, ved en temperatur mellem -10°C og 140°C .

Ved reaktionen mellem forbindelserne med formlerne (V) og (VI) er L^1 passende chlor eller brom. Reaktionen gennemføres passende under basiske betingelser, f.eks. kan anionen af forbindelsen med formlen (V) blive dannet f.eks. under anvendelse af natriumhydrid eller et alkali- eller jordalkalimetallcarbonat. Reaktionen gennemføres i et egnet aprotisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid eller acetone, ved en temperatur, der ikke er ekstrem, f.eks. mellem 0 og 100°C , passende mellem omgivelsernes temperatur og 70°C .

0

I forbindelserne med formlen (VII) og (VIII) er i et tilfælde R^{13} en gruppe $R^1R^2N(CH_2)_xCO(CH_2)_y-$, hvor $x + y = 0-3$. x og y er fortrinsvis begge 0, således at gruppen R^1R^2NCO- er et forstadium for gruppen $R^1R^2NCH_2-$. Omdannelsen af en sådan gruppe $R^1R^2N(CH_2)_xCO(CH_2)_y-$ kan gennemføres ved reduktion f.eks. med et hydrid, f.eks. lithiumaluminiumhydrid.

R^{13} er alternativt en gruppe $-CHO$ eller $-alkylen-CHO$, der kan omdannes til en gruppe R^1R^2N-Y- ved reaktion med en amin R^1R^2NH under betingelser for reduktiv animering. Aldehydgruppen kan eventuelt være beskyttet som et acetal- eller cyklisk acetalderivat. I et andet egnet tilfælde kan R^{13} være en gruppe $HO-Y-$, der kan omdannes direkte til R^1R^2N-Y- eller indirekte dertil f.eks. gennem en gruppe, såsom $Br-Y-$, og derpå til R^1R^2N-Y- . Sådanne omdannelser kan gennemføres på sædvanlig måde.

Forbindelserne med formlen (VIII) kan forsigtigt reduceres til dannelse af forbindelser med formlen (I) f.eks. under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid i et etheropløsningsmiddel, når R^{15} er $-CONH-$, og f.eks. under anvendelse af et borhydrid i alkanol, lithiumaluminiumhydrid i etheropløsningsmiddel eller katalytisk hydrogenering, når R^{15} er $-CH=N-$.

25

Forbindelserne med formlen (IX) og (X) kan omsættes på sædvanlig måde f.eks. i vandig opløsning ved en temperatur fra omgivelsernes temperatur til $100^{\circ}C$ i nærværelse af en mineral-syrekatalysator eller fortrinsvis i nærværelse af en basisk katalysator, f.eks. natriumhydroxid, ved en temperatur fra omgivelsernes temperatur til $100^{\circ}C$, f.eks. ved en temperatur fra 40 til $60^{\circ}C$.

N -oxiderne med formlen (XI) kan reduceres på sædvanlig måde. I et foretrukket tilfælde gennemføres reduktionen under anvendelse af phosphortribromid.

35

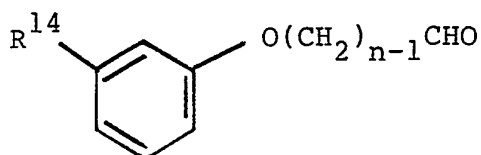
Ved reaktionen mellem eventuelt substitueret ortho-phenylen-diamin og en forbindelse med formlen (XII) er Q passende C_{1-4} -alkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy. Reaktionen gennemføres i et i alt væsentligt inaktivt opløsningsmiddel, f.eks. C_{1-4} -alkanol, ved en temperatur, der ikke er ekstrem, passende omgivelsernes temperatur.

Farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen (I) kan fremstilles ud fra den tilsvarende base af forbindelserne med formlen (I) på sædvanlig måde. Basen kan f.eks. omsættes med en syre i en C_{1-4} -alkanol, eller der kan anvendes en ionbytterharpiks. Saltene af forbindelserne med formlen (I) kan omdannes indbyrdes under anvendelse af ionbytterharpikser. Salte, der ikke er farmaceutisk acceptable, kan derfor anvendes, da de kan omdannes til farmaceutisk acceptable salte.

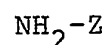
Forbindelserne med formlen (III) kan fremstilles ved hjælp af fremgangsmåderne fra de europæiske patentpublikationer nr. 13071 og 15138 og GB-patentansøgning 2030979A. Forbindelserne med formlen (VI), hvori m er 1 kan fremstilles ved omsætning af en tilsvarende forbindelse med formlen (IV) med en aminoalkanol og derpå omdannelse af en hydroxygruppe til en gruppe L^1 . Forbindelserne med formlen (IX) kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen (III) og cyanogenbromid.

Forbindelserne med formlen (VII) kan fremstilles på tilsvarende måde som beskrevet i forbindelse med fremstillingen af forbindelser med formlen (I), f.eks. ved omsætning af en forbindelse med formlen (VI) med en analog til formlen (V), hvori R^1R^2N-Y er erstattet med R^{13} forudsat, at R^{13} er beskyttet på passende og nødvendig måde.

Forbindelserne med formlen (VIII), hvori R^{15} er $CH=N$, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen (XIII) med en forbindelse med formlen (XIV):

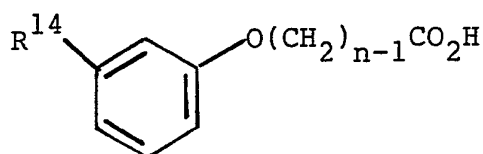


(XIII)



(XIV)

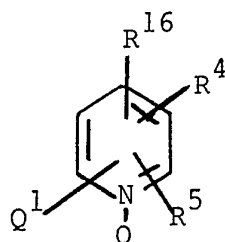
hvor R^{14} , n og Z har de tidligere definerede betydninger, eventuelt i nærværelse af en sur katalysator. Forbindelserne med formlen (VIII), hvori R^{15} er $-CONH-$, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen (XIV) med et aktiveret derivat af en forbindelse med formlen (XV):



(XV)

hvor R^{14} og n har de tidligere definerede betydninger. Egnede aktive derivater er acylhalogenider, anhydrider og aktiverede estere. Aldehyderne med formlen (XIII) og syrerne med formlen (XV) og derivater deraf kan fremstilles på sædvanlig måde.

Forbindelserne med formlen (XI) kan fremstilles ved hjælp af fremgangsmåder, der er analoge med de, der er beskrevet i forbindelse med fremstillingen af forbindelser med formlen (I). R^3 er passende benzyloxy eller C_{1-6} alkoxy i parastilling til N-O-gruppen. En forbindelse med formlen (III) kan f.eks. omsættes med en forbindelse med formlen (XVI):



(XVI)

hvor Q^1 er en afgangende gruppe, f.eks. chlor eller brom, R^4 og R^5 har de tidligere definerede betydninger, og R^{16} er en gruppe R^3 eller en gruppe, der kan omdannes dertil, f.eks. nitro, som kan omdannes til benzyloxy eller C_{1-6} alkoxy, og derefter, hvor det er passende, omdannelse af R^{16} til en gruppe R^3 , som tidligere defineret.

Forbindelserne med formlen (XII) kan fremstilles ved hjælp af i teknikken kendte metoder. Forbindelser, hvor Q er C_{1-6} alkoxy, kendes specielt fra eller kan fremstilles ved hjælp af fremgangsmåderne, der er beskrevet i EP-A-87274 og EP-A-50407.

Den følgende beskrivelse og eksemplerne tjener til at belyse opfindelsen.

Eksempel 1

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzoxazol

Ved 0°C og under nitrogen blev 2-chlorbenzoxazol (0,17 g) sat til 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (0,28 g) og triethylamin (0,40) i ethanol (2 ml). Reaktionsblandingen blev omrørt i en time ved 0°C , omrørt ved stuetemperatur i 16 timer, indampet under reduceret tryk og underkastet søjle-kromatografi på silica (chloroform:methanol 25:1) til opnåelse af titelforbindelsen som en olie (0,35 g). Denne blev behandlet med vandfri oxalsyre (2,1 ækvivalenter) i methanol (5 ml). Tilsætning af diethylether gav 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzoxazoldioxalat (0,245 g), smeltepunkt $172-174^\circ\text{C}$ (omkrystalliseret fra isopropanol-ethylacetat).

0

Eksempel 22-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-chlorpyridin

5

10

15

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,17 g) og 2,3-dichlorpyridin (1,27 g) blev opløst i 3-methylpyridin (6 ml) og omrørt under tilbagesvaling i 16 timer. Størstedelen af reaktionsmidlet blev fjernet ved vacuumdestillation (120 torr, 70-80°C), og resten blev neutraliseret med vandig kaliumcarbonat (5%, 40 ml) vasket med vand (2 x 100 ml) og ekstraheret i chloroform (40 ml). Chloroformekstrakten blev indampet under reduceret tryk og underkastet søjlekromatografi (chloroform:metanol 25:1) til opnåelse af titelforbindelsen som en olie (1,15 g). Denne blev behandlet med oxalsyre som i eksempel 1 til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-chlorpyridindioxalat (1,1 g), smeltepunkt 154-155°C.

Eksempel 3

20

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinolin

25

30

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,0 g) og 2-chlorquinolin (1,31 g) blev smeltet ved 140°C i to timer. Olieresten blev optaget i methanol/vand (5:50), neutraliseret med fast kaliumcarbonat og ekstraheret i chloroform. Chloroformekstrakten blev tørret, indampet under reduceret tryk og underkastet middeltrykvæskrokromatografi (chloroform) til opnåelse af titelproduktet som en olie (0,77 g). Denne blev behandlet med maleinsyre til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinolindimaleat (0,4 g), smeltepunkt 148-150°C (omkrystalliseret fra ethanol).

35

0

Eksempel 42-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyrimidin

5

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,0 g) og 2-chlor-pyrimidin (0,92 g) blev smeltet ved 160°C i en time. Reaktionsblandingen blev oparbejdet på tilsvarende måde, som beskrevet i eksempel 3 til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med oxalsyre til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyrimidindioxalat (0,8 g), smeltepunkt 181-183°C (omkrystalliseret fra methanol).

10

Eksempel 5

15

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol

20

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (7,0 g) og 2-chlorbenzthiazol (5,26 g) blev opløst i dichlormethan for at sikre god blanding. Opløsningsmidlet blev derpå afdampet, og resten smeltet ved 130°C i 16 timer. Den afkølede reaktionsblanding blev underkastet kromatografi på silica (chloroform:methanol 10:1) til opnåelse af titelforbindelsen som en olie (8,5 g). Denne blev behandlet med maleinsyre i isopropanol til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazoldimaleat, smeltepunkt 113°C (dekomponering) (omkrystalliseret fra ethylacetat og isopropanol-ethylacetat).

25

Eksempel 6

30

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridin

35

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (20 g) og 2-brompyridin (12,64 g) blev omrørt ved 125°C i 3 1/2 dage. Den afkølede reaktionsblanding blev underkastet søjlekromatografi på silica (chloroform:methanol 10:1) til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre i ethanol for efter tilsætning af diethylether at opnå

0

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridindiamaleat som et hvidt fast stof (11,40 g), smeltepunkt 116-117°C (omkrystalliseret fra isopropanol).

5

Eksempel 7

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-6-methoxypyridin

10

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (14,90 g) og 2-brom-6-methoxypyridin (5,64 g) blev opvarmet under omrøring i et oliebad ved 165-170°C i 5 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, opløst i fortyndet saltsyre til pH-værdi 3-4, vasket med ether (5 gange), indstillet på pH-værdi 9-10 med fortyndet natriumhydroxid og ekstraheret i ether (5 gange). pH-værdien blev indstillet efter hver ekstraktion. De sidstnævnte ether-ekstrakter blev forenet, tørret (MGSO₄), inddampet under reduceret tryk og underkastet middeltrykkromatografi på silica under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en olie (2,45 g). Denne blev behandlet med maleinsyre i ethanol til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-6-methoxypyridindimaleat (2,71 g), smeltepunkt 114,5-115°C.

20

25

Eksempel 8

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4-ethoxy-quinolin

30

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (9,93 g) og 2-chlor-2-ethoxyquinolin (4,15 g) blev smeltet ved 160°C i 4 1/4 time. Reaktionsblandingen blev afkølet, opløst i fortyndet saltsyre til pH-værdi 6 og vasket med diethylether (2 gange). Opløsnings pH-værdi blev indstillet på 5 og derpå blev ekstraheret kontinuerligt i chloroform. Chloroformekstrakten blev ind-

35

dampet under reduceret tryk, opløst i vand, indstillet til pH-værdi 9 med vandig natriumhydroxid og ekstraheret i diethyl-

ether (7 gange) og chloroform (2 gange). Ether- og chloroform-
ekstrakterne blev tørret (MgSO_4) og inddampet til opnåelse
af titelforbindelsen som en olie (7,92 g). Denne blev behandlet
med maleinsyre i ethanol til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidino-
methyl)phenoxy]propylamino]-4-ethoxyquinolindimaleat (8,24 g),
smeltepunkt 145,5-147,5°C (omkrystalliseret fra ethanol).

Eksempel 9

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]thiazol

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (7,45 g) og 2-brom-
thiazol (2,46 g) i pyridin (25 ml) blev omrørt under tilbage-
svaling i 20 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, inddampet
og fordelt mellem chloroform og vand. Chloroformlaget blev
inddampet og underkastet middeltryksøjlekromatografi på silica
(chloroform:methanol 19:1) til opnåelse af titelforbindelsen
som en olie. Denne blev omdannet til 2-[3-[3-(piperidinomet-
hyl)phenoxy]propylamino]thiazoldihydrochlorid, smeltepunkt
192,5-193,5°C (omkrystalliseret fra isopropanol-ethylacetat).

Eksempel 10

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-1-methyl- benzimidazol

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,41 g) og 1-methyl-
2-methylthiobenzimidazol (1,57 g) blev smeltet ved 150°C i
6 timer. Den afkølede rest blev underkastet søjlekromatografi
på silica (chloroform:methanol 19:1) til opnåelse af titel-
forbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre
til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-
1-methylbenzimidazoldimaleat (0,87 g), smeltepunkt 153-154°C
(omkrystalliseret fra isopropanol).

Eksempel 113-[3-[3-(piperadinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridin

5 i) 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propionsyre (GB-patentansøgning 2047238A) som hydrochloridet (3,0 g) blev suspenderet i dichlormethan (70 ml) og behandlet med dimethylformamid (15 dråber) og thionylchlorid (4,73 g). Opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer og inddampet, og resten blev
10 opløst i vandfri dimethylformamid (35 ml). Denne opløsning blev under omrøring langsomt sat til 3-aminopyridin (0,94 g) i dimethylformamid (35 ml). Triethylamin (2,18 g) blev derpå tilsat, og blandingen blev omrørt i 5 timer, hvorefter den fik lov til at henstå natten over. Opløsningen blev hældt
15 i vand (220 ml), og pH-værdien blev indstillet på 9. Der blev derpå ekstraheret i ethylacetat (3 gange 100 ml). De organiske ekstrakter blev forenet, tørret og inddampet, og resten blev behandlet med petroleumsether (40-60°C) til opnåelse af 3-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propionamido]-pyridin som et lysebrungult fast stof (1,21 g), smeltepunkt 92-96°C.

ii) Produktet fra del i) ovenfor (1,19 g) i tetrahydrofuran (80 ml) blev tilsat langsomt til en omrørt suspension af lithiumaluminiumhydrid (0,80 g) i tetrahydrofuran (60 ml). Blandingen blev omrørt under tilbagesvaling i 2 1/2 time og afkølet, og hydridoverskuddet blev nedbrudt. Blandingen blev filtreret, inddampet, opløst i dichlormethan (100 ml), vasket med vand, tørret og inddampet til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyreisopropanol til
30 opnåelse af 3-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridindimaleat (1,55 g), smeltepunkt 120,5-122°C (omkrystalliseret fra isopropanol).

0

Eksempel 121-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]isoquinolin

5 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,04 g) og 1-methyl-sulfonylisoquinolin (1,70 g) blev smeltet ved 135°C i 5 1/4 time. Den afkølede reaktionsblanding blev optaget i methanol, filtreret, inddampet og underkastet middeltryksøjlekromatografi på silica (chloroform:methanol 1:19 - under anvendelse af
10 chloroform i den anden søjle) til opnåelse af titelforbindelsen (0,56 g) som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre (0,35 g) i varm ethanol til opnåelse af 1-[3-[3-(piperidino-methyl)phenoxy]propylamino]isoquinolindimaleat ved afkøling (0,15 g), smeltepunkt 103-105°C (omkrystalliseret fra ethanol).

15

Eksempel 132-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino-4-benzyloxy-pyridin

20

i) 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (6,21 g), 2-chlor-4-nitropyridin-N-oxid (4,36 g) og triethylamin (6,32 g) blev rørt i ethanol (30 ml) under tilbagesvaling i 3 1/2 time. Reaktionsblandingen blev afkølet lidt efter lidt til 0°C til
25 opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4-nitropyridin-N-oxid (4,23 g), smeltepunkt 90-90,5°C.

Ved en alternativ metode kan 0,8 hydrobromid/0,2 hydrochlorid-saltet af det ovennævnte N-oxid fremstilles, som angivet
30 nedenfor.

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (16,67 g, 0,047 mol), 2-brom-4-nitropyridin-N-oxid (9,91 g, 0,453 mol) og triethylamin (14 ml, 0,10 mol) blev omrørt under tilbagesvaling i methanol (90 ml) i 6 timer. Ethanol blev fjernet under reduceret tryk til opnåelse af en olie, der blev opløst i 2N-saltsyre til
35 opnåelse af en opløsning med pH-værdi 3 (indstilling med 2N-

0

natriumhydroxidopløsning om nødvendigt). Opløsningen blev ekstraheret kraftigt med chloroform, og de forenede, tørrede chloroformlag blev koncentreret under reduceret tryk til et olieagtigt fast stof, som blev henstillet under en ringe mængde methanol natten over. De resulterende gule krystaller (11,7 g, 56%) blev filtreret og vasket med kold methanol til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4-nitropyridin-N-oxid, 0,8 hydrobromid - 0,2 hydrochlorid, smeltepunkt 197-198°C (omkrystalliseret fra ethanol).

10

ii) Benzylalkohol (0,99 g, 0,95 ml, 0,0092 ml) blev dryppet til en suspension af natriumhydrid (0,37 g, 0,0076 mol) (50% dispersion i olie) i dimethylformamid (20 ml) ved stuetemperatur under nitrogen. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorpå 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4-nitropyridin-N-oxid (som 0,8 hydrobromid - 0,2 hydrochlorid-salt) (1,4 g, 0,003 mol) suspenderet i dimethylformamid (30 ml) blev tilsat. Til den mørkeblå blanding (indeholdende anion) blev derfor tilsat mere benzylalkohol (5 ml, overskud) og blandingen opvarmet til 80°C i 2 timer. Derefter var reaktionen stadig ufuldstændig, men den blev afsluttet 5 minutter efter tilsætning af natriumhydrid (0,37 g, 0,0076 mol).

20

Den brune opløsning blev hældt i vand (250 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 gange 50 ml), og de forenede ekstrakter blev vasket med en ringe mængde vand og ekstraheret i 2N-saltsyre (3 x 35 ml). De sure ekstrakter blev vasket med ethylacetat (50 ml) og indstillet til pH-værdi 10 med 50% natriumhydroxidopløsning og derpå igen ekstraheret i ethylacetat (3 x 25 ml). De forenede organiske ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret og koncentreret under reduceret tryk til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-benzyloxy-pyridin-N-oxid, som et brunt skumlignende fast stof, (1,1 g). Omkrystallisation fra dichlormethan/40-60°C petroleumsether gav 2-[3-[3-(piperidinomethyl)-phenoxy]propylamino]-4-benzyloxy-pyridin-N-oxid.

30

35

På tilsvarende måde blev den 4-nitropyridin-N-oxid-frie base (1,55 g) omdannet til 4-benzyloxy-pyridin-4-oxidet (1,1 g), smeltepunkt 143-145,5°C (omkrystalliseret fra dichlormethan/40-60°C petroleumsether).

iii) En del af produktet fra ii) ovenfor (1,10 g) i ethanol (100 ml) blev underkastet hydrogenering ved 345 kPa i nærværelse af Raney nikkel (ca. 0,1 g). Efter 5 timers forløb blev reaktionsblandingen filtreret og vasket med ethanol. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino-4-benzyloxy-pyridin (1,07 g) som en olie. Denne blev opløst i ether og behandlet med valinsyre i ethanol til opnåelse af dimaleat-saltet (1,08 g), smeltepunkt 145,5-147,5°C (omkrystalliseret fra ethanol).

Eksempel 14

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4,5-dimethyl-thiazol

i) Thionylchlorid (23,8 g) blev tilsat langsomt til en afkølet (0°C) blanding af 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propionsyre og dimethylformamid (0,5 ml) i dichlormethan (100 ml). Den resulterende suspension blev omrørt ved stuetemperatur natten over, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk til opnåelse af 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propionylchloridhydrochlorid (18,9 g) som en olie.

ii) En del af produktet fra i) (4,1 g), 2-amino-4,5-dimethyl-thiazolhydrochlorid (2,12 g) og triethylamin (20 ml) i dimethylformamid (30 ml) blev omrørt i 4 timer ved stuetemperatur, henstillet natten over og derpå fordelt mellem chloroform og vand. Chloroformlaget blev vasket med vand, tørret og ind-dampet til dannelse af en sort olie, som blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af chloroform: methanol (10:1) som elueringsmiddel til opnåelse af 2-[3-[3-

0

(piperidinomethyl)-phenoxy]propionamido]-4,5-dimethylthiazol
(0,45 g).

5

10

15

20

25

iii) En opløsning af produktet fra del ii) (0,45 g) i tør tetrahydrofuran (20 ml) blev langsomt sat til en omrørt suspension af lithiumaluminiumhydrid (0,46 g) i tetrahydrofuran (70 ml), og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i en time. Vandig ammoniumchlorid blev tilsat dråbevis indtil brusningen ophørte efterfulgt af tilsætning af ethylacetat. Den resulterende blanding blev filtreret, og ethylacetatlaget blev vasket med vand, tørret og inddampet til opnåelse af en grøn olie, som først blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af diethylether: 33% ethylamin i ethanol (50:1) som elueringsmiddel, og for det andet præparativ højtryks(high performance)søjlekromatografi under anvendelse af 50% acetonitril i vandig ammoniumacetat (0,1 ml) som elueringsmiddel. De ønskede fraktioner fra den præparative søjle blev forenet, inddampet til ca. 1/3 volumen og ekstraheret med chloroform. Chloroformekstrakterne blev tørret og inddampet til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre i isopropanol for efter omkrystallisation fra isopropanol/ethylacetat at give 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-4,5-dimethylthiazoldimaleat som hvide krystaller (52 mg), smeltepunkt 123-125°C.

Eksempel 15

30

2-[5-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]pentylamino]benzthiazol

35

5-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]pentylamin (0,8 g) og 2-chlorbenzthiazol (0,53 g) blev smeltet ved 140°C i 3 timer. Den afkølede rest blev underkastet middeltryksøjlekromatografi på silica under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev omdannet til 2-[5-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]pentylamino]-benzthiazoldihydrochlorid (0,18 g), smeltepunkt 140-145°C (omkrystalliseret fra ethanol/ether).

0

Eksempel 162-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethylamino]benzthiazol

- 5 i) En blanding af 3-(piperidinomethyl)phenol (7 g), chloracet
tonitril (2,77 g) og kaliumcarbonat (5,06 g) i tør acetone
(100 ml) blev omrørt under tilbagesvaling natten over. Reak-
tionsblandingen blev filtreret, og filtratet blev inddampet
til opnåelse af en rest, der blev underkastet søjlekromatografi
10 på silica under anvendelse af chloroform:methanol (20 ml)
som elueringsmiddel til opnåelse af 3-(piperidinomethyl)phenoxy-
acetonitril (5,6 g).
- 15 ii) En filtreret opløsning af produktet fra i) (5,6 g) i tør
diethylether (600 ml) blev tilsat dråbevis i løbet af to timer
til en omrørt suspension af lithiumaluminiumhydrid (1,06 g)
i diethylether (100 ml). Den resulterende blanding fik lov
til at henstå natten over, og hydridoverskuddet blev nedbrudt
ved dråbevis tilsætning af vandig ammoniumchlorid indtil brus-
20 ning ophørte. Blandingen blev filtreret og inddampet til opnåel-
se af 2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethylamin (5,11 g).
- 25 iii) En del af produktet fra ii) (2,52 g) og 2-chlorbenzthiazol
blev smeltet ved 100°C i 4 timer og derpå ved 125°C i 4 timer.
Den afkølede rest blev underkastet søjlekromatografi på silica
under anvendelse af dichlormethan:methanol:ammoniumhydroxid
(90:5:0,5) som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindel-
sen. Denne blev behandlet med maleinsyre i isopropanol til
30 opnåelse 2-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethylamino]benz-
thiazoldimaleat (1,47 g), smeltepunkt 141-142°C (omkrystal-
liseret fra isopropanol/ethylacetat).

35

0

Eksempel 172-[4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butylamino]benzthiazol

5

På tilsvarende måde, som beskrevet i eksempel 16 ii), gav reaktion mellem 4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butyronitril (2,58 g) og lithiumaluminiumhydrid (0,46 g) 4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butylamin (2,55 g) som en olie. Denne olie og 2-chlorbenzthiazol (1,81 g) blev smeltet ved 130°C i 4 timer. Den afkølede rest blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af dichlormethan:methanol:ammoniumhydroxid (90:5:05) som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen (1,6 g), smeltepunkt 92-93°C (omkrystalliseret fra toluen).

15

Eksempel 182-[3-[3-(piperadinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-methoxy-
pyridin

20

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (3,97 g) og 2-brom-3-methoxypyridin (1,50 g) blev opvarmet under omrøring til 100°C i 48 timer. Den afkølede rest blev fordelt mellem chloroform og vand. De vandige lag blev yderligere ekstraheret med chloroform, og de forenede chloroformlag blev vasket med vand, tørret og indampet til tørhed. Den brune rest blev opløst i vandig eddikesyre til pH-værdi 4 og ekstraheret med ether til fjernelse af uomsat 2-brom-3-methoxypyridin. Den vandige opløsning blev gjort basisk med kaliumcarbonat til pH-værdi 9-10 og derpå ekstraheret med chloroform. De forenede chloroformekstrakter blev vasket, tørret og indampet til tørhed. Resten blev underkastet søjlekromatografi på silica på chloroform som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre i isopropanol til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-3-methoxypyridindimaleat (0,82 g) som et hvidt fast stof, smeltepunkt 111-112°C (omkrystalliseret fra acetone-ethylacetat).

35

0

Eksempel 194-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinazolin

5 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,48 g) og 4-chlor-
quinazilin (1,64 g) blev omrørt i acetone (30 ml) ved stue-
temperatur i 7 dage. Acetonen blev afdampet, og olieresten
blev opløst i 2N-saltsyre. Den sure opløsning blev ekstraheret
10 med ethylacetat. Den vandige opløsning blev derpå gjort basisk
til pH-værdi 9 og blev ekstraheret med ethylacetat. Et fast
stof udkrystalliseredes fra den basiske ethylacetatekstrakt
og blev opsamlet og opløst i chloroform. Chloroformopløsningen
blev vasket med vand, tørret og indampet til tørhed. Resten
blev omkrystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af titel-
15 forbindelsen (0,6 g), smeltepunkt 111°C.

Eksempel 204-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinolin

20

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino (13,51 g) og 4-
chlorquinolin (4,45 g) blev opvarmet under omrøring ved 155°C
i 2 1/2 time. Den afkølede reaktionsblanding blev opløst i
25 2N-saltsyre til pH-værdi 3-4, og den sure opløsning blev eks-
traheret med ethylacetat. Den vandige opløsning blev derpå
gjort basisk til en pH-værdi på over 9 og blev ekstraheret
med chloroform adskillige gange. De forenede chloroformekstrak-
ter blev tørret og indampet til tørhed til opnåelse af titel-
forbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med maleinsyre
30 i ethanol til opnåelse af 4-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]-
propylamino]quinolindimaleat (8,9 g), smeltepunkt 127-127,5°C
(omkrystalliseret fra isopropanol).

35

0

Eksempel 212-[3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol

5 3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamin (2,38 g) og 2-chlorbenzthiazol (1,94 g) blev smeltet ved 130°C i to timer. Den afkølede rest blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af cloroform efterfulgt af chloroform:methanol (25:1) som elueringsmiddel til opnåelse af titelforbindelsen
10 som en gul olie. Denne blev omdannet til 2-[3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazoldihydrochlorid (0,37 g), smeltepunkt 154-155°C (omkrystalliseret fra ethanol/ether).

15

Eksempel 222-[3-[3-(pyrrolidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol

20 3-[3-(pyrrolidinomethyl)phenoxy]propylamin (2,0 g) og 2-chlorbenzthiazol (1,45 g) blev smeltet ved 130°C i 2 1/2 time. Den afkølede reaktionsblanding blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af chloroform og derpå chloroform:methanol (10:1) som elueringsmidler til opnåelse
25 af titelforbindelsen som en gul olie. Denne blev behandlet med maleinsyre i ethanol til opnåelse af 2-[3-[3-(pyrrolidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazoldimaleat (0,35 g), smeltepunkt 91-92°C (omkrystalliseret fra isopropanol/ether).

30

Eksempel 232-[3-[3-(hexahydroazepinomethyl)phenoxy]propylamino]-benzthiazol

35 På tilsvarende måde, som beskrevet i eksempel 22, blev produktet opnået ved reaktion mellem 3-[3-(hexahydroazepinomethyl)phenoxy]propylamin og 2-chlorbenzthiazol behandlet med maleinsyre til opnåelse af 2-[3-[3-(hexahydroazepinomethyl)phenoxy]pro-

pylamino]benzthiazoldimaleat (0,86 g), smeltepunkt 112-113°C (omkrystalliseret fra ethanol/ether).

Eksempel 24

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]-5,6-dimethylbenzthiazol

i) En opslætning af 2-amino-5,6-dimethylbenzthiazol (3,33 g) i iseddikesyre (35 ml) blev sat langsomt til en afkølet (under 20°C) opløsning af natriumnitrit i koncentreret svovlsyre (20 ml) med konstant omrøring. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1/2 time, medens temperaturen blev holdt under 20°C. Ether (300 ml) blev langsomt tilsat, og den resulterende blanding blev omrørt ved 0°C i en time. Der blev opsamlet et bundfald, som blev sat direkte til en kold opløsning af cuprøschlorid (1,85 g) i saltsyre (5N, 70 ml). Blandingen blev neutraliseret ved tilsætning af kaliumcarbonat, og dannet brunt bundfald blev opsamlet. Dette blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af chloroform som elueringsmiddel til opnåelse af 2-chlor-5,6-dimethylbenzthiazol (273 mg), smeltepunkt 175°C.

ii) Produktet fra i) (273 mg) og 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]-propylamin (343 mg) blev smeltet ved 140°C i 6 timer. Resten blev optaget i chloroform, og opløsningen blev vasket med vand, tørret og inddampet til opnåelse af et fast stof. Dette faste stof blev underkastet søjlekromatografi på silica under anvendelse af dichlormethan:methanol:ammoniumhydroxid (90:5:0,5) som elueringsmiddel til opnåelse af 2-[3-[3-(piperidinomethyl)-phenoxy]propylamino]-5,6-dimethylbenzthiazol (237 mg), smeltepunkt 126-127°C (omkrystalliseret fra ethanol).

0

Eksempel 254(5)-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]imidazol

5

10

15

3-(piperidinomethyl)phenol (2 g), 4(5)-[2-(brom)-ethyl]imidazolhydrobromid (1,6 g) og kaliumcarbonat (2,7 g) blev omrørt under tilbagesvaling i acetone (20 ml) i 24 timer. Acetone blev afdampet under reduceret tryk til opnåelse af en olierest, som blev underkastet søjlekromatografi to gange (chloroform: methanol:ammoniakopløsning 95:5:1 som det første elueringsmiddel og ethylacetat:methanol 95:5 som det andet elueringsmiddel) til opnåelse af titelforbindelsen som en olie. Denne blev behandlet med oxalsyre til opnåelse af 4(5)-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]imidazoldioxalat, smeltepunkt 187-190°C (omkrystalliseret fra ethanol-vand).

Eksempel 26

20

2-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]-1H-benzimidazol

25

30

35

3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propionnitril (1,5 g) EP-A-87274 blev opløst i chloroform (30 ml) og afkølet til 0°C og methanol (0,84 g) blev tilsat. Tør hydrogenchloridgas blev boblet i opløsningen i 3 timer. Opløsningen fik lov til at henstå ved lav temperatur natten over og blev inddampet under reduceret tryk til opnåelse af methyl-3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylimidathydrochlorid som en olie (3,77 g), der ikke blev isoleret. Denne blev optaget i methanol (20 ml) efterfulgt af tilsætning af ortho-phenylendiamin (1,16 g) og omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen blev inddampet under reduceret tryk til opnåelse af en olieagtig rest, der blev optaget i vand, neutraliseret med kaliumcarbonat og ekstraheret i chloroform (3 gange 50 ml), som blev tørret over magnesiumsulfat. Tørringsmidlet blev filtreret fra, chloroformvolumet blev reduceret, og opløsningen blev underkastet middeltrykvaskekromatografi (ethylacetat) til opnåelse af titelforbindelsen som ét fast stof (0,21 g), smeltepunkt 123-125°C (omkrystalliseret fra ethylacetat).

Eksempel 272-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl]-1H-benzimidazol

5 Methyl-4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butyrimidathydrochlorid
(5,3 g) blev fremstillet ved hjælp af fremgangsmåden fra eksem-
pel 8 fra EP-A-87274 og blev ikke isoleret. Det blev derpå
optaget med ethanol (50 ml) efterfulgt af tilsætning af ortho-
phenylendiamin (1,5 g) og omrørt ved stuetemperatur i 2 timer.
10 Ethanol blev fjernet under reduceret tryk til opnåelse af
en olieagtig rest, som blev opløst i vand, neutraliseret med
kaliumcarbonat og ekstraheret i chloroform (2 x 25 ml). Chloro-
formlaget blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og ind-
dampet til et ringe volumen under reduceret tryk, og opløsningen
15 blev underkastet middeltrykvæskrokromatografi (ethylacetat)
til opnåelse af titelforbindelsen som fast stof, smeltepunkt
115-117°C (omkrystalliseret fra ethylacetat).

20 Eksempel 282-[4-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]butyl]-1H-benzimidazol

5-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]pentannitril (1,73 g) blev
opløst i chloroform (20 ml). Denne opløsning blev afkølet
25 til 0°C efterfulgt af tilsætning af methanol (0,81 g). Tør
hydrogenchloridgas blev boblet i opløsningen i 3 timer, hvor-
efter opløsningen blev henstillet ved 0°C. Chloroform blev
fjernet under reduceret tryk til opnåelse af en methyl-5-[3-
30 (piperidinomethyl)phenoxy]pentanimidathydrochlorid som en
olieagtig rest (1,3 g), som ikke blev isoleret. Denne blev
optaget i ethanol (20 ml) efterfulgt af tilsætning af ortho-
phenylendiamin (0,41 g) og omrørt ved stuetemperatur i 2 timer.
Ethanol blev fjernet under reduceret tryk til opnåelse af
35 en olieagtig rest, der blev optaget i vand, neutraliseret
med kaliumcarbonat og ekstraheret i chloroform (3 x 50 ml)
og tørret over magnesiumsulfat, filtreret, indampet til ringe
volumen under reduceret tryk og underkastet middeltrykvæske-

0

kromatografi (ethylacetat) til opnåelse af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 130-131°C (omkrystalliseret fra ethylacetat).

5

Eksempel 29

3(5)-[2-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]ethyl]pyrazol

10

En blanding af 3-(piperidinomethyl)phenol, 3(5)-[2-(brom)-ethyl]pyrazolhydrobromid og kaliumcarbonat i acetone opvarmes til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 30

15

Der fremstilles et farmaceutisk præparat til oral indgift indeholdende:

		vægt%
20	A {	2-[3-(3-(piperidinomethyl)phenoxy)-propylamino]benzthiazoldimaleat 55
		Dibasisk calciumphosphatdihydrat 20
		Godkendt farvestof 0,5
25		Polyvinylpyrrolidon 4,0
	B {	Mikrokrystallinsk cellulose 8,0
		Majsstivelse 8,0
		Natriumglycollat 4,0
30		Magnesiumstearat 0,5

35

Bestanddelene A (idet der kan anvendes lactose eller mikrokrystallinsk cellulose i stedet for dibasisk calciumphosphatdihydrat) sammenblandes, hvorpå der tilsættes en koncentreret opløsning af polyvinylpyrrolidon og granuleres og tørres. De tørrede korn sigtes. Bestanddelene B sættes til de tørrede korn, og blandingen presses til tabletter, der indeholder henholdsvis 100 mg, 150 mg eller 200 mg af den frie base.

0

Andre forbindelser ifølge opfindelsen kan formuleres til farmaceutiske præparater ved hjælp af en lignende fremgangsmåde.

Beskrivelse 1

5

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzimidazol

10

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzimidazol, smeltepunkt 146-148°C blev fremstillet af 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamin og 2-chlorbenzimidazol på tilsvarende måde som i US-patentskrift 4447611.

Biologiske undersøgelsesmetoder og testdata

15

Histamin-H₂-antagonistaktiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen kan påvises ved inhiberingen af histaminfremkaldt tachycardia i det isolerede højre atrium fra marsvin.

20

I atriumtesten på marsvin fastgøres en spontan slående isoleret del af højre atrium fra marsvinet under spænding (300 mg) mellem en forankring og en transducer i et 15 ml vævsbad og neddyppet i McEwens opløsning med konstant luftning ved en temperatur på 37°C. Udgangssignalet fra transducere forstærkes. Udgangssignalet føres videre til en flad lejerecorder.

25

Målte mængder af histamin sættes til vævsbadet således, at histaminkoncentrationen stiger trinvis, indtil hjerterytmen når et maksimum. Vævsbadet udvaskes og fyldes med frisk McEwens opløsning, der indeholder forbindelsen, der undersøges. Opløsningen henstår i kontakt med vævet i 60 minutter, og målte

30

mængder af histamin tilsættes igen, indtil der optegnes en maksimal rytme. Prøven gentages med voksende koncentrationer af den afprøvede forbindelse og dosen af histamin, der giver 50% af den maksimale rytme, optegnes. Et dosisforhold (DR) blev beregnet ved at sammenligne koncentrationerne af histamin,

35

der krævedes til at frembringe 50% maksimal reaktion uden nærværelse og i nærværelse af antagonist. En optegning af Log DR-1 mod LOG D (koncentrationen af forbindelsen, der afprøves) foretages, og skæringspunktet med Log (DR-1) ordinaten

0

tages som et mål for aktiviteten (pA_2 -værdi).

Ved den ovennævnte undersøgelse gav repræsentative forbindelser til brug i præparaterne ifølge opfindelsen følgende data:

5

	pA_2
Forbindelse fra eksempel 1	7,2
Forbindelse fra eksempel 3	6,2
10 Forbindelse fra eksempel 4	5,7
Forbindelse fra eksempel 5	7,6
Forbindelse fra eksempel 6	6,1
Forbindelse fra eksempel 7	6,1
Forbindelse fra eksempel 8	5,7
15 Forbindelse fra eksempel 9	7,4
Forbindelse fra eksempel 10	5,1
Forbindelse fra eksempel 12	6,4
Forbindelse fra eksempel 14	5,6
Forbindelse fra eksempel 16	5,2
20 Forbindelse fra eksempel 17	6,9
Forbindelse fra eksempel 18	6,2
Forbindelse fra eksempel 19	7,7
Forbindelse fra eksempel 21	5,9
Forbindelse fra eksempel 22	7,0
25 Forbindelse fra eksempel 23	6,5
Forbindelse fra eksempel 24	4,6
Forbindelse fra eksempel 25	4,6
Forbindelse fra eksempel 26	4,7
Forbindelse fra eksempel 27	6,5
30 Forbindelse fra eksempel 28	6,9
Forbindelse ifølge beskrivelse 1	7,2

35

Hjernehistamin- H_2 -receptoraffiniteten for repræsentative forbindelser til brug i præparaterne ifølge opfindelsen kan påvises ved ligandbindingsstudier i overensstemmelse med Gajtkowski et al-metoden (Nature, vol 304, p 65 (1983)). Inhi-

0

bering af ^3H -tiotidinbinding til cerebral-cortexmembraner fra marsvin med forbindelserne gav inhiberingskonstanter (K_i), hvorfra følgende data er opnået:

5

pK_i
cortex

10

15

20

25

30

35

Forbindelse fra eksempel 1	7,1
Forbindelse fra eksempel 3	7,9
Forbindelse fra eksempel 4	5,5
Forbindelse fra eksempel 5	7,1
Forbindelse fra eksempel 6	7,0
Forbindelse fra eksempel 7	6,3
Forbindelse fra eksempel 8	6,7
Forbindelse fra eksempel 9	7,2
Forbindelse fra eksempel 10	7,5
Forbindelse fra eksempel 11	6,1
Forbindelse fra eksempel 12	7,4
Forbindelse fra eksempel 14	6,9
Forbindelse fra eksempel 16	6,1
Forbindelse fra eksempel 17	6,8
Forbindelse fra eksempel 18	7,4
Forbindelse fra eksempel 19	7,6
Forbindelse fra eksempel 21	6,2
Forbindelse fra eksempel 22	6,5
Forbindelse fra eksempel 23	5,9
Forbindelse fra eksempel 24	6,4
Forbindelse fra eksempel 25	6,1
Forbindelse fra eksempel 26	5,4
Forbindelse fra eksempel 27	7,0
Forbindelse fra eksempel 28	7,4
Forbindelse ifølge beskrivelse 1	7,6

Hjernehistamin- H_2 -receptoraffinitet kan også påvises ved inhibering af dimaprit-(en specifik H_2 -receptoragonist) stimuleret cyklisk AMP-akkumulering i hippocampalskiver i marsvin i overensstemmelse med Palacios et al's metode (Molecular

0

Pharmacology, 14, 971 (1978)).

		<u>pKi</u>
5		
	Forbindelse fra eksempel 1	7,66
	Forbindelse fra eksempel 3	7,97
	Forbindelse fra eksempel 4	4,64
	Forbindelse fra eksempel 5	7,80
10	Forbindelse fra eksempel 6	7,25
	Forbindelse fra eksempel 9	7,2
	Forbindelse fra eksempel 10	8,70
	Forbindelse ifølge beskrivelse 1	7,43

15 Den krampemodvirkende aktivitet af en forbindelse ifølge opfindelsen kan påvises ved at vise antagonisme af eksperimentielt fremkaldte kramper i mus, f.eks. de, der frembringes ved maksimal elektrochok og de, som følger injektion af leptazol (pentylentetrazol). Forbindelsen fra eksempel 6 beskyttede mod

20 maksimal elektrochokanfald ved doser på 30-100 mg/kg subkutan og mod leptazolfremkaldt tonisk extensorspasme på dosisafhængig måde over intervallet 30-100 mg/kg subkutan. Forbindelsen fra eksempel 5 beskyttede mod maksimale elektrochokanfald i doser på 30-100 mg/kg subkutan og mod leptazolfremkaldt tonisk extensorspasme på dosisafhængig måde over intervallet 10-30 mg/kg subkutan. Forbindelsen fra eksempel 1

25 beskyttede mod maksimale elektrochokanfald ved doser på 30-100 mg/kg subkutan og mod leptazolfremkaldt tonisk extensorspasme ved 10-100 mg/kg subkutan.

30

Under anvendelse af pialarterien fra kat ved in situ eksperimentiel paradigma (se f.eks. Edvinsson et al., J. Pharmac. exp. ther., 225, 168-175 (1983)) har det vist sig, at lokalt anvendt cimitidin antagoniserer pialarterie dilationen fremkaldt

35 af perivaskulær anvendelse af histamin (Wahl & Kuschinsky, Circ. Res. 44, 161-165 (1979)). Intravenøst antagonisere cimiti-

0

din ikke denne histaminvirkning. Forbindelsen fra eksempel 5, anvendt enten lokalt eller intravenøst, antagoniserede pialarteriedilationen fremkaldt af perivaskulært anvendt histamin.

5

10

15

20

25

30

35

Ved hjælp af en undersøgelsesmetode, der omfatter rotter, der er bedøvet med urethan, påvises det, at repræsentative forbindelser til brug i præparaterne ifølge opfindelsen gennemtrænger blod-hjernebarrieren. En radioaktivt mærket forbindelse gives i doser, der er beregnet til at give ca. 2 μ M blodkoncentrationer, sammen med counter-mærket inulin som blodmarkør, gives som en stor intravenøs pille og derpå en intravenøs infusion via den laterale halevene. Koncentrationen af forbindelse og af inulin i blodet overvåges, og infusionen fortsætter i mindst 2 timer, indtil der er opnået ligevægt (eller i det mindste tilnærmelsesvis fast højt blodniveau). Rotten årelades for at formindske blodforureningen af hjernen. Hjernen udtages, skylles hurtigt i saltvand og dissekteres på en afkølet glasplade under anvendelse af Glowinski og Iversens metode (1966). Vævet vejes og opløses derpå i et vævsopløsningsmiddel, f.eks. Soluene-10, natten over ved 37°C i prøveglas. (1 ml Soluene til 150 ml væv). Iseddikesyre sættes til hvert prøveglas for at neutralisere soluenen og formindske kemilumiscens. Dimilume-30 (15 ml) tilsættes som scintillationsmiddel, og prøveglassene henstår i 12 timer i scintillations-tælleren for yderligere at reducere kemiluminescensen før tælling af aktiviteten. Det prøvede inulin anvendes til at korrigere for rest blod i hjernen, da inulin ikke gennemtrænger blod-hjernebarrieren og forbliver udelukkende i blodet. Det molære forhold af forbindelsen i hjernen til forbindelsen i blodet beregnes derpå således, at jo højere tallet er, jo større er forbindelsens evne til at gennemtrænge blod-hjernebarrieren.

Forbindelsen fra eksempel 6 gav værdier på 6,5 og 4,7 ved to forskellige undersøgelser. Forbindelsen fra eksempel 1 gav værdier på 1,8 og 1,4, forbindelsen fra eksempel 5 gav værdier på 0,8, 1,2, 1,8 og 2,0 i fire forskellige forsøg, og forbindelsen fra eksempel 9 gav værdier på 2 og 3,6. Til

0

sammenligning gav cimitidin værdier på 0,04 og 0,01, og ranitidin påvises ikke over baggrunds-¹⁴C-niveauer. Imipramin, et middel mod depressioner, der virker på centralnervesystemet, giver en værdi på 3,5.

5

(*Soluene-100 er et vævsopløsningsmiddel og er United Technologies Packard's varemærke. Dimilume-30 er et scintillationsmiddel og United Technologies Packard's varemærke).

10

Forbindelserne, der er beskrevet i eksemplerne 5 og 6, havde log P octanol/vand-værdier på henholdsvis 1,46 og 2,88, hvilket er tegn på, at forbindelserne er signifikant lipofile. Til sammenligning har cimitidin en værdi på 0,4.

15

Det har vist sig, at forbindelsernes evne til at gennemtrænge blod-hjernebarrieren kan bestemmes ved målin af deres Δ log P-værdier. Δ log P er defineret som forskellen mellem log P octanol/vand og log cyclohexan/vand. Forbindelserne, der er beskrevet i eksemplerne 5 og 6, havde Δ log P-værdier på henholdsvis 1,74 og 1,07. Δ log P-værdien for cimitidin er over 3. En nøjagtig sammenlignelig Δ log P-værdi for cimitidin findes ikke, da cyclohexan/vand-fordelingskoefficienten for cimitidin er for ekstrem lav til let at kunne bestemmes.

20

25

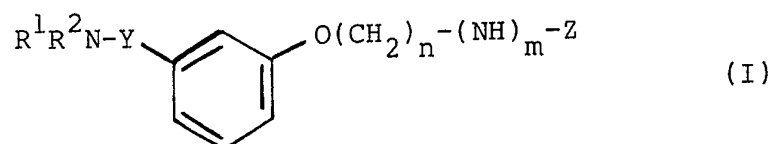
30

35

P a t e n t k r a v

1. Aminoalkylphenoxyalkylforbindelse, k e n d e t e g n e t ved formlen (I):

5



10 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvori:

R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er forbundet, betegner en pyrrolidino-, piperidino- eller hexahydroazepinoring,

15

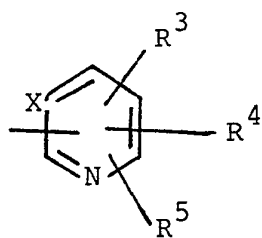
Y er ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkyl,

n er 2-5,

20 m er 0 eller 1,

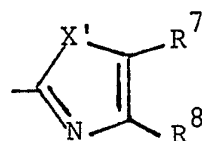
Z , når m er 1, er en gruppe med formlen (a) eller (b):

25



(a)

30



(b)

hvor X er N eller CR^6 ,

X' er oxygen, NR^9 eller svovl,

35

R^3-R^8 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, halogen, benzyloxy eller C_{1-6} alkoxy,

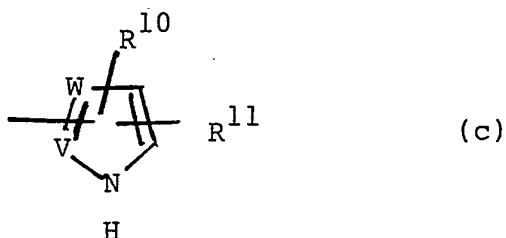
R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, eller

vilkårligt to af R^3-R^8 på nabocarbonatomer kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt er substitueret med indtil 3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl, benzyl eller benzyloxy,

med den forudsætning at R^9 ikke er hydrogen, når R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en benzenring:

og med den yderligere forudsætning, at når X' er oxygen, er R^7 og R^8 uafhængigt af hinanden C_{1-6} alkyl, phenyl, hydrogen eller benzyl, eller R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en eventuelt substitueret benzenring,

Z, når m er 0, er gruppe med formen (c):



hvor:

enten V eller W er N, og det andet er C, R^{10} og R^{11} uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkoxy og halogen,

eller R^{10} og R^{11} , når W er N, og $-O(CH_2)_n$ -kæden er bundet til V, kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt er substitueret med 1-3 grupper valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl og benzyl.

0

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at m er 0, og n er 3 eller 4.

5

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at m er 1, og n er 3.

4. Forbindelse ifølge ethvert af kravene 1 til 3, k e n - d e t e g n e t ved, at R^1R^2N-Y- er piperidinomethyl.

10

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at R^7 og R^8 uafhængigt af hinanden er hydrogen, eller R^7 og R^8 er forbundet til dannelse af en benzenring.

15

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at V er C, og W er N, $-O(CH_2)_n-$ -kæden er bundet til V, og R^{10} og R^{11} sammen med carbonatomet, hvortil de er bundet, danner en benzenring.

20

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er:

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]benzthiazol,

25

2-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]pyridin eller

4-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propylamino]quinazolin

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

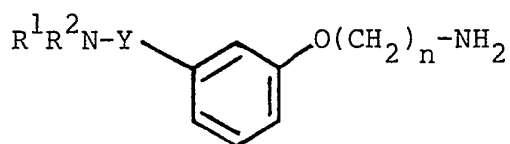
30

8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse ifølge ethvert af kravene 1 til 7 og en farmaceutisk acceptabel bærer.

35

9. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, k e n d e - t e g n e t ved:

a) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, bortset fra dem, hvor X' er oxygen, og R⁷ og R⁸ ikke er forbundet til dannelse af en benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (III) med en forbindelse med formlen (IV):



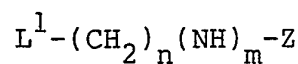
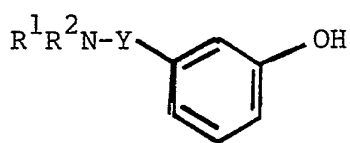
L - Z

(III)

(IV)

hvor R¹, R², Y, n og Z har de i krav 1 definerede betydninger, og L er en gruppe, der kan erstattes med en amin, eller

b) omsætning af en forbindelse med formlen (V) eller et kemisk ækvivalent dertil med en forbindelse med formlen (VI):

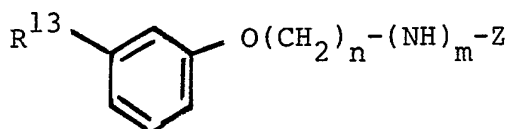


(V)

(VI)

hvor R¹, R², Y, n, m og Z har de i krav 1 definerede betydninger, og L¹ er en gruppe, der kan erstattes med phenol eller en kemisk ækvivalent dermed, eller

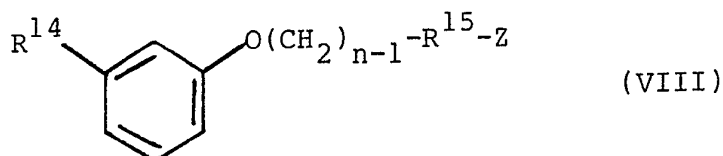
c) omdannelse af en forbindelse med formlen (VII):



(VII)

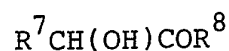
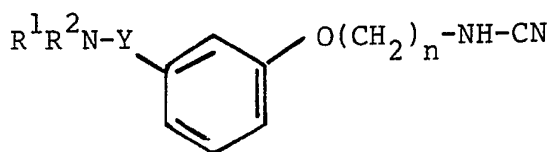
hvor n, m og Z har de tidligere definerede betydninger, og R¹³ er et forstadium for en gruppe R¹R²N-Y-, som tidligere defineret heri,

d) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, reduktion af en forbindelse med formlen (VIII):



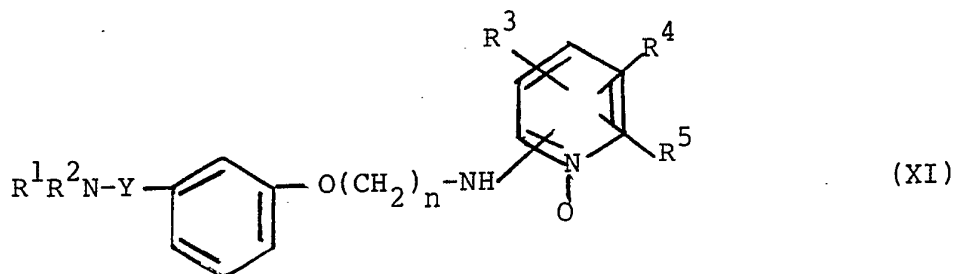
hvor n og Z har de tidligere definerede betydninger, R^{14} er en gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{Y}-$, eller R^{14} har den i krav 1 definerede betydning, og R^{15} er en gruppe $-\text{CH}=\text{N}$ eller $-\text{CONH}-$,

e) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1, X' er oxygen, og R^7 og R^8 ikke forbundet til dannelse af en benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (IX) med en forbindelse med formlen (X):



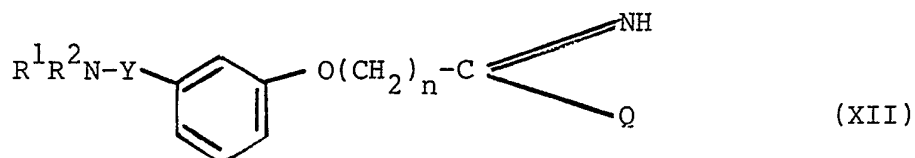
hvor R^1 , R^2 , Y, n, R^7 og R^8 har de i krav 1 definerede betydninger,

f) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 1 og X er CH, reduktion af en forbindelse med formlen (XI):



hvor R^1 , R^2 , Y, n, R^3 , R^4 og R^5 har de i krav 1 definerede betydninger, eller

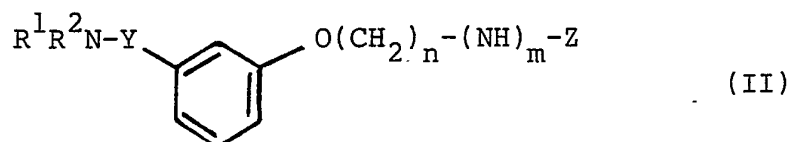
g) til fremstilling af forbindelser, hvori m er 0, W er N, V er C, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -kæden er bundet til V, og R^{10} og R^{11} er forbundet til dannelsen af en eventuelt substitueret benzenring, omsætning af en forbindelse med formlen (XII) og eventuelt substitueret ortho-phenylendiamin:



hvor R^1 , R^2 , Y og n har de tidligere definerede betydninger, og Q er en udskiftelig gruppe,

og derefter om ønsket dannelsen af et farmaceutisk acceptabelt salt.

10. Anvendelsen af en forbindelse med formlen (II) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ved fremstillingen af et medikament til behandling af vaskulær hovedpine:



hvor:

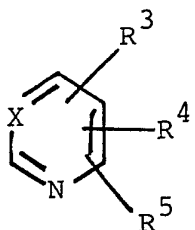
R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er forbundet, betegner en pyrrolidino-, piperidino- eller hexahydroazepinoring,

Y er ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkyl,

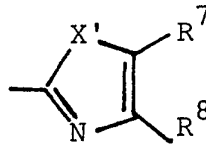
n er 2-5,

m er 0 eller 1,

Z, når m er 1, er en gruppe med formelen (a) eller (b):



(a)



(b)

hvor X er N eller CR⁶,

X' er oxygen, NR⁹ eller svovl,

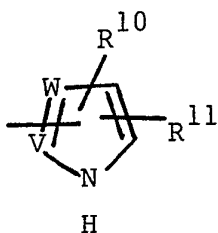
R³-R⁸ uafhængigt af hinanden er hydrogen, C₁₋₆alkyl, phenyl, benzyl, halogen, benzyloxy eller C₁₋₆alkoxy,

R⁹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, eller

vilkårlig to af R³-R⁸ på nabocarbonatomer kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken benzenring eventuelt er substitueret med indtil 3 grupper valgt blandt C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, phenyl, benzyl eller benzyloxy:

og med den forudsætning, at når X' er oxygen, er R⁷ og R⁸ uafhængigt af hinanden hydrogen, C₁₋₆alkyl, phenyl eller benzyl, eller R⁷ og R⁸ er forbundet til dannelse af en eventuelt substitueret benzenring,

Z, når m er 0, er en gruppe med formelen (c):



(c)

0
hvori:

enten V eller W er N, og det andet er C, R^{10} og R^{11} uafhængigt
af hinanden er hydrogen, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkoxy
5 og halogen,

eller R^{10} og R^{11} , når W er N, og $-O(CH_2)_n$ -kæden er bundet
til V, kan være forbundet til dannelse af en benzenring, hvilken
benzenring eventuelt er substitueret med 1-3 grupper valgt
10 blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, phenyl og benzyl.

15

20

25

30

35