



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTELEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 164171

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 471/04, 513/04, 487/04,
473/00, 401/14, 403/12, 405/14

(21) Patentsøknad nr. 844755
(22) Inngivelsesdag 29.11.84
(24) Løpedag 29.11.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,
Turnhoutseweg 30,
B-Beerse, BE.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 31.05.85
(44) Utlegningsdag 28.05.90
(72) Oppfinner FRANS EDUARD JANSSENS, Bonheiden,
JOSEPH LEO GHISLANUS TORREMANS, Beerse,
JOZEF FRANCIS HENS, Nijlen,
THEOPHILUS THERESIA JOANNES MARIA VAN
OFFENWERT, Vosselaar,
BE.

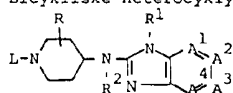
(74) Fullmektig Siv.ing. Jan E. Helgerud,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.11.83 US, nr. 556742,
12.10.84 US, nr. 660608.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
BICYKLISKE HETEROCYKLYHOLDIGE N-(BICYKLISKE
HETEROCYKLYL)-4-PIPERIDINAMINER.

(57) Sammendrag

Bicykliske heterocyklylholdige N-(bicyklisk heterocyklyl)-4-piperidinaminer med formelen



farmasøytisk akseptable syreadisjonsalter derav eller eventuelle kjemiske isomere former
(I) derav, hvori, under visse forutsetninger, $A^1=A^2=A^3=A^4$ er en toverdig rest med formelen
-CH=CH-CH=CH- (a), -N=CH-CH=CH- (b), -CH=N-CH=CH- (c), -CH=CH-N=CH- (d) eller -CH=CH-CH=N-
(e), hvor et eller to hydrogenatomer i restene (a) til (e) hver uavhengig av hverandre kan

erstattes av halogen, laverealkyl, laverealkyloksy, trifluormetyl eller hydroksy; R er valgt blant hydrogen og lavere-
alkyl; R^1 er valgt blant hydrogen, alkyl, cykloalkyl, Ar^1 og laverealkyl substituert med en eller to Ar^1 -rester;

R^2 er valgt blant hydrogen, laverealkyl, cykloalkyl, (laverealkyl)-CO-, laverealkyl-O-(CO)- og Ar^2 -laverealkyl;

L er valgt blant en rest med formelen $Het-C_{sH_{2s}}-N(CH_2)_n$ (f); en rest med formelen $Het-C_{sH_{2s}}-Y-Alk-$ (g); og en rest

med formelen $Het-C_{sH_{2s}}-Z-C-Y-Alk-$ (h) hvori n er 0 eller det hele tall fra og med 1 til og med 6; Alk er laverealkandiyl;
Y er O, S, NR^3 eller en direkte binding; X er O, S, $CH-NO_2$ eller NR^4 ; Z er O, S, NR^5 eller en direkte binding; og Het
er en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende minst et nitrogenatom og kondensert med en
eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring.

Forbindelsenes fremstilling beskrives.

Forbindelsene med formel (I) rapporteres å ha antihistaminegenskaper og serotonin-antagonistiske egenskaper og egner
seg for behandling av allergiske sykdommer.

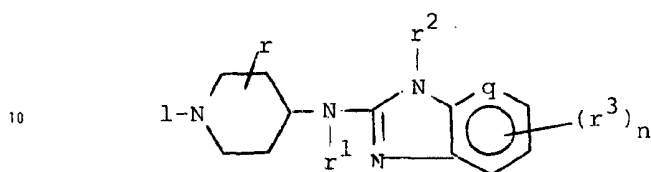
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

164171

1

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av bicykliske heterocyklylholdige N-(bicykliske heterocyklyl)-4-piperidinaminer.

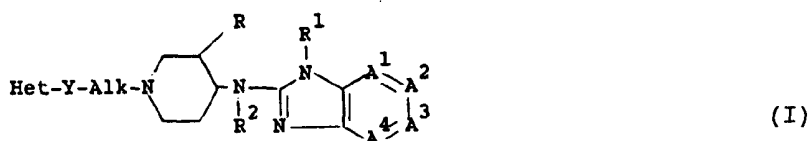
I US-PS 4.219.559 er det beskrevet et antall N-heterocyklyl-4-piperidinaminer med formelen



som rapporteres å være brukbare som antihistaminmidler.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen skiller seg fra den kjente teknikk i det vesentlige ved arten av 1-piperidinyll-substituenten og ved det faktum at forbindelsene ifølge oppfinnelsen ikke bare er potente histamin-antagonister, men også potente serotonin-antagonister.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt 1-(bicyklisk heterocyklyl-alkyl)-N-benzimidazol eller imidazopyridin-4-piperidinamid med formelen:



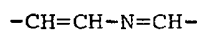
et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en eventuell stereokjemisk isomer form derav, der:

A¹=A²-A³=A⁴ er en toverdig rest med formelen:

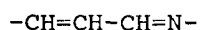
- CH=CH-CH=CH- (a)
- N=CH-CH=CH (b)
- CH=N-CH=CH- (c)

164171

2



(d) eller



(e),

der ett eller to hydrogenatomer i restene (a) - (e) hver uavhengig kan være erstattet av halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy eller hydroksy;

R er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

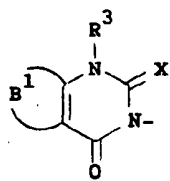
R¹ er hydrogen; C₁₋₄-alkyl; cykloheksyl; fenyl; tienyl-C₁₋₄-alkyl; furanyl-C₁₋₄-alkyl; C₁₋₄-alkylsubstituert furanyl-C₁₋₄-alkyl; pyridinyl-C₁₋₄-alkyl; pyrazinyl-C₁₋₄-alkyl; tiazolyl-C₁₋₄-alkyl; fenyl-C₁₋₄-alkyl og substituert fenyl-C₁₋₄-alkyl idet den substituerte fenyl-C₁₋₄-alkyl er fenyl-C₁₋₄-alkyl substituert på fenyl med halogen eller C₁₋₄-alkyl;

R² er hydrogen, C₁₋₄-alkyl eller benzyl;

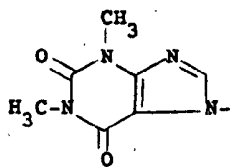
Alk er C₁₋₄-alkandiyl;

Y er O, S, NH eller en direkte binding; og

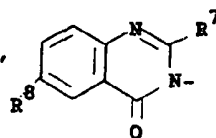
Het er et bicyklisk ringsystem valgt blant



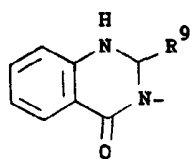
(f-1)



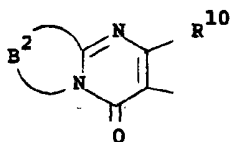
(f-2)



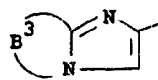
(f-3)



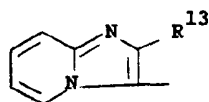
(f-4)



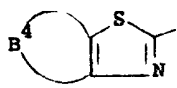
(f-5)



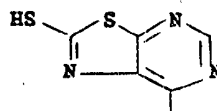
(f-6)



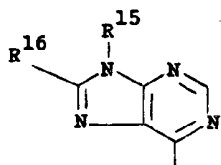
(f-7)



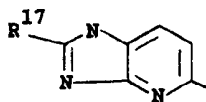
(f-8)



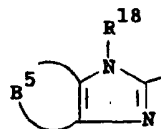
(f-9)



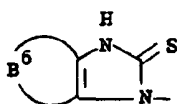
(f-10)



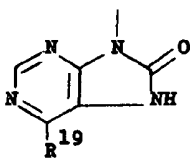
(f-11)



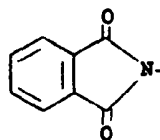
(f-12)



(f-13)



(f-14)



(f-15)

der i (f-1):

X er O eller S;

R³ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

B¹ er -CH=CH-CR⁴=CH-, -S-CR⁵=CH- eller -N=CH-NR⁶-;

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyltio;

R⁵ er C₁₋₄-alkyl;

R⁶ er C₁₋₄-alkyl;

der i (f-3):

R⁷ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

R⁸ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyltio;

der i (f-4):

R⁹ er (C₁₋₄-alkyloksykarbonyl)-C₁₋₄-alkyl;

der i (f-5):

R¹⁰ er C₁₋₄-alkyl;

B² er -CH=CR¹¹-CH=CR¹¹-, -CH=CH-CR¹²=CH-,

-CH₂-CHR¹¹-CH₂-CHR¹¹-, -CH₂-CH₂-CHR¹¹-CH₂-,

-S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃- eller -S-CH=CHR¹¹-;

hver R¹¹ uafhængig er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

R¹² er C₁₋₄-alkyl eller halogen;

der i (f-6):

B³ er -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-,

-CH₂-NH-CH₂-CH₂- eller -S-CH=CH-;

164171

4

der i (f-7):

R^{13} er C_{1-4} -alkyl;

der i (f-8):

B^4 er $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$ eller
 $-CH_2-NR^{14}-CH_2-CH_2-$;

R^{14} er C_{1-4} -alkyloksykarbonyl;

der i (f-10):

R^{15} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl som eventuelt er
substituert med fenyl eller hydroksy;

R^{16} er hydrogen, hydroksy eller C_{1-4} -alkyl;

der i (f-11):

R^{17} er C_{1-4} -alkyl;

der i (f-12):

B^5 er $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$
eller $-CH=N-CH=N-$;

R^{18} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl som eventuelt er
substituert med halogenfenyl;

der i (f-13):

B^6 er $-CH=CH-CH=CH-$ eller $-CH=N-CH=N-$;

der i (f-14):

R^{19} er hydrogen eller halogen;

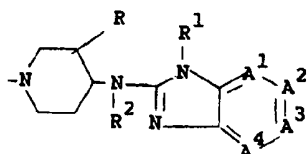
forutsatt at når Y er forskjellig fra en direktebinding, er
Y-Alk er bundet til et karbonatom i resten Het.

Som benyttet i de foregående og følgende definisjoner er
uttrykket "halogen" generisk for fluor, klor, brom og jod.

Som brukt nedenfor er uttrykket "laverealkyl" ment å
inkludere rette og forgrenede, mettede C_{1-6} -hydrokarbonrester
som metyl, etyl, 1-metyletyl, 1,1-dimetyletyl, propyl,
2-metylpropyl, butyl, pentyl, heksyl og lignende; "alkyl"
ment å inkludere laverealkylrester som definert ovenfor, og
 C_{7-10} -homologer derav; "cykloalkyl" generisk for cyklopropyl,
cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl; og "-laverealkandiyl"
er ment å inkludere toverdige rettkjededede eller forgrenede
 C_{1-6} -alkandiylrester.

De mest foretrukne forbindelser velges fra gruppen 3-[2-[4-[[3-(2-furanylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino-1-piperidinyl]etyl]-2-metyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

For å forenkle den strukturelle gjengivelse av forbindelsene med formel I og av visse forløpere og mellomprodukter vil

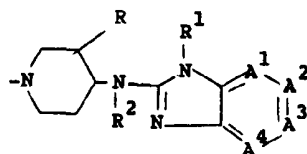


-resten heretter repre-

senteres ved symbolet D.

Forbindelsene med formel I kan generelt fremstilles ved:

a) alkylering av et piperidin med formel Q²-D (III) der D betyr en rest med formelen



med et mellomprodukt med formel Het-Q¹ (II) i et reaksjonssinert oppløsningsmiddel der

1) Q² er hydrogen og Q¹ kombinert med Het danner en rest med formelen Het-Y-Alk-W (II-a) der W betyr en reaktiv avspaltbar gruppe; eller

2) Q¹ er en rest med formel -w¹ der w¹ er en avspaltbar gruppe og Q^{2a} er en rest med formel HY¹-Alk-, der Y¹ har den tidligere angitte betydning for Y forutsatt at Y er forskjellig fra en direktebinding, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

164171

6

Het-Y¹-Alk-D

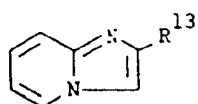
(I-a-2); eller

3) Q¹ er en rest med formelen -Y¹H og Q² er en rest med formelen W-Alk-, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

Het-Y¹-Alk-D

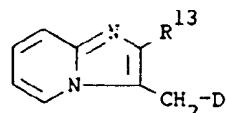
(I-a-2); eller

b) å omsette av et mellomprodukt med formel HD (III-a) med en forbindelse med formelen



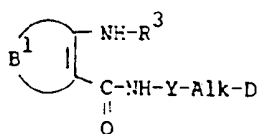
(XI)

i nærvær av formaldehyd eller en polymer form derav i et egnet oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



(I-e) eller

c) å omsette et mellomprodukt med formelen

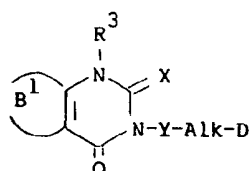


(XII)

med et =C=X-dannende middel i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen

164171

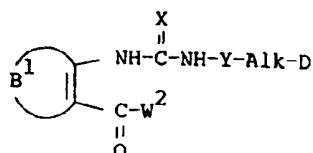
7



(I-f-1) eller

5

d) ringslutning av et mellomprodukt med formelen

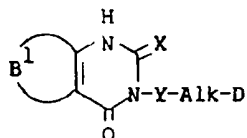


(XIII)

10

15

der W^2 er en egnet reaktiv avspaltbar gruppe, i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel og, hvis ønskelig, i nærvær av en egnet base, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

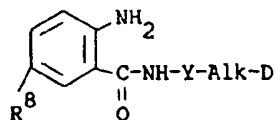


(I-f-1-a); eller

20

25

e) ringslutning av et mellomprodukt med formelen



(XVI)

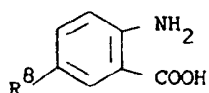
30

med en syre med formelen R^7COOH (XVII) eller et funksjonelt derivat derav; eller ringslutning av et mellomprodukt med formelen

35

164171

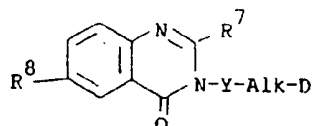
8



(XVIII)

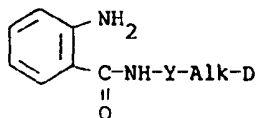
5 med en aromatisk aminosyre eller -tiosyre med formelen
 $R^7C(O)-NH-Y-Alk-D$ (XIX) i et egnet reaksjonsinert oppløs-
ningsmiddel, for derved å fremstille en forbindelse med
formelen

10



(I-f-2); eller

15 f) å omsette et mellomprodukt med formelen

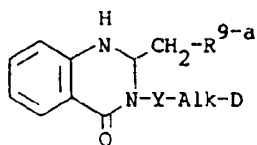


(XVI)

20

med et acetylenderivat med formelen $HC=C-R^{9-a}$ (XX) i et
egnet oppløsningsmiddel, for derved å fremstille en
forbindelse med formelen

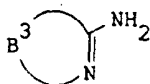
25



(I-f-3); eller

30

g) å omsette en forbindelse med formelen



(XXI)

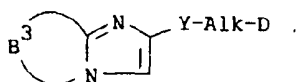
35

164171

9

med et mellomprodukt med formelen $W-CH_2-C(=O)-Y-Alk-D$ (XXII) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen

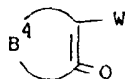
5



(I-f-4); eller

h) ringslutning av en forbindelse med formelen

10

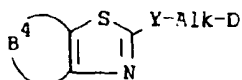


(XXIII)

15

med et mellomprodukt med formelen $H_2NC(S)-Y-Alk-D$ (XXIV) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen

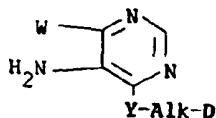
20



(I-f-5); eller

i) å ringslutte en forbindelse med formelen

25

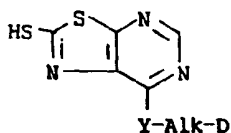


(XXV)

30

med CS_2 i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for fremstilling av en forbindelse med formelen

35



(I-f-6); eller

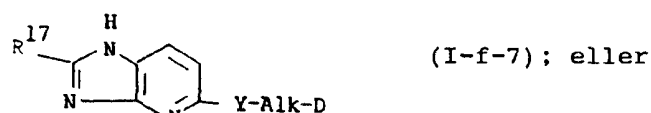
164171

10

j) å omsette en forbindelse med formelen $R^{17}-C(=NH)-W^2$ med et mellomprodukt med formelen



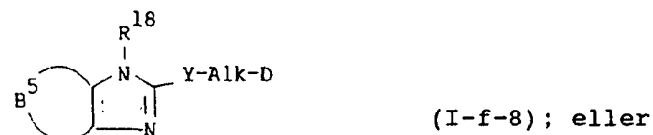
i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



k) cyklodesulfurering av et mellomprodukt med formelen



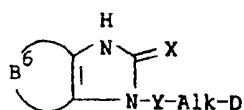
med et egnet alkylhalogenid, metalloksyd, eller metallsalt i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formel



l) omsetning av et mellomprodukt med formelen



med et $=C=X$ dannende middel i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



(I-f-9);

10 og eventuelt å omdanne forbindelsene med formel (I) i hverandre ved å følge kjente funksjonell gruppetransformasjonsprosedyrer; eller, hvis ønskelig, omdanning av forbindelsene med formel (I) til terapeutisk aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en
 15 egnet syre, eller, omvendt, omdanning av syreaddisjonssaltet til fri baseform med alkali; og/eller fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

20 Forbindelsene med formel I kan også omdannes i hverandre ved å følge kjente prosedyrer for funksjonell gruppetransformering. Enkelte eksempler skal gis nedenfor.

Forbindelsene med formel I med en nitrosubstituent kan
 25 omdannes til de tilsvarende aminer ved omrøring og, hvis ønskelig, oppvarming av utgangsnitroforbindelsene i et hydrogenholdig medium i nærvær av en egnet mengde av en egnet katalysator som platina-på-trekull, palladium-på-trekull, Raney-nikkel og lignende katalysatorer. Egnede oppløsnings-
 30 midler er alkoholer som metanol, etanol og lignende.

Halogenatomer substituert på arylgrupper kan erstattes av hydrogen ved å følge kjente hydrogenolyseprosedyrer, for eksempel ved omrøring og hvis ønskelig, oppvarming av
 35 utgangsforbindelsene i et egnet oppløsningsmiddel under hydrogenatmosfære i nærvær av en egnet katalysator, for eksempel palladium-på-trekull og lignende. Halogenatomene kan

164171

12

også erstattes av en laverealkyloksy- eller laverealkyltio-substituent ved omsetning av utgangsforbindelsen med en egnet alkohol eller tioalkohol, eller fortrinnsvis et alkali- eller jordalkalimetallsalt eller en egnet alkohol eller tioalkohol i et egnet oppløsningsmiddel.

Forbindelsene med formel I der L er en rest g, hvori Y er NH, kan omdannes i forbindelser med formel I der L er en rest g, hvori Y er N-CO(laverealkyl) eller N-CO(Ar²) ved omsetning av utgangsaminet med en egnet karboksylsyre eller et derivat derav, slik som for eksempel et syrehalogenid, et syreanhydrid og lignende.

Forbindelsene med formel I der L er en rest g, hvori Y er NH kan omdannes til en forbindelse med formel I der L er en rest g, hvori Y er N-CO(laverealkylamino), N-CO-NH-Ar², N-CS-(laverealkylamino) eller N-CS-NH-Ar² ved omsetning av utgangsaminet med et egnet isocyanat eller isotiocyanat i et egnet oppløsningsmiddel.

Forbindelser med formel I med en Het-substituent med en tio(=S)-rest kan omdannes til de tilsvarende okso(=O)-analoger ved omsetning av de førstnevnte forbindelser med et peroksyd, for eksempel hydrogenperoksyd, i et egnet oppløsningsmiddel.

Forbindelsene med formel I inneholdende en Het som er umettet kan omdannes til de tilsvarende forbindelse der Het er mettet eller delvis mettet ved å følge kjente reduksjonsprosedyrer.

I alle de foregående og følgende fremstillinger kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsblandingen og, hvis ønskelig, renses ytterligere i henhold til generelt kjent metodologi.

Forbindelsene med formel I har basiske egenskaper og som et resultat kan de omdannes til de terapeutisk aktive ikke-

toksiske syreaddisjonssalter ved behandling med egnede syrer, for eksempel hydrohalogensyrer som saltsyre, hydrobromsyre og lignende, og svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller organiske syrer som for eksempel eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, etandionsyrer, 2-oksopropansyre, propandionsyre, butandionsyre, (Z)-2-butendionsyre, (E)-2-butendionsyre, 2-hydroksybutandionsyre, 2,3-dihydroksybutandionsyre, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylysyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre, cykloheksansulfaminsyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali til den frie baseform.

Enkelte mellomprodukter og utgangsstoffer i de ovenfor beskrevne fremstillingsrutiner er kjente forbindelser, mens andre er nye. Alle kan fremstilles i henhold til kjente metode for fremstilling av disse eller lignende forbindelser.

Ut fra formel I er det klart at forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan ha flere asymmetriske karbonatomer i strukturen. Hvert av disse chirale sentra kan være til stede i en R- og en S-konfigurasjon, der disse er i overensstemmelse med de regler som er beskrevet av R.S. Cahn, C. Ingold og V. Prelog i "Angew. Chemie", Int. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966).

Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel I kan oppnås ved anvendelse av kjente prosedyrer. Diastereoisomerer kan separeres ved fysikalske separeringsmetoder slik som selektiv krystallisering og kromatografiteknikker, for eksempel motstrømsfordeling, og enantiomerer kan separeres fra hverandre ved selektiv krystallisering av de diastereomere salter med optisk aktive syrer.

Rene stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de

tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de egnede utgangsstoffer, forutsatt at reaksjonen inntreer stereospesifikt.

- 5 Det er klart at cis- og trans-diastereomere racemater videre kan oppløses i de optiske isomerer, cis(+), cis(-), trans(+) og trans(-) ved anvendelse av metoder som er kjente for fagmannen.
- 10 Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel I er naturligvis ment å ligge innenfor oppfinnelsens ramme.

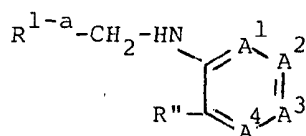
De følgende eksempler er ment å illustrere oppfinnelsen uten å begrense den. Hvis ikke annet er angitt, er alle

- 15 delangivelser på vektbasis.

A. Fremstilling av mellomprodukter

Eksempel 1

- 20 En blanding av 90 deler 4-klor-3-nitropyridin, 71 deler 4-fluorbenzenmetanamin, 63 deler natriumkarbonat og 900 deler N,N-dimetylacetamid ble omrørt i 1 time ved 50°C. Vann ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet.
- 25 Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 106 deler tilsvarende 75% N-[(4-fluorfenyl)metyl]-3-nitro-4-pyridinamin med smeltepunkt 136,8°C (mellomprodukt 1).
- 30 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	R"	Smp. i °C
2	2-furanyl	CH=CH-CH=CH	NO ₂	85,6
5	2-pyridinyl	N=CH-CH=CH	NO ₂	113,6
9	4-F-C ₆ H ₄	CH=CH-C(CH ₃)=CH	NO ₂	99,9

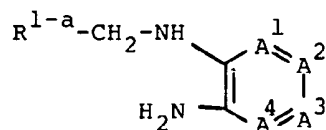
Eksempel 2

Til en omrørt og til 0°C avkjølt oppløsning av 8,7 deler
 10 N-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-nitro-3-pyridinamin, 1-oksyd og
 og 150 deler triklormetan ble det dråpevis tilsatt en opp-
 løsning av 10,2 deler fosfortriklorid i 75 deler triklor-
 metan. Etter ferdig tilsetning ble blandingen tillatt å nå
 romtemperatur og omrøringen ble fortsatt i en time under
 15 tilbakeløpstemperatur. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og
 oppløsningsmidlet fordampet. Resten ble omrørt i triklor-
 metan. Produktet ble filtrert av og tørket, og man oppnådde
 9 deler N-[(4-fluorfenyl)metyl]-4-nitro-3-pyridinamin-
 monohydroklorid (mellomprodukt 13).

Eksempel 3

En blanding av 56 deler N-(3-nitro-2-pyridinyl)-2-pyridin-
 metanamin, 2 deler av en 4% oppløsning av tiofen i etanon
 og 400 deler metanol mettet med ammoniakk, ble hydrogenert
 25 ved vanlig trykk og romtemperatur med 4 deler 5% platina
 på trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt
 opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet.
 Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man opp-
 nådde 43,5 deler N²-(2-pyridinylmetyl)-2,3-pyridindiamin
 30 med smeltepunkt 134,9°C (mellomprodukt 14).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



164171

16

Nr.	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Base el. salt	Smp. i °C
16	4-F-C ₆ H ₄	CH=CH-N=CH	base	163,7
5 17	4-F-C ₆ H ₄	CH=N-CH=CH	HCl	208,9

Eksempel 4

Til en omrørt og avkjølt blanding av 4 deler natriumhydroksyd i 60 deler vann ble det suksessivt tilsatt 7,9 deler karbon-

10 disulfid og 17,2 deler etyl-4-amino-1-piperidinkarboksylat ved en temperatur under 10°C. Omrøringen ble fortsatt i 30 minutter ved denne temperatur. Så ble det dråpevis tilsatt 10,9 deler etylkarbonokloridat (eksoterm reaksjon: tempera-

15 turen stiger til ca. 35°C). Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2 timer ved 60°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og produktet ekstrahert med metylbenzen. Ekstrak-

ten ble tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 22 deler tilsvarende 100% etyl-4-isotiocyanato-1-piperidin-

20 karboksylat som en rest (mellomprodukt 26).

Eksempel 5

En blanding av 54 deler etyl-4-isotiocyanato-1-piperidin-

25 karboksylat, 48 deler N²-(2-furanylmetyl)-2,3-pyridin-

diamin og 450 deler tetrahydrofuran ble omrørt og kokt under tilbakeløp over natt. Reaksjonsblandingen ble for-

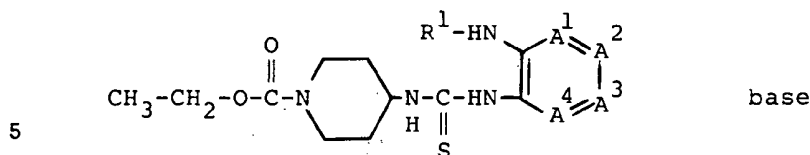
dampet og resten ble krystallisert fra en blanding av 2-propanon og 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert

av og tørket, og man oppnådde 76 deler tilsvarende 75%

30 etyl-4-[[[2-[(2-furanylmetyl)amino]-3-pyridinyl]aminotiokso-

metyl]amino]-1-piperidinkarboksylat med smeltepunkt 132,7°C (mellomprodukt 27).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



10

Nr.	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Smp. i °C
30	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-N=CH	166,0

Eksempel 6

En blanding av 42,5 deler etyl-4-[(fenylmetyl)-amino]-1-piperidinkarboksylat, 30 deler 1-isotiocyanat-2-nitrobenzen og 270 deler tetrahydroruan ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. 2,2'-oksybispropan ble tilsatt og omrøringen fortsatt over natt. Det utfelte produkt ble filtrert av og tørket, og man oppnådde 48,5 deler tilsvarende 68,5% etyl-4-[[[(2-nitrofenyl)amino]amino]tioksometyl](fenylmetyl)-amino]-1-piperidinkarboksylat med smeltepunkt 140°C (mellomprodukt 42).

En blanding av 48,5 deler etyl-4-[[[(2-nitrofenyl)-amino]-amino]tioksometyl](fenylmetyl)amino]-1-piperidinkarboksylat og 600 deler metanol, mettet med ammoniakk, ble hydrogenert ved vanlig trykk og 30°C med 15 deler 10% palladium på trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av over "Hyflo" og filtratet ble fordampet, hvorved man oppnådde 47 deler tilsvarende 100% etyl-4-[[[(2-aminofenyl)-amino]amino]-tioksometyl](fenylmetyl)amino]-1-piperidinkarboksylat som en rest (mellomprodukt 43).

Eksempel 7

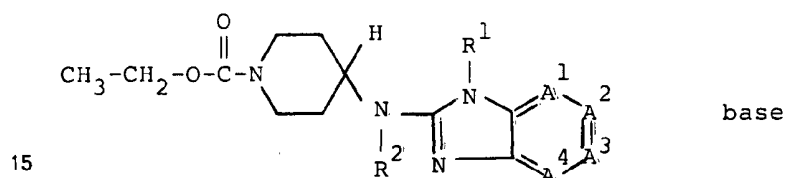
En blanding av 74 deler etyl-4-[[[2-[(2-furanylmetyl)amino]-3-pyridinyl]aminotioksometyl]amino]-1-piperidinkarboksylat,

164171

18

- 96 deler kvikksølv(II)oksyd, 0,1 del svovel og 800 deler etanol ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert over "Hyflo" og filtratet ble fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 52,5 deler tilsvarende 79% etyl-4-[[3-(2-furanylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat med smeltepunkt 149,2°C (mellomprodukt 44).

- 10 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R ¹	R ²	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Smp. i °C
20	45 2-furanylmetyl	H	CH=CH-CH=CH	135,8
	46 4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH=CH-CH=N	212,5
	48* 4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH=N-CH=CH	168,6
	49 2-tienylmetyl	H	CH=CH-CH=CH	142,7
	50 2-pyridinylmetyl	H	N=CH-CH=CH	141,3
25	51 H	H	CH=CF-CF=CH	234,9
	55 4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH=CH-C(CH ₃)=CH	202,0

*: dihydrokloridmonohydrat

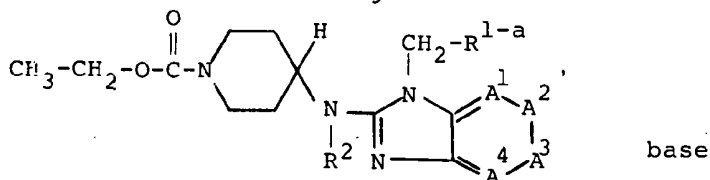
30 Eksempel 8

- En blanding av 57,5 deler etyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidinkarboksylat, 33 deler 2-(klormetyl)pyridinhydroklorid, 43 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid og 630 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt og oppvarmet over natt til 70°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og helt på vann. Produktet ble ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet.

Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i volumforholdet 96:4 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble kry-

5 stallisert fra 4-metyl-2-pentanon, hvorved man oppnådde 30 deler tilsvarende 40% etyl-4-[[1-[(2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat med smeltepunkt 161,5°C (mellomprodukt 60).

10 På samme måte ble det også fremstilt:



15

	Nr.	R ^{1-a}	R ²	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Smp. i °C
20	61	3-pyridinyl	H	CH=CH-CH=CH	191,4
	62	2-pyrazinyl	H	CH=CH-CH=CH	178,5- 179,3
	63	4-F-C ₆ H ₄	H	CH=CF-CF=CH	182,3
25	64	4-tiazolyl	H	CH=CH-CH=CH	156,2

Eksempel 9

En blanding av 50 deler etyl-4-[[3-(2-furanylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat,

30 50 deler kaliumhydroksyd, 400 deler 2-propanol og 20 dråper vann ble omrørt og kokt under tilbaketilbake i ca. 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet og vann tilsatt til resten. Produktet ble ekstrahert to ganger med 4-metyl-2-pentanon. De kombinerte ekstrakter ble tørket, filtrert og fordampet.

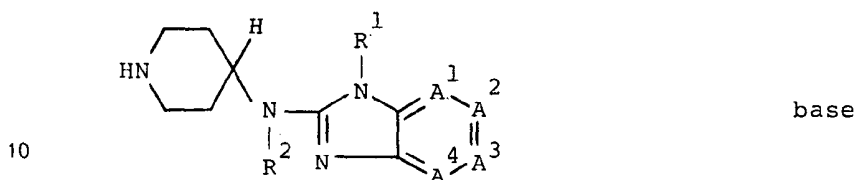
35 Den faste rest ble omrørt i 1,1'-oksybisetan. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 34 deler

164171

20

tilsvarende 85% 3-(2-furanylmetyl)-N-(4-piperidiny1)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin med smeltepunkt 159,0°C (mellomprodukt 68).

5 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R¹	R²	A¹=A²-A³=A⁴	Smp. i °C
15	69 2-furanylmetyl	H	CH=CH-CH=CH	211,0
	72* 4-F-C₆H₄-CH₂	CH₃	CH=CH-CH=CH	222,2
	76 cykloheksyl	H	CH=CH-CH=CH	180,0

*: dihydrokloridmonohydrat

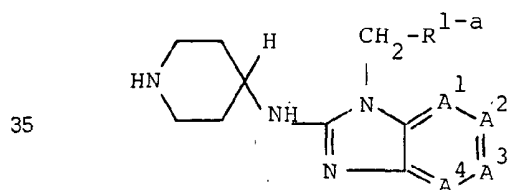
20

Eksempel 10

En blanding av 30 deler etyl-4-[[1-[(2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat og 300 deler av en 48% hydrobromsyreoppløsning i vann ble omrørt og oppvarmet i 3 timer til 80°C. Reaksjonsblandingen ble
 25 fordampet og resten krystallisert fra metanol, hvorved man oppnådd 41 deler tilsvarende 93,2% N-(4-piperidiny1)-1-[(2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-trihydrobromid med smeltepunkt 295,9°C (mellomprodukt 80).

30

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Base el. salt	Smp. i °C
5	81 3-pyridinyl	CH=CH-CH=CH	3HBr	260
	83 4-F-C ₆ H ₄	CH=CH-CH=CH	2HBr	+300,6
	84 4-F-C ₆ H ₄	CH=CH-N=CH	2HBr	279,4
	85 2-pyridinyl	N=CH-CH=CH	3HBr	265,5
	86 4-F-C ₆ H ₄	CH=N-CH=CH	2HBr·H ₂ O	291,6
10	87 4-F-C ₆ H ₄	CH=CF-CF=CH	2HBr	210,6
	88 4-tiazolyl	CH=CH-CH=CH	2HBr·H ₂ O	223,5

Eksempel 11

- 50 deler 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amin-dihydrobromid ble tatt opp i vann. Den frie base ble satt fri med en 50% natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble kokt i 2-propanon. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 17 deler tilsvarende 87,5% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 215,5°C (mellomprodukt 90).

Eksempel 12

- En blanding av 2,1 deler 3-buten-2-on, 9,7 deler 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amin og 120 deler etanol ble omrørt i 3 timer under tilbaketemperaturs-temperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av 2-propanon og 2,2'-oksybispropan, hvorved man oppnådde 5 deler tilsvarende 42% 4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]-2-butanon

med smeltepunkt 131,3°C (mellomprodukt 91).

- En omrørt oppløsning av 47,5 deler 4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]-2-butanon og 500 deler eddiksyre ble surgjort med en hydrobromsyre-oppløsning i iseddik. Deretter ble det dråpevis tilsatt 11,8 deler brom oppløst i eddiksyre. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt over natt ved romtemperatur. Det utfelte produkt ble filtrert av og suspendert i 2-propanon. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 23 deler tilsvarende 48,3% 1-brom-4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]-2-butanon-dihydrobromid (mellomprodukt 92).

15 Eksempel 13

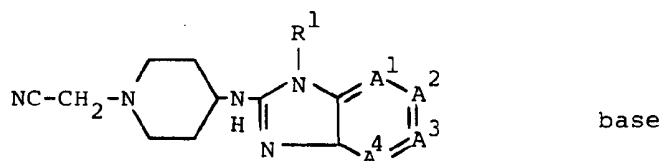
- En blanding av 9 deler oksiran, 3,24 deler 1-(4-fluorfenylmetyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin og 400 deler metanol ble omrørt først over natt ved romtemperatur og senere i 4 timer ved 50°C. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av 4-metyl-2-pentanon og 2,2'-oksybispropan, hvorved man oppnådde 15 deler 4-[1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinetanol med smeltepunkt 138,7°C (mellomprodukt 93).

Eksempel 14

- 30 En blanding av 11,5 deler 4-klorbutannitril, 48,5 deler 1-(4-fluorfenylmetyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin-dihydrobromid, 30 deler natriumkarbonat og 270 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt og oppvarmet over natt ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert to ganger fra en blanding av 4-metyl-2-pentanon og 2,2'-oksybispropan,

hvorved man oppnådde 2,2 deler tilsvarende 80% 4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-amino]-1-piperidin-butannitril med smeltepunkt 130,5°C (mellomprodukt 94).

5 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



10

Nr.	R ¹	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	Smp. °C
95	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-N=CH-CH=CH-	183,7
15 96	(2-pyridinyl)metyl	-CH=CH-CH=CH-	152,6
97*	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-CH=CH-CH=N-	173,9
98	(2-furanyl)metyl	-CH=CH-CH=CH-	194,4
99	(2-pyridinyl)metyl	-N=CH-CH=CH-	170,0
100	(2-furanyl)metyl	-N=CH-CH=CH-	157,0
20 101	(2-tienyl)metyl	-CH=CH-CH=CH-	191,7
102	C ₆ H ₅ -CH ₂	-CH=CH-CH=CH-	180,4
103	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-CH=CH-C(OCH ₃)=CH	174,8
104	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-CH=C(OCH ₃)-CH=CH	222,0

*: hemihydrat

25

På tilsvarende måte ble også fremstilt:

4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinbutannitril (mellomprodukt 107).

30 Eksempel 15

Til en omrørt blanding av 2,5 deler litiumaluminiumhydrid og 225 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 13 deler 4-[[1-(2-tienylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinacetonitril i tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 3 timer under tilbakesløp. Reaksjonsblandingen

35

164171

24

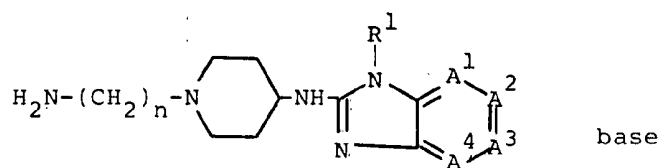
ble avkjølt i et isbad og dekomponert ved suksessiv tilsetning av 2,5 deler vann, 7,5 deler 15 %-ig natriumhydroksydroppløsning og 7,5 deler vann. Det hele ble filtrert over Hyflo og filtratet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 9,5 deler tilsvarende 72% N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]-1-(2-tienylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 137,1°C (mellomprodukt 108).

10 Eksempel 16

En blanding av 12 deler 4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinacetonitril og 200 deler metanol mettet med ammoniakk ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler Raney-nikkel. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril og man oppnådde 10 deler tilsvarende 78% N-[1-(2-aminoetyl)-1-4-piperidiny]-1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin-mono-hydrat med smeltepunkt 116,9°C (mellomprodukt 109).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

25



30

Nr.	n	R ¹	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	Smp. i °C
111	2	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-N=CH-CH=CH-	174,5
112	2	(2-pyridinyl)metyl	-CH=CH-CH=CH-	145,1
113	2	(2-furanyl)metyl	-CH=CH-CH=CH-	163,0
35 114	2	(2-pyridinyl)metyl	-N=CH-CH=CH-	151,1
115*	2	(2-furanyl)metyl	-N=CH-CH=CH-	182,0
116	2	C ₆ H ₅ CH ₂	-CH=CH-CH=CH-	131,6

*: (E)-2-butendioat (1:3) monohydratsalt.

Eksempel 17

En blanding av 12 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-
1-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-metoksy-1H-benzimidazol-2-amin
og 150 deler av en 48 %-ig hydrobromsyreoppløsning i vann
5 ble omrørt og oppvarmet i 48 timer til 80°C. Reaksjons-
blandingen ble fordampet og resten suspendert i 2-propanol.
Produktet ble filtrert av og tørket, og man oppnådde 18,5
deler tilsvarende 95,7% 2-[[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-
amino]-1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-5-ol-tri-
10 hydrobromid-monohydrat med smeltepunkt +250°C (mellom-
produkt 122).

Eksempel 18

Til en omrørt og til -10°C avkjølt blanding av 12,6 deler
15 karbondisulfid, 5,2 deler N,N'-metantetraylbis cykloheksan-
amin og 45 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis tilsatt
en oppløsning av 8,5 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-
1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin i 45 deler tetra-
hydrofuran. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fort-
20 satt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble
fordampet og resten ble renset ved kolonnekromatografi
over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel.
De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet.
Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man opp-
25 nådde 6,7 deler 1-(2-furanylmetyl)-N-[1-(2-isotiocyanat-
etyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-2-amin (mellomprodukt
123).

Eksempel 19

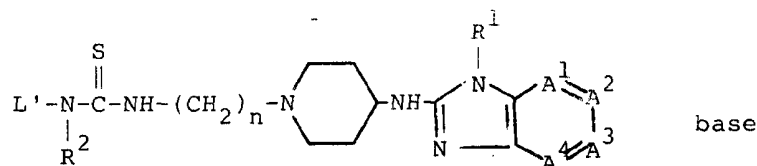
En blanding av 5,4 deler 3,4-pyridindiamin, 16 deler
1-(2-furanylmetyl)-N-[1-(2-isotiocyanatetyl)-4-piperidinyll]-
1H-benzimidazol-2-amin og 135 deler tetrahydrofuran ble om-
rørt og kokt under tilbakeløp over natt. Reaksjonsblan-
35 dingen ble fordampet i vakuum. Resten ble renset ved
kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding
av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et

164171

26

volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet hvorved man oppnådde 18 deler tilsvarende 87% N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]tiourea (mellomprodukt 133).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:



Nr.	L'	n	R ²	R ¹	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	Smp. i °C
148*	4-amino-3-pyridinyl	2	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-CH=CH-CH=CH-	128,1

*: monohydrat

Eksempel 20

En blanding av 120 deler metanol mettet med ammoniakk og 4,1 deler 1-(4-fluorfenylmetyl)-N[1-(2-isotiocyanatetyl)-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amin ble omrørt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble suspendert i 1,1'-oksybisetan. Produktet ble filtrert av og krystallisert fra acetonitril hvorved man oppnådde 1,1 deler tilsvarende 26% N-[2-[4-[[1-((4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]tiourea med smeltepunkt 186,1°C (mellomprodukt 149).

Eksempel 21

- En blanding av 3,4 deler 6-klor-3-nitro-2-pyridinamin, 7,4 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]-1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-amin og 10 deler 1-metyl-2-pyrrolidinon ble omrørt og oppvarmet i 2 timer ved 150°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og tatt opp i metanol mettet med ammoniakk. Det hele ble fordampet og vann tilsatt til resten. Produktet ble ekstrahert tre ganger med 4-metyl-2-pentanon. De kombinerte ekstrakter ble tørket, filtrert og fordampet i vakuum. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra 4-metyl-2-pentanon, hvorved man oppnådde 5 deler tilsvarende 50% N⁶-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-amino]-1-piperidiny]etyl]-3-nitro-2,6-pyridindiamin med smeltepunkt 205,7°C (mellomprodukt 150).
- Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt: 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-[(2-nitrofenyl)amino]-etyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 190,2°C (mellomprodukt 151); og
- 6-klor-N⁴-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-4,5-pyrimidindiamin med smeltepunkt 216,7°C (mellomprodukt 152).
- Eksempel 22
- Til en omrørt blanding av 9,16 deler 2-amino-5-(metyltio)-benzosyre og 100 deler 1,4-dioksan ble det langsomt og dråpevis tilsatt 9,8 deler triklormetylkarbonokloridat. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 8 deler tilsvarende 76% 6-(metyltio)-2H-3,1-benzoksazin-2,4(1H)-dion med smeltepunkt 219,4°C (mellomprodukt 153).

Eksempel 23

En blanding av 10 deler N⁶-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-3-nitro-2,6-pyridindiamin, 3 deler av en 4 %-ig oppløsning av tiofen i metanol og 400 deler metanol, mettet med ammoniakk, ble hydrogenert ved vanlig trykk og ved romtemperatur med 4 deler 10% palladium på trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet, hvorved man oppnådde 9 deler tilsvarende 94% N⁶-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]-etyl]-2,3,6-pyridin-
10 triamin som en rest (mellomprodukt 154).

Eksempel 24

En blanding av 4,4 deler N-(5-brom-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-acetamid, 7,3 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin, 3,18 deler natriumkarbonat og 135 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt over natt ved 80-90°C. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten
25 ble krystallisert fra en blanding av acetonitril og 2,2'-oksybispropan, hvorved man oppnådde 1,7 deler N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]formamid med smeltepunkt 153,2° (mellomprodukt 156).

30

Eksempel 25

Til en omrørt og 50°C varm blanding av 4,1 deler 2H-3,1-benzoksazin-2,4(1H)-dion og 31,5 deler N,N-dimetylformamid ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 9,4 deler
35 N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin i 31,5 deler N,N-dimetylformamid ved 50°C. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt

i 3 timer ved 50°C. Vann ble tilsatt og produktet ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril og man oppnådde 9,8 deler tilsvarende 80% 2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt 171,7°C (mellomprodukt 157).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

- 10 2-(etylamino)-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzenamid med smeltepunkt 139,8°C (mellomprodukt 158);
N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2-(metylamino)benzamid-monohydrat med
15 smeltepunkt 147,8°C (mellomprodukt 159);
2-amino-N-[2-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt 167,3°C (mellomprodukt 160);
N-[2-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2-(metylamino)benzamid-monohydrat med
20 smeltepunkt 133,0°C (mellomprodukt 161);
2-amino-N-[4-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt 151,0°C (mellomprodukt 162);
25 2-amino-N-[4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt 186,7°C (mellomprodukt 163); og
2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-5-(metyltio)benzamid med
30 smeltepunkt 184,6°C (mellomprodukt 164).

Eksempel 26

- En blanding av 1,5 deler 6-klor-N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-4,5-pyrimidindiamin, 3 deler 4 %-ig oppløsning av tiofen i
35 etanol, 1 del kaliumacetat og 120 deler metanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 1 del 10%

palladium på trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Den faste rest ble tatt opp i vann. Oppløsningen ble behandlet med ammoniakk. Produktet ble ekstrahert med triklørmetan. De organiske sjikt ble separert, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av 4-metyl-2-pentanon, hvorved man oppnådde 1 del tilsvarende 72,4% N⁴-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-4,5-pyrimidindiamin med smeltepunkt 207,7°C (mellomprodukt 165).

Eksempel 27

En blanding av 30 deler 4-hydroksy-2-merkapt-6-metyl-5-pyrimidinetanol, 25 deler kaliumkarbonat, 270 deler N,N-dimetylacetamid og 75 deler vann ble omrørt ved romtemperatur, hvorefter 36 deler 1,3-dibrompropan ble tilsatt på en gang, hvorved temperaturen steg til 50°C. Det hele ble omrørt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og vann tilsatt til resten. Det faste produkt ble vasket med vann og tørket i vakuum ved 100°C, hvorved man oppnådde 21 deler tilsvarende 58% 3,4-dihydro-7-(2-hydroksyetyl)-8-metyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b][1,3]tiazin-6-on med smeltepunkt 155°C (mellomprodukt 166).

25

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

2,3-dihydro-6-(2-hydroksyetyl)-7-metyl-5H-tiazol[3,2-a]-pyrimidin-5-on med smeltepunkt 148,7°C (mellomprodukt 167).

30

Eksempel 28

En blanding av 20 deler 3,4-dihydro-7-(2-hydroksyetyl)-8-metyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-on, 50 deler eddiksyre og 180 deler 67 %-ig hydrobromsyre i eddiksyre ble omrørt og oppvarmet til tilbaketilbake. Omrøringen ble fortsatt over natt ved tilbaketilbakestemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og den faste rest tritureert i 2-propa-

non. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 24 deler tilsvarende 100% 7-(2-brometyl)-3,4-dihydro-8-metyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-on-monohydrobromid med smeltepunkt 215°C (mellomprodukt 168).

5

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

6-(2-brometyl)-2,3-dihydro-7-metyl-5H-tiazol[3,2-a]pyrimidin-5-on-monohydrobromid med smeltepunkt 237,2°C (mellomprodukt 169).

10

Eksempel 29

En blanding av 27 deler etyl-2-[(etoksykarbonyl)metylamino]-benzoat, 16 deler 2-aminoetanol og 90 deler dimetylbenzen ble omrørt og kokt under tilbaketilbake- løp over natt. Reaksjons- blandingen ble avkjølt. Det utfelte produkt ble filtrert av og krystallisert fra 2-propanol, hvorved man oppnådde 4,5 deler tilsvarende 20% 3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion (mellomprodukt 170).

15

20

En blanding av 4,5 deler 3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-2,4-(1H,3H)-kinazolindion, 8 deler tionylklorid og 75 deler triklormetan ble omrørt og kokt under tilbaketilbake- løp i 5 timer. Reaksjonsblanding ble fordampet og man oppnådde 4,5 deler tilsvarende 95% 3-(2-kloretyl)-1-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion som en rest (mellomprodukt 171).

25

Eksempel 30

En blanding av 50 deler 2-tiazolamin, 76 deler 3-acetyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon, 1,2 deler konsentrert saltsyre og 270 deler metylbenzen ble omrørt og kokt under tilbaketilbake- løp i 2 timer ved bruk av en vannseparator. Reaksjons- blandingen avkjøles og 340 deler fosforylklorid tilsettes ved romtemperatur mellom 20 og 30°C. Det hele ble opp- varmet langsomt til 100-110°C og omrøringen fortsatte i 2 timer ved denne temperatur. Reaksjonsblanding ble for- dampet og resten helt på en blanding av knust is og ammo- niumhydroksyd. Produktet ble ekstrahert med triklormetan.

35

Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet ble fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av 2-propanol og 1,1'-oksybisetan, hvorved man oppnådde 36 deler 6-(2-kloretyl)-7-metyl-5H-tiazol[3,2-a]pyrimidin-5-on (mellomprodukt 172).

10 Eksempel 31

En blanding av 4,76 deler 6-klor-N⁴-metyl-4,5-pyridindiamin, 26,6 deler 1,1,1-trietoksyetan og 30 deler eddiksyreanhydrid ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av heksan og metylbenzen. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 5,3 deler tilsvarende 96,3% 6-klor-8,9-dimetyl-9H-purin (mellomprodukt 173).

20 Eksempel 32

En blanding av 4,76 deler 6-klor-N⁴-metyl-4,5-pyrimidindiamin og 7,2 deler urea ble omrørt og oppvarmet i 1 time til 180°C. Etter avkjøling ble resten suspendert i vann. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 3,3 deler tilsvarende 60% 6-klor-9-metyl-9H-purin-8-ol (mellomprodukt 174).

Eksempel 33

En blanding av 9,5 deler 3-(2-kloretyl)-2,6-dimetyl-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on, 160 deler metanol og 40 deler 2-propanol mettet med hydrogenklorid ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler 10 %-ig palladium på trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av over Hyflo og filtratet fordampet, hvorved man oppnådde 9,5 deler tilsvarende 86% 3-(2-kloretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2,6-dimetyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-monohydroklorid (mellomprodukt 175).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

3-(2-kloretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2,6,8-trimetyl-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidin-4-on-monohydroklorid (mellomprodukt 176);

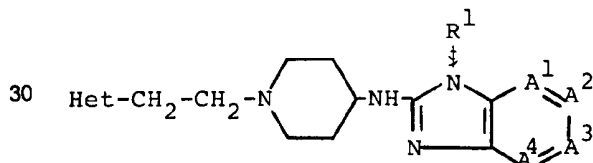
3-(2-kloretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2,7-dimetyl-4H-pyrido-
5 [1,2-a]pyrimidin-4-on-monohydroklorid (mellomprodukt 177).

B. Fremstilling av sluttforbindelser

Eksempel 34

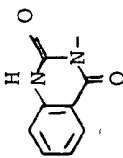
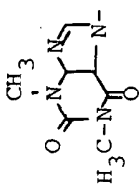
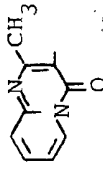
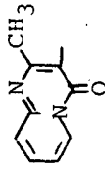
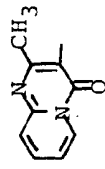
En blanding av 5,52 deler 6-(2-brometyl)-3,7-dimetyl-5H-
10 tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on-monohydrobromid, 7,3 deler
1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-
2-amin-dihydrobromid, 6,4 deler natriumkarbonat og 135
deler N,N-dimetylformamid ble omrørt og oppvarmet over natt
til 70°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann. Produktet
15 ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket,
filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne-
kromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av
triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volum-
forhold på 94:6. De rene fraksjoner ble samlet og eluerings-
20 midlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril
hvorved man oppnådde 5 deler tilsvarende 62,8% 6-[2-[4-
[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-
piperidiny]etyl]-3,7-dimetyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin
5-on med smeltepunkt 141,0°C (forbindelse 1).

25 Ved å følge samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente
mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

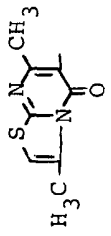
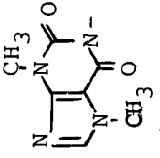
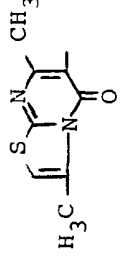
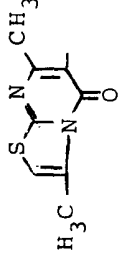
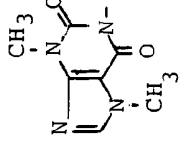


164171

34

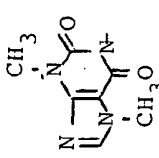
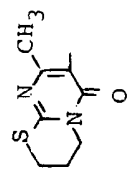
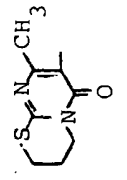
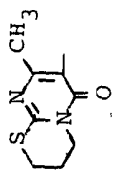
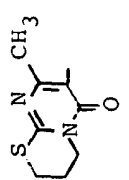
Forb. nr.	Het	R ¹	$\begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ A = A & -A & =A & \end{matrix}$	base- eller saltform	Smp. °C
2		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O	222, 6
3		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	190, 7
4		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	3HCl· 2H ₂ O	237, 3
5		2-furanyl- metyl-	-CH=CH-CH=CH-	base	108, 1
6		2-furanyl- metyl-	-N=CH-CH=CH-	base	202, 4

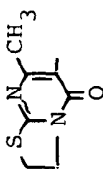
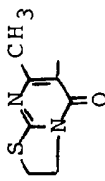
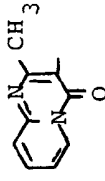
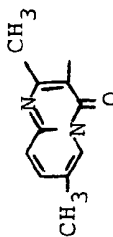
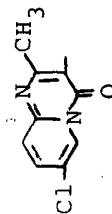
164171

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
7		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	base	99,7
8		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	222,7
9		2-furanyl- metyl-	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O	129,1
10		2-furanyl- metyl-	-N=CH-CH=CH-	base	127,4
11		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	258,0

164171

36

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
12		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	2HCl H ₂ O	196,1
13		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	107,4
14		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	161,2
15		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	3HCl 2H ₂ O	229,1
16		4-D-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	3HCl	239,3

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
17		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	241,1
18		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	224,5
19		4-tiazolyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	167,1
20		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	221,0
21		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	219,7

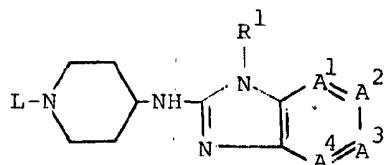
164171

38

Eksempel 35

En blanding av 3,34 deler 3-(2-kloretyl)-2-metyl-4H-pyrido-
 1,2-a pyrimidin-4-on, 6 deler 3-(4-fluorfenylmetyl)-N-
 (4-piperidinyll)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin-dihydro-
 5 klorid, 4,8 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid
 og 135 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt og oppvarmet
 over natt til 70°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann.
 Produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble
 tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved
 10 kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding
 av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et
 volumforhold på 96:4. De rene fraksjoner ble samlet og
 flueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra
 acetonitril, hvorved man oppnådde 4 deler tilsvarende 60%
 15 3-{2-[4-{[3-[(4-fluorfenyl)metyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-
 2-yl]amino]-1-piperidinyll]etyl}-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]-
 pyrimidin-4-on-dihydroklorid med smeltepunkt 195,7°C
 (forbindelse 22).

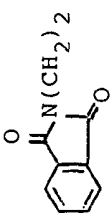
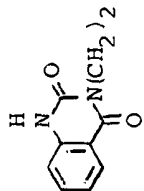
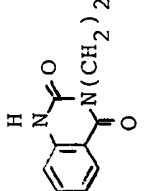
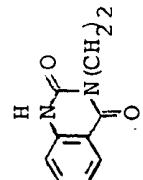
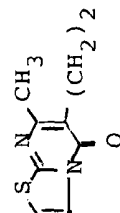
20 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



25

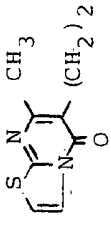
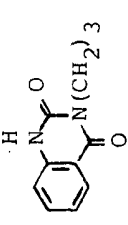
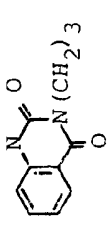
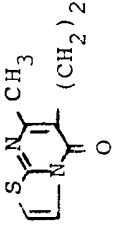
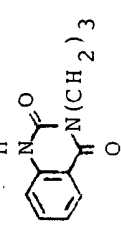
30

35

Forb. nr.	L	R ¹	$\begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ A-A-A-A \end{matrix}$	base eller saltform	Smp. °C
23		4-D-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	2HCl H ₂ O	226,9
24		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	238,4
25		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	H ₂ O	251,6
26		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	231,7
27		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	115,1

164171

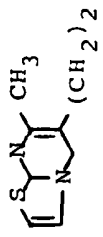
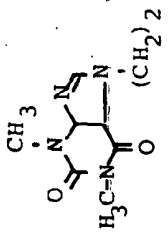
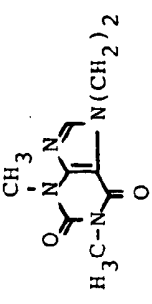
40

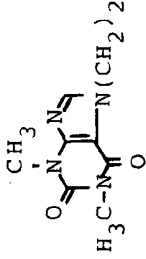
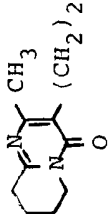
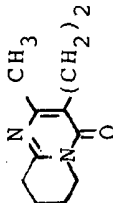
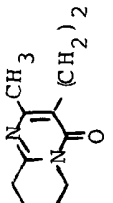
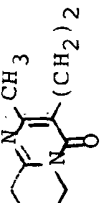
Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
28		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	186,4
29		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	245,3
30		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	250,7
31		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	103,6
32		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	234,0

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
33		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	2HCl H ₂ O	207,1
34		2-furanyl- methyl	-CH=CH-CH=CH-	base	217,4
35		2-furanyl- methyl	-N=CH-CH=CH-	base	195,0
36		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	2HCl	291,2
37		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	H ₂ O	236,1

164171

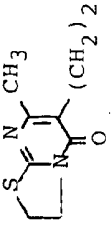
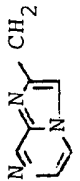
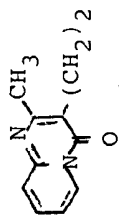
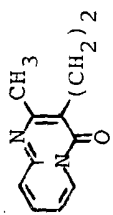
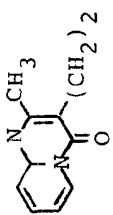
42

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ = A ² - A ³ = A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
38		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	2HCl	259,6
39		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	192,0
40		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	234,8
41		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	196,6
42		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	195,3

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
43		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	2HBr H ₂ O	246,6
44		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	3HCl 3H ₂ O	211,2
45		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	3HCl 2H ₂ O	223,2
46		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	base	204,8
47		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	177,8

164171

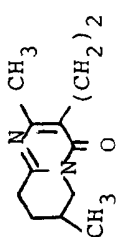
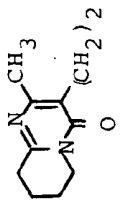
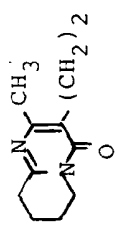
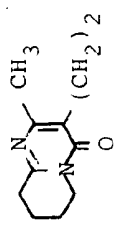
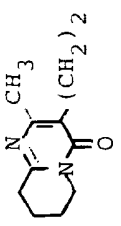
44

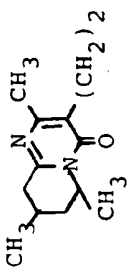
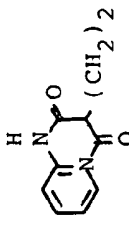
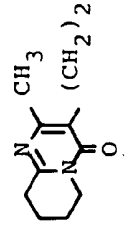
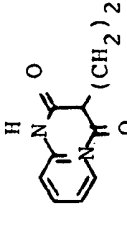
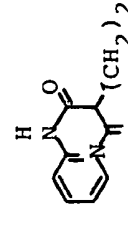
Forb. nr.	L	R ¹	$\begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ A = A & - A & = A \end{matrix}$	base eller saltform	Smp. °C
48		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	153,8
49		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	187,1
50		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-C=CH- CH ₃	base	168,7
51		3-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	205,1
52		2-tienyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	219,4

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
53		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	-CH=CH-N=CH-	base	222,3
54		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	175,6
55		2-pyridinyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	207,3
56		2-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	193,3
57		2-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	193,8

164171

46

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	smp. °C
58		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	208,4
59		2-tienyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	214,0
60		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	230,5
61		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	base	166,0
62		4-tiazolyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	158,8

Forb. nr.	L	R ^I	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base eller saltform	Smp. °C
63		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	86,2
64		4-tiazolyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	bsse	239,5
65		3-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	235,1
66		2-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	238,8
67		2-pyridinyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	240,2

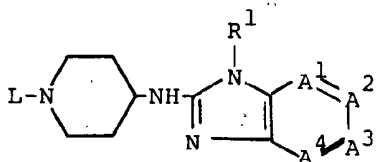
164171

48

Eksempel 36

En blanding av 3,15 deler 3-(2-kloretyl)-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, 8,26 deler N-(4-piperidiny1)-1-(2-pyrazinylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin-trihydrobromid, 5 6,4 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid og 90 deler N,N-dimetylacetamid ble omrørt og oppvarmet over natt til 80°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann. Produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekroma- 10 tografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volumforhold på 96:4. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 5 deler 15 tilsvarende 67,4% 2-metyl-3-[2-[4-[[1-(2-pyrazinylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny1]etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on med smeltepunkt 204,4°C (forbindelse 68).

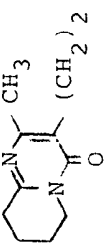
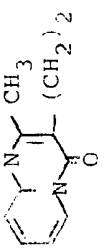
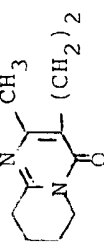
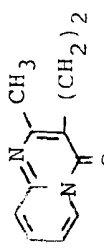
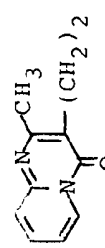
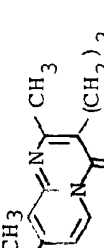
20 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



25

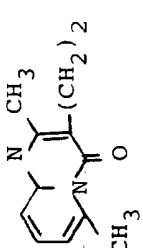
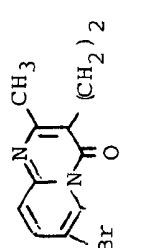
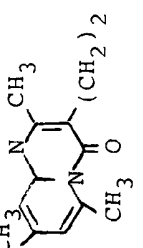
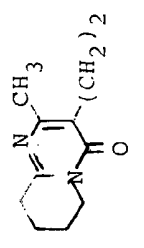
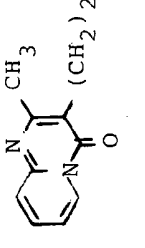
30

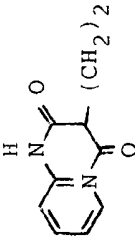
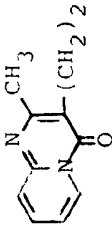
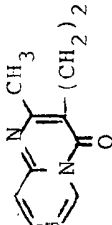
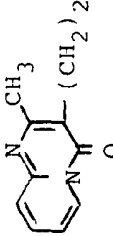
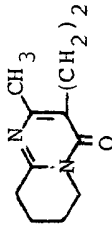
35

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
69		4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	208,0
70		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CF-CF=CH-	base	132,3
71		CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	2HCl ½H ₂ O	225,9
72		H	-CH=CH-CH=CH-	base	238,5
73		cykloheksyl	-CH=CH-CH=CH-	base	156,2
74		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	H ₂ O	153,3

164171

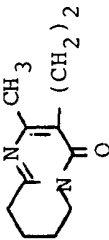
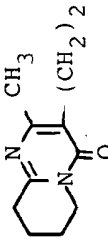
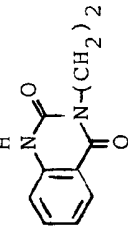
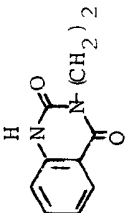
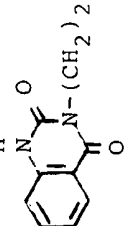
50

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
75		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	175,8
76		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	H ₂ O	218,3
77		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	H ₂ O	140,6
78		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-C=CH- CH ₃	base	192,8
79		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=N-CH=CH-	3HCl 2H ₂ O	251,6

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
80		2-tienyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	243,4
81		2-tienyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	222,1
82		3-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	186,4
83		5-metyl-2- furanyl-metyl	-N=CH-CH=CH-	base	224,1
84		2-tienyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	181,8

164171

52

Forb. nr.	L	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base- eller saltform	Smp. °C
85		3-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	170,8
86		5-metyl-2- furanyl-metyl	-N=CH-CH=CH-	base	155,6
87		2-tienyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	222,8
88		3-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	248,1
89		5-metyl-2- furanyl-metyl	-N=CH-CH=CH-	base	209,5

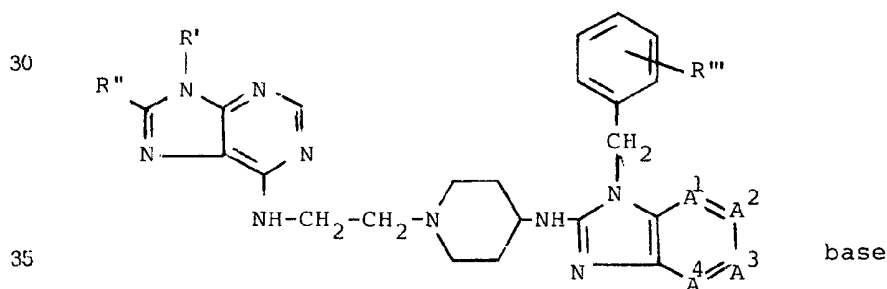
På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

- 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
(fenylmetyl)amino]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetra-
hydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (E)-2-buten-
5 dioat (1:1) med smeltepunkt 186,4°C (forbindelse 90);
3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
metylamino]-1-piperidiny]etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]-
pyrimidin-4-on-trihydroklorid med smeltepunkt 244,7°C
(forbindelse 91) og
10 cis-3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
amino]-3-metyl-1-piperidiny]etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]-
pyrimidin-4-on med smeltepunkt 160,6°C (forbindelse 92).

Eksempel 37

- 15 En blanding av 2 deler 6-klor-9H-purin-9-etanol, 3,7 deler
N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]l-1-[(4-fluorfenyl)metyl]-
1H-benzimidazol-2-amin, 1,06 deler natriumkarbonat og 45
deler N,N-dimetylacetamid ble omrørt og oppvarmet i 3 timer
ved 130°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann og produktet
20 ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket,
filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert fra aceto-
nitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde
2,8 deler tilsvarende 53% 6-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-
1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]amino]-9H-
25 purin-9-etanol med smeltepunkt 168,7°C (forbindelse 93).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



164171

54

	Forb. nr.	R'	R''	R'''	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Smp. °C
5	94	CH ₃	H	4-fluor	-CH=CH-CH=CH-	188,0
	95	C ₆ H ₅ CH ₂	H	4-fluor	-CH=CH-CH=CH-	145,5
	96	CH ₃	CH ₃	4-fluor	-CH=CH-CH=CH-	211,7
	97	H	H	4-fluor	-CH=CH-CH=CH-	151,4
	98	CH ₃	OH	4-fluor	-CH=CH-CH=CH-	257,1
10	99	CH ₃	H	3-CH ₃	-CH=CH-CH=CH-	188,9
	100	CH ₃	H	H	-CH=CH-CH=CH-	207,5
	101	CH ₃	H	4-fluor	-CH=C-CH=CH-	194,5
	102	CH ₃	H	4-fluor	-CH=CH-C(=CH)- OCH ₃ OH	186,1

15

Eksempel 38

En blanding av 2,8 deler 2-(metyltio)thiazolo[5,4-b]pyridin og 5,5 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]-1-[(4-fluor-
 20 fenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin ble omrørt i 24 timer ved 140°C. Reaksjonsblandingen ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i volumforholdet 97:3. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet
 25 fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 1,9 deler tilsvarende 25% N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]thiazolo[5,4-b]pyri-
 din-2-amin med smeltepunkt 203,5°C (forbindelse 103).

30

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-amin med smeltepunkt 192,6°C (forbindelse 104).

35

Eksempel 39

En blanding av 2,5 deler thiazolo[5,4-b]pyridin-2-tiol,

1 del 50 %-ig natriumhydrid-dispersjon og 45 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt i en time. Deretter ble det tilsatt en oppløsning av 6,9 deler N-[1-(2-kloretyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin i 45 deler N,N-dimetylformamid. Det hele ble omrørt over natt. Vann ble tilsatt dråpevis. Produktet ble ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i volumforholdet 95:5. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 0,5 deler tilsvarende 6,4% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-(tiazolo[5,4-b]-pyridin-2-yltio)etyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 159,9°C (forbindelse 105).

Eksempel 40

Til en omrørt og til 0°C avkjølt blanding av 3,8 deler poly(oksymetylen) 37%, 15,5 deler 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin og 7 deler iseddik ble det tilsatt 6,5 deler 2-metylimidazo[1,2-a]pyridin under nitrogen. Det hele ble oppvarmet langsomt til 50°C og omrøringen fortsatte ved 50°C i 2 timer. Etter at omrøringen hadde fortsatt over natt ved romtemperatur, ble reaksjonsblandingen helt i vann og det hele gjort alkalisk med natriumhydroksyd. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i volumforholdet 96:4. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 6,7 deler tilsvarende 30% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[(2-metylimidazol[1,2-a]pyridin-3-yl)metyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 198,1°C (forbindelse 106).

Eksempel 41

Til en omrørt blanding av 5,3 deler 4-[1-(4-fluorfenyl-metyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinetanol-dihydroklorid, 2,8 deler av en 50 %-ig natriumhydrid-dispersjon og 90 deler N,N-dimetylformamid ble det tilsatt 2,55 deler 2-(metylsulfonyl)thiazolo[5,4-b]pyridin. Det hele ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann. Produktet ble ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:heksan:metanol i volumforholdet 45:45:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 0,9 deler tilsvarende 15% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-[(thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)oksy]etyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 151,0°C (forbindelse 107).

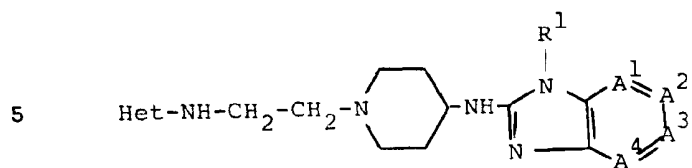
Eksempel 42

En blanding av 8 deler N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-N'-[4-(metyl-amino)-3-pyridiny]tiourea, 15 deler kvikksølv(II)oksyd, 0,1 deler svovel og 120 deler etanol ble omrørt og kokt under tilbakesløp i 3 timer. Etter tilsetning av ytterligere 15 deler kvikksølv(II)oksyd, ble omrøring under tilbakesløp fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert over "Hyflo" og filtratet fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i volumforholdet 95:5. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 4,4 deler tilsvarende 59% N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-1-metyl-1H-imidazol[4,5-c]pyridin-2-amin-monohydrat med smeltepunkt 144,6°C (forbindelse 108).

164171

57

på tilsvarende måte ble det også fremstilt:



10

15

20

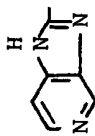
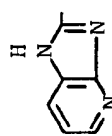
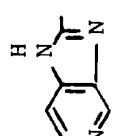
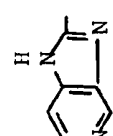
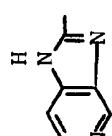
25

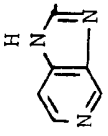
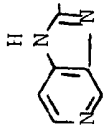
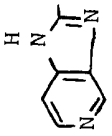
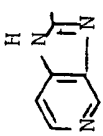
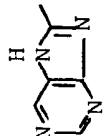
30

35

164171

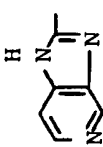
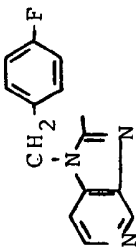
58

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	Base- eller saltform	Smp. °C
109		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	250,5
110		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	259,3
111		2-furanyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	229,8
112		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=N-	base	276,7
113		2-pyridinyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	base	243,0

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Base- eller saltform	Smp. °C
114		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-N=CH-CH=CH-	4 (COOH) ₂	238,8
115		2-pyridinyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	233,0
116		fenyl	-CH=CH-CH=CH-	base	212,6
117		2-tienyl- metyl	-CH=CH-CH=CH-	base	232,6
118		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	265,6

164171

60

Forb. nr.	Het	R ¹	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Base- eller saltform	Smp. °C
119		2-furanyl- metyl	-N=CH-CH=CH-	(E) (CH-COOH) ₂ (1:3)·H ₂ O	169,0
120		4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-CH=CH-	base	219,9

Eksempel 43

En blanding av 18 deler N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[4-[4-
[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-
piperidinyl]butyl]tiourea, 7 deler kvikksølv(II)oksyd,
5 1 del svovel og 180 deler tetrahydrofuran ble omrørt og
kokt under tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble
filtrert varm over "Hyflo" og filtratet fordampet. Resten
ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk
av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammo-
10 niakk, i volumforholdet 90:10. De rene fraksjoner ble sam-
let og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert
fra en blanding av tetrahydrofuran og triklormetan, hvorved
man oppnådde 5 deler tilsvarende 29% N-[4-[4-[[1-[(4-fluor-
fenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-
15 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin med smeltepunkt 228,2°C
(forbindelse 121).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

N-[3-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-
20 1-piperidinyl]propyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin-etan-
dioat (2:7) med smeltepunkt 220,4°C (forbindelse 122); og
N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-
1-piperidinyl]etyl]-3-metyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin-
etandioat (1:3)-monohydrat med smeltepunkt 242,3°C (for-
25 bindelse 123).

Eksempel 44

Til en omrørt blanding av 7,7 deler 2-(etylamino)-N-[2-[4-
[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-
30 piperidinyl]-etyl]benzamid, 2 deler N,N-dietyletanamin og
90 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis tilsatt 1,6 deler
etylkarbonokloridat. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen
fortsatt i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen
ble fordampet og 4-metyl-2-pentanone tilsatt til resten.
35 Den organiske fase ble vasket med vann, tørket, filtrert og
fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over
silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i

volumforholdet 90:10. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble ytterligere renses ved HPLC ved bruk av en blanding av metylbenzen og etanol i volumforholdet 90:10. Den rene fraksjon ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 2,2 deler tilsvarende 25% etyl-[1-[2-[1-etyl-1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinazolinyl]etyl]-4-piperidinyl]-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]karbamat med smeltepunkt 160,3°C (forbindelse 124).

Eksempel 45

Til en omrørt blanding av 4 deler 2-(etylamino)-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]-etyl]benzamid, 1,06 deler natriumkarbonat og 65 deler diklormetan ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 2 deler metylkarbonoklorid i diklormetan. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt over natt ved tilbake-løpstemperatur. Vann ble tilsatt og produktet ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble omdannet til hydrokloridsaltet i acetonitril og 2-propanol. Saltet ble filtrert av og tørket, og man oppnådde 1,8 deler 1-etyl-3-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2,4(1H,3H), kinazolidion-dihydroklorid med smeltepunkt +260°C (forbindelse 125).

30

Eksempel 46

En blanding av 6 deler 2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-5-(metyltio)benzamid, 1,78 deler 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol] og 90 deler tetrahydrofuran ble omrørt og kokt under tilbake-løp over natt. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert

av og tørket og man oppnådde 5,2 deler tilsvarende 85%
3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
amino]-1-piperidiny]etyl]-6-(metyltio)-2,4(1H,3H)-kina-
zolindion med smeltepunkt 238°C (forbindelse 126).

5

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

3-[4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
amino]-1-piperidiny]butyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med
smeltepunkt 212,6°C (forbindelse 127) og

10

3-[4-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-
piperidiny]butyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smelte-
punkt 194,3°C (forbindelse 128).

Eksempel 47

15

Til en omrørt blanding av 4,7 deler N-[2-[4-[[1-(2-furanyl-
metyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-2-
(metylamino)benzamid, 2,02 deler N,N-dietyletanamin og
195 deler diklormetan ble det dråpevis tilsatt en oppløsning
av 1,14 deler karbonotondiklorid i diklormetan. Etter

20

ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt over natt ved
romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i vann.

Sjiktene ble separert. Det organiske sjikt ble tørket,
filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekroma-
tografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklor-

25

metan og metanol, mettet med ammoniakk, i volumforholdet

96:4. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet
fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril og
man oppnådde 1,4 deler tilsvarende 27,5% 3-[2-[4-[[1-(2-
furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-

30

2,3-dihydro-1-metyl-2-tiokso-4(1H)-kinazolinon med smelte-
punkt 188,4°C (forbindelse 129).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-

35

amino]-1-piperidiny]etyl]-2,3-dihydro-1-metyl-2-tiokso-
4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 215,8°C (forbindelse
130).

Eksempel 48

Til en omrørt oppløsning av 10,9 deler N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin i 150 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis tilsatt en
5 oppløsning av 6 deler metyl-2-isotiocyanatobenzoat i 30 deler tetrahydrofuran ved romtemperatur, reaksjonen var lett eksoterm og temperaturen steg til 30°C. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen ved romtemperatur fortsatt i en time. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble omrørt
10 i triklormetan. Det dannede presipitat ble filtrert av og krystallisert fra 2-propanon. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 5,2 deler 3-[2-[4-[1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinyll]etyl]-1,2-dihydro-2-tiokso-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt
15 198,5°C (forbindelse 131).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

3-[2-[4-[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyll]etyl]-2,3-dihydro-2-tiokso-4(1H)-kinazolinon
20 med smeltepunkt 146,0°C (forbindelse 132);
3-[2-[4-[1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyll]etyl]-2,3-dihydro-6-metyl-2-tiokso-tieno[2,3-d]-pyrimidin-4(1H)-on med smeltepunkt 236,4°C (forbindelse 133); og
25 3-[2-[4-[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyll]etyl]-2,3-dihydro-6-metyl-2-tioksotieno[2,3-d]-pyrimidin-4(1H)-on-monohydrat med smeltepunkt 214,5°C (forbindelse 134).

30 Eksempel 49

Til en omrørt blanding av 4,1 deler 3-[2-[4-[1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyll]etyl]-2,3-dihydro-6-metyl-2-tioksotiena[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on, 5,6 deler kaliumhydroksyd, 81 deler etanol og
35 8 deler vann ble det dråpevis tilsatt 60 deler 3 %ig hydrogenperoksydoppløsning. Det hele ble omrørt over natt. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble renset ved

kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra 2-propanon.

- 5 Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 2,2 deler tilsvarende 55% 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion med smeltepunkt 187,6°C (forbindelse 135).

10

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

3-[2-[4-[[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion med smeltepunkt 151,7°C (forbindelse 136).

15

Eksempel 50

- En blanding av 4,86 deler 2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]benzamid, 1,4 deler maursyre og 45 deler metylbenzen ble omrørt og kokt under tilbakeløp over natt. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten tatt opp i triklormetan, vann og ammoniumhydroksyd. Den organiskefase ble separert, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril og man oppnådde 3,6 deler tilsvarende 73% 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 190,6°C (forbindelse 137).

25

Eksempel 51

- 30 En blanding av 3,7 deler 2-amino-5-(metyltio)benzosyre og 8,9 deler N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]formamid ble omrørt i 5 timer ved 150-160°C. Det hele ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra

35

- en blanding av 1,1'-oksybisetan og acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 4,5 deler tilsvarende 41,5% 3-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-6-(metyltio)-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 101,4°C (forbindelse 138).

Eksempel 52

- En blanding av 3 deler av 2-amino-N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzenamid, 20 deler eddiksyreanhydrid og 40 deler vann ble omrørt over natt ved 120°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og ammoniumhydroksyd tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstraktet ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 2 deler tilsvarende 67% 3-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2-metyl-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 185,5°C (forbindelse 139).
- 25 På tilsvarende måte ble det også fremstilt:
3-[2-[4-[1-(2-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2-metyl-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 155,7°C (forbindelse 140).

Eksempel 53

- En blanding av 8,85 deler 2-amino-N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]benzenamid, 1,9 deler etyl-2-propynoat og 40 deler etanol ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i volum-

forholdet 95:5. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble omdannet i (E)-2-butendioat-saltet i etanol. Saltet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 5,1 deler etyl-3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-2-kinazolinacetat-(E)-2-butendioat (1:2) med smeltepunkt 195,6°C (forbindelse 141).

Eksempel 54

- 10 En blanding av 3,2 deler N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-1,2-benzendiamin, 1,25 deler 1,1'-bis[1H-imidazol-1-yl]metantion og 45 deler tetrahydrofuran ble omrørt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten tatt opp i 4-metyl-2-pentanon. Den organiske fase ble vasket to ganger med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i volumforholdet 90:10. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 1,9 deler 1-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-tion med smeltepunkt 235,3°C (forbindelse 142).

Eksempel 55

- Til en omrørt blanding av 4,6 deler N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-4,5-pyrimidindiamin, 2,25 deler N,N-dietyletanamin og 195 deler diklormetan ble det dråpevis tilsatt 1,75 deler karbonatondiklorid. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 3 timer ved tilbaketilsetningstemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble omdannet i hydrokloridsaltet i etanol og 2-propanol. Saltet ble filtrert

164171

68

- av og tørket, hvorved man oppnådde 1 del tilsvarende 15,4%
 9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
 amino]-1-piperidiny]etyl]-7,9-dihydro-8H-purin-8-tion-
 trihydroklorid-dihydrat med smeltepunkt 244,7°C (forbin-
 delse 143).

Eksempel 56

- 7,5 deler 6-klor-N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-
 benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]-4,5-pyrimidin-
 diamin og 3,6 deler urea ble oppvarmet sammen til ca. 220°C
 i 10 minutter. Den resulterende smelte ble avkjølt og
 suspendert i vann. Faststoffet ble filtrert av, vasket
 med vann og etanol og omkrystallisert fra en blanding av
 N,N-dimetylacetamid, etanol og vann, hvorved man oppnådde
 3,9 deler tilsvarende 49,9% 6-klor-9-[2-[4-[[1-[(4-fluor-
 fenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]-
 etyl]-7,9-dihydro-8H-purin-8-on med smeltepunkt 266,2°C
 (forbindelse 144).

- På tilsvarende måte ble det også fremstilt:
 9[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
 amino]-1-piperidiny]etyl]-7,9-dihydro-8H-purin-8-on med
 smeltepunkt 260,5°C (forbindelse 145).

Eksempel 57

- En blanding av 5 deler etyletanimidathydroklorid, 9 deler
 N⁶-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-
 amino]-1-piperidiny]etyl]-2,3,6-pyridintriamin og 100
 deler eddiksyre ble omrørt over natt ved romtemperatur.
 Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble oppløst i
 triklormetan. Vann ble tilsatt og natriumhydrogenkarbonat
 tilsatt til skummingen sluttet. Sjøktene ble separert.
 Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet.
 Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel
 ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet
 med ammoniakk, i et volumforhold på 95:5 som eluerings-
 middel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet

fordampet. Resten ble krystallisert fra 2-propanon. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 4,8 deler tilsvarende 48,5% N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-2-metyl-1H-imidazol[4,5-b]pyridin-5-amin med smeltepunkt 202,0°C (forbindelse 146).

Eksempel 58

En blanding av 6,5 deler etyl-3-brom-4-okso-1-piperidin-karboksyilat, 8,6 deler N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-amino]-1-piperidinyl]etyl]tiourea og 80 deler absolutt etanol ble omrørt og kokt under tilbake-løp over natt. Reaksjonsblandingen ble fordampet og vann tilsatt til resten. Den frie base ble satt fri med natrium-hydroksydoppløsning og ekstrahert med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Den olje-aktige rest ble omdannet til (E)-2-butendioatsaltet i 2-propanon og etanol. Saltet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 6,66 deler etyl-2-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]-etyl]amino]-4,5-dihydro-tiazolo[4,5-d]pyridin-6(7H)-karboksylat (E)-2-butendioat (1:2) monohydrat med smeltepunkt 183,4°C (forbindelse 147).

Eksempel 59

En blanding av 7 deler 6-klor-N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]-4,5-pyrimidindiamin, 2,1 deler karbondisulfid og 90 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt over natt ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble helt i vann. Produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble krystallisert fra etanol. Produktet ble filtrert av og tørket i vakuum over natt ved 120°C, hvorved man oppnådde 2,3 deler tilsvarende 29% 7-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]amino]-tiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-tiol-monohydroklorid med smeltepunkt 226,5°C (forbindelse 148).

Eksempel 60

En blanding av 2 deler 2-tiazolamin, 12,7 deler 1-brom-4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]-2-butanon, 6,4 deler natriumkarbonat og 5 135 deler metylbenzen ble omrørt og kokt under tilbakesløp i 3 timer ved bruk av en vannseparator. Det hele ble filtrert og filtratet fordampet. Resten ble renset to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i 10 et volumforhold på 96:4 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 0,5 deler tilsvarende 5,3% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-yl)etyl]-4-piperidiny]-1H-15 benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 222,7°C (forbindelse 149).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)etyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 208,0°C (forbindelse 150); og 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[2-(imidazo[3,2-a]pyrimidin-2-yl)etyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin med smeltepunkt 263,8°C (forbindelse 151).

25

Eksempel 61

En blanding av 4 deler 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin, 50 deler eddiksyre og 80 deler metanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og 20°C med 2 deler 5% platina på trekkull som katalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol, mettet med ammoniakk, i et volumforhold på 96:4. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. 35 Resten ble omdannet til hydrokloridsaltet i etanol. Saltet

ble filtrert av og tørket og man oppnådde 1,5 deler tilsvarende 32% 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-[1-[(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amin-trihydroklorid med smeltepunkt 279,7°C (forbindelse 152).

De brukbare antihistaminegenskaper for forbindelser med formel I vises i den følgende testprosedyre.

10 Beskyttelse av rotter mot 48/80-indusert letalitet.

Forbindelse 48/80, en blanding av oligomerer oppnådd ved kondensasjon av 4-metoksy-N-metylbenzenetanamin og formaldehyd, er beskrevet som et potent histamin-frisettende middel (Int. Arch. Allergy, 13, 336 (1958)). Beskyttelse mot forbindelse 48/80-indusert letal sirkulatorisk kollaps synes å være en enkel måte for kvantitativt å bedømme prøveforbindelsens antihistaminvirkning. Hannrotter av en innavlet Wistar-stamme med en vekt på 240-260 g ble benyttet i forsøket. Etter fasting over natt ble røttene overført til kondisjonerte laboratorier, temperatur $21 \pm 1^\circ\text{C}$ og relativ fuktighet $\approx 65 \pm 5\%$.

Rottene ble behandlet subkutan eller oralt med en prøveforbindelse eller med oppløsningsmidlet, 0,9% NaCl-oppløsning. En time etter behandling ble det intravenøst injisert forbindelse 48/80, nettopp oppløst i vann, i en dose av 0,5 mg/kg tilsvarende 0,2 ml/100 g kroppsvekt. I kontrollforsøk der 250 oppløsningsmiddel-behandlede dyr ble injisert med standarddosen av forbindelse 48/80, overlevet ikke mer enn 2,8% av dyrene etter fire timer. Overleving etter 4 timer ansees derfor som et sikkert kriterium på en beskyttende virkning av medikamentadministrering.

ED₅₀-verdiene for forbindelsene med formel I er angitt i den første kolonne i tabell 1. Disse ED₅₀-verdier er verdier i mg/kg kroppsvekt ved hvilken de prøvede forbindelser beskytter 50% av de prøvede dyr mot forbindelse

48/80-indusert letalitet.

Forbindelsene med formel I og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav er også potente serotonin-antagonister. Potensen av de angjeldende forbindelser som serotonin-antagonister påvises klart av de resultater som oppnås i de følgende prøver, der den antagonistiske virkning for de angjeldende forbindelser og virkningen av serotonin undersøkes.

10

Antagonistisk aktivitet på virkningen av serotonin i
magesårprøven

A. Sår indusert ved forbindelse 48/80

- 15 Forbindelse 48/80 er en potent frisetter av vasoaktive aminer fra endogene kilder slik som f.eks. histamin og serotonin. Røtter injisert med forbindelse 48/80 viser konsistent endring av blodstrømmen i forskjellige vaskulære sjikt: cyanose av ørene og ekstremitetene er tydelig i løpet av 5 minutter etter injisering av forbindelsen; rottene dør av sjokk i løpet av 30 minutter. Sjokket fulgt av død kan unngås hvis rottene penetreres med en klassisk H1-antagonist.
- 25 Imidlertid er den stimulerende virkning på magesekresjonen ikke undertrykket slik at rottene som behandles med forbindelse 48/80 og beskyttet fra sjokk med en H1-antagonist kan vise alle tegn på intens magekjertelaktivitet: autopsi viser utvidede mager med abnormt innhold og grove lyserøde flekker over hele mucosa, tilsvarende områder av disintegreerte kjertler. Et antall kjente serotonin-antagonister slik som f.eks. metysergid, cyproheptadin, cinanserin, mianserin, pipamperon, spiperon, pizotifen og metergolin forhindrer totalt cyanose av ører og ekstremiteter
- 30 så vel som lesjoner i kjertelområdet i magen og den abnorme mageutvidelse.

B. Metode

Hannrotter av en innavlet Wistar-stamme med en kroppsvekt på 220-250 g ble fastet over natt, mens vann var tilgjengelig ad libitum. Prøveforbindelsene ble administrert oralt som en oppløsning eller som en suspensjon i vandig medium. En kontrollrotte og en "blank" rotte mottok prøveforbindelsen. En time senere ble 5-[4-(difenylmetyl)-1-piperazinylmetyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-2-metanol administrert subkutant til alle rotter i en dose av 2,5 mg/kg. To timer etter den orale eller subkutane administrasjon av prøveforbindelsen, ble forbindelse 48/80, nettopp oppløst i vann i en konsentrasjon av 0,25 mg/l, injisert intravenøst til alle rotter i en dose på 1 mg/kg, bortsett fra de "blanke" rotter.

Fire timer etter den intravenøse injeksjon av forbindelse 48/80 ble rottene avlivet og magene fjernet. Deretter ble magene undersøkt og utvidelse og innhold (blod, fluid, mat) og grundig skyllet. De makroskopiske lesjoner ble bedømt fra 0 til +++, idet 0 tilsvarte fullstendig fravær av synlige lesjoner, og den høyeste bedømmelse tilsvarte rødaktige grove flekker som dekket mer enn halvparten av kjertelarealet.

Den andre kolonnen i tabell 1 viser for et antall forbindelser med formel I de doser i mg/kg kroppsvekt ved hvilken utvidelsen av magven så vel som lesjonene i kjertelarealet i magen helt er fraværende hos 50% av prøverottene, ED₅₀-verdien.

Forbindelsene som er oppført i tabell 1 er ikke gitt i den hensikt å begrense oppfinnelsen, men kun å eksemplifisere de brukbare farmakologiske egenskaper for alle forbindelser innenfor rammen av formel I.

164171

74

Tabell 1

Forb. nr.	Kolonne 1	Kolonne 2
	Forbindelse 48/80- letalitetsprøve hos rotter, ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt	Magelesjons- prøve ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt
5	142	0,16
	4	0,16
	109	0,04
10	147	0,31
	110	0,16
	111	0,02
	112	0,02
	113	0,04
15	114	0,02
	24	0,08
	25	0,16
	5	0,16
	22	0,16
20	26	0,08
	6	0,08
	7	0,04
	1	0,31
	8	0,16
25	9	0,08
	10	0,08
	115	0,02
	27	0,08
	11	0,08
30	12	0,16
	28	0,04
	30	0,16
	31	0,04
	32	0,04
35	117	0,02
	146	0,04
	121	0,02

Tabell 1, forts.

Forb. nr.	Kolonne 1		Kolonne 2	
	Forbindelse 48/80- letalitetsprøve hos rotter, ED ₅₀ i mg/kg, kroppsvekt		Magelesjons- prøve ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt	
5	122	0,02	0,63	
	119	0,04	0,63	
	108	0,04	0,16	
10	34	0,08	0,16	
	35	0,02	-	
	13	0,02	0,08	
	14	0,02	-	
	36	0,16	-	
15	15	0,16	0,31	
	37	0,16	-	
	16	0,16	-	
	38	0,04	-	
	39	0,16	0,63	
20	40	0,16	0,16	
	41	0,16	0,63	
	42	0,16	-	
	43	0,16	-	
	44	0,16	-	
25	45	0,08	-	
	132	0,16	-	
	150	0,08	0,63	
30	17	0,31	0,63	
	18	0,08	0,16	
	129	0,08	0,31	
	48	0,08	-	
	149	0,08	0,08	
35	128	0,08	-	
	151	0,08	-	
	49	0,16	0,63	
	152	0,08	0,63	
	94	0,31	0,63	

164171

76

Tabell 1, forts.

Forb. nr.	Kolonne 1		Kolonne 2	
	Forbindelse 48/30- letalitetsprøve hos rotter, ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt		Magelesjons- prøve ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt	
5	95	0,16	0,63	
	96	0,16	-	
	93	0,08	0,16	
10	144	0,08	-	
	97	0,08	0,04	
	143	0,31	0,63	
	107	0,16	-	
	19	0,08	0,01	
15	69	0,16	-	
	100	0,16	-	
	103	0,16	0,63	
	70	0,31	0,63	
	102	0,08	-	
20	68	0,08	-	
	104	0,16	0,31	
	74	0,04	0,16	
	20	0,04	0,63	
	75	0,01	-	
25	76	0,08	-	
	77	0,16	0,31	
	21	0,04	0,63	
	79	0,16	-	
	52	0,31	1,25	
30	54	0,31	-	
	55	0,08	0,16	
	57	0,16	-	
	58	0,04	0,63	
	59	0,08	0,31	
35	61	0,04	0,31	
	62	0,04	0,63	
	63	0,08	0,63	

Tabell 1, forts.

Forb. nr.	Kolonne 1	Kolonne 2
	Forbindelse 48/80- letalitetsprøve hos rotter, ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt	Magelesjons- prøve ED ₅₀ i mg/kg kroppsvekt
80	0,16	0,63
64	0,08	0,31
66	0,16	0,63

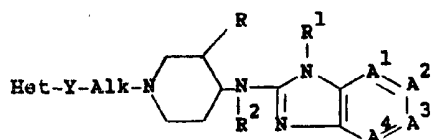
I lys av sine antihistamin- og serotonin-antagonistiske egenskaper er forbindelsene med formel I og deres syre-addisjonssalter meget brukbare ved behandling av allergiske sykdommer slik som f.eks. allergisk rhinitt, allergiske konjunktiviteter, kroniske urticaria, allergisk astma og lignende.

164171

78

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt 1-(bicyklisk heterocyklyl-alkyl)-N-benzimidazol eller imidazopyridin-4-piperidinamid med formelen:



(I)

et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en eventuell stereokjemisk isomer form derav, der:

A¹=A²-A³=A⁴ er en toverdig rest med formelen:

-CH=CH-CH=CH-

(a)

-N=CH-CH=CH-

(b)

-CH=N-CH=CH-

(c)

-CH=CH-N=CH-

(d) eller

-CH=CH-CH=N-

(e),

der ett eller to hydrogenatomer i restene (a) - (e) hver uavhengig kan være erstattet av halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy eller hydroksy;

R er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

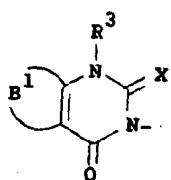
R¹ er hydrogen; C₁₋₄-alkyl; cykloheksyl; fenyl; tienyl-C₁₋₄-alkyl; furanyl-C₁₋₄-alkyl; C₁₋₄-alkylsubstituert furanyl-C₁₋₄-alkyl; pyridinyl-C₁₋₄-alkyl; pyrazinyl-C₁₋₄-alkyl; tiazolyl-C₁₋₄-alkyl; fenyl-C₁₋₄-alkyl og substituert fenyl-C₁₋₄-alkyl idet den substituerte fenyl-C₁₋₄-alkyl er fenyl-C₁₋₄-alkyl substituert på fenyl med halogen eller C₁₋₄-alkyl;

R² er hydrogen, C₁₋₄-alkyl eller benzyl;

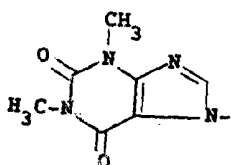
Alk er C₁₋₄-alkandiyl;

Y er O, S, NH eller en direkte binding; og

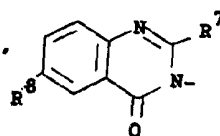
Het er et bicyklisk ringsystem valgt blant



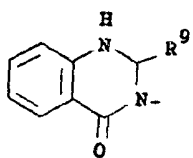
(f-1)



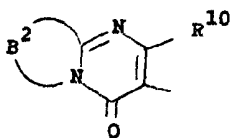
(f-2)



(f-3)



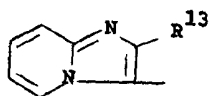
(f-4)



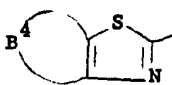
(f-5)



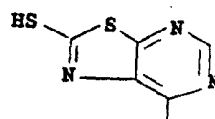
(f-6)



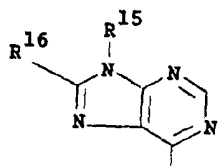
(f-7)



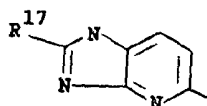
(f-8)



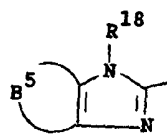
(f-9)



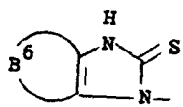
(f-10)



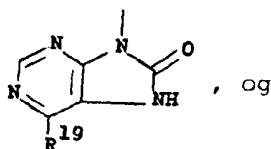
(f-11)



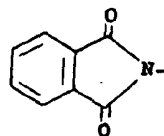
(f-12)



(f-13)



(f-14)



(f-15)

der i (f-1):

X er O eller S;

R³ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

B¹ er -CH=CH-CR⁴=CH-, -S-CR⁵=CH- eller -N=CH-NR⁶-;

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyltio;

164171

80

R⁵ er C₁₋₄-alkyl;

R⁶ er C₁₋₄-alkyl;

der i (f-3):

R⁷ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

5 R⁸ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyltio;

der i (f-4):

R⁹ er (C₁₋₄-alkyloksykarbonyl)-C₁₋₄-alkyl;

der i (f-5):

R¹⁰ er C₁₋₄-alkyl;

10 B² er -CH=CR¹¹-CH=CR¹¹-, -CH=CH-CR¹²=CH-,
-CH₂-CHR¹¹-CH₂-CHR¹¹-, -CH₂-CH₂-CHR¹¹-CH₂-,
-S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃- eller -S-CH=CHR¹¹-;
hver R¹¹ uafhængig er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

15 R¹² er C₁₋₄-alkyl eller halogen;

der i (f-6):

B³ er -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-,
-CH₂-NH-CH₂-CH₂- eller -S-CH=CH-;

der i (f-7):

20 R¹³ er C₁₋₄-alkyl;

der i (f-8):

B⁴ er -N=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- eller
-CH₂-NR¹⁴-CH₂-CH₂-;

R¹⁴ er C₁₋₄-alkyloksykarbonyl;

25 der i (f-10):

R¹⁵ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl som eventuelt er
substituert med fenyl eller hydroksy;

R¹⁶ er hydrogen, hydroksy eller C₁₋₄-alkyl;

der i (f-11):

30 R¹⁷ er C₁₋₄-alkyl;

der i (f-12):

B⁵ er -CH=CH-N=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-
eller -CH=N-CH=N-;

R¹⁸ er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl som eventuelt er
substituert med halogenfenyl;

35

der i (f-13):

B⁶ er -CH=CH-CH=CH- eller -CH=N-CH=N-;

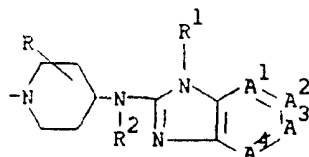
der i (f-14):

R^{19} er hydrogen eller halogen;

forutsatt at når Y er forskjellig fra en direktebinding, er Y-Alk er bundet til et karbonatom i resten Het;

karakterisert ved

a) alkylering av et piperidin med formel Q^2 -D (III) der D betyr en rest med formelen



med et mellomprodukt med formel Het- Q^1 (II) i et reaksjonssinert oppløsningsmiddel der

1) Q^2 er hydrogen og Q^1 kombinert med Het danner en rest med formelen Het-Y-Alk-W (II-a) der W betyr en reaktiv avspaltbar gruppe; eller

2) Q^1 er en rest med formel $-W^1$ der W^1 er en avspaltbar gruppe og Q^{2a} er en rest med formel HY^1 -Alk-, der Y^1 har den tidligere angitte betydning for Y forutsatt at Y er forskjellig fra en direktebinding, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

Het- Y^1 -Alk-D

(I-a-2); eller

3) Q^1 er en rest med formelen $-Y^1H$ og Q^2 er en rest med formelen W-Alk-, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

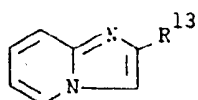
Het- Y^1 -Alk-D

(I-a-2); eller

164171

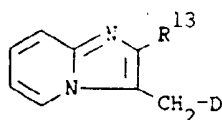
82

b) å omsette av et mellomprodukt med formel HD (III-a) med en forbindelse med formelen



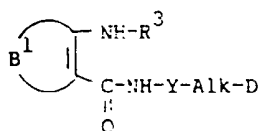
(XI)

i nærvær av formaldehyd eller en polymer form derav i et egnet oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



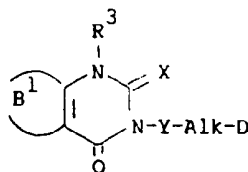
(I-e) eller

c) å omsette et mellomprodukt med formelen



(XII)

med et =C=X-dannende middel i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen

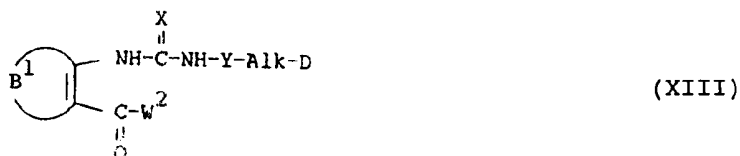


(I-f-1) eller

164171

83

d) ringslutning av et mellomprodukt med formelen



10
der W² er en egnet reaktiv avspaltbar gruppe, i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel og, hvis ønskelig, i nærvær av en egnet base, for derved å fremstille en forbindelse med formelen



e) ringslutning av et mellomprodukt med formelen



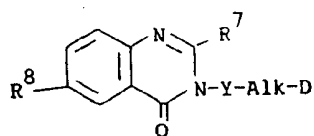
25
med en syre med formelen R⁷COOH (XVII) eller et funksjonelt derivat derav; eller ringslutning av et mellomprodukt med formelen



35
med en aromatisk aminosyre eller -tiosyre med formelen R⁷C(O)-NH-Y-Alk-D (XIX) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel, for derved å fremstille en forbindelse med formelen

164171

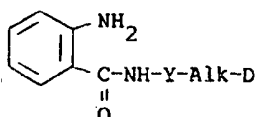
84



(I-f-2); eller

5

f) å omsette et mellomprodukt med formelen

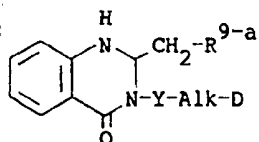


(XVI)

10

med et acetylenderivat med formelen $\text{HC}=\text{C}-\text{R}^{9-a}$ (XX) i et
egnet oppløsningsmiddel, for derved å fremstille en
forbindelse med formelen

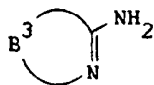
15



(I-f-3); eller

20

g) å omsette en forbindelse med formelen

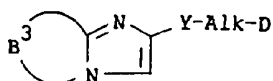


(XXI).

25

med et mellomprodukt med formelen $\text{W}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-\text{Alk}-\text{D}$
(XXII) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for
derved å fremstille en forbindelse med formelen

30



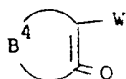
(I-f-4); eller

35

164171

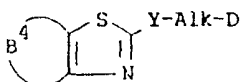
85

h) ringslutning av en forbindelse med formelen



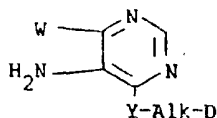
(XXIII)

med et mellomprodukt med formelen $H_2NC(S)-Y-Alk-D$ (XXIV) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



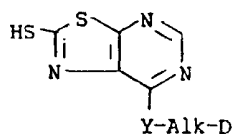
(I-f-5); eller

i) å ringslutte en forbindelse med formelen



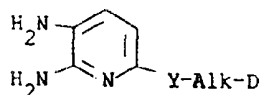
(XXV)

med CS_2 i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for fremstilling av en forbindelse med formelen



(I-f-6); eller

j) å omsette en forbindelse med formelen $R^{17}-C(=NH)-W^2$ med et mellomprodukt med formelen

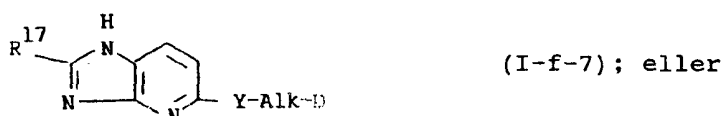


(XXVII)

164171

86

i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



k) cyklodesulfurering av et mellomprodukt med formelen



15 med et egnet alkylhalogenid, metalloksyd, eller metallsalt i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formel



25 l) omsetning av et mellomprodukt med formelen



med et =C=X dannende middel i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formelen



og eventuelt å omdanne forbindelsene med formel (I) i
hverandre ved å følge kjente funksjonell gruppetransforma-
sjonsprosedyrer; eller, hvis ønskelig,
omdanning av forbindelsene med formel (I) til terapeutisk
5 aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en
egnet syre, eller, omvendt,
omdanning av syreaddisjonssaltet til fri baseform med
alkali; og/eller
fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

10

15

20

25

30

35