

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803547 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 803547

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.11.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.11.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.05.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

15.11.1979 FR 79.28162

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Science Union et Cie, Societe, 14, Rue du Val D'Or, Suresnes, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Regnier, Gilbert, France, RANSKA, (FR)

2 • Dhainaut, Alain, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 • Duhault, Jacques, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 • Boulanger, Michelle, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

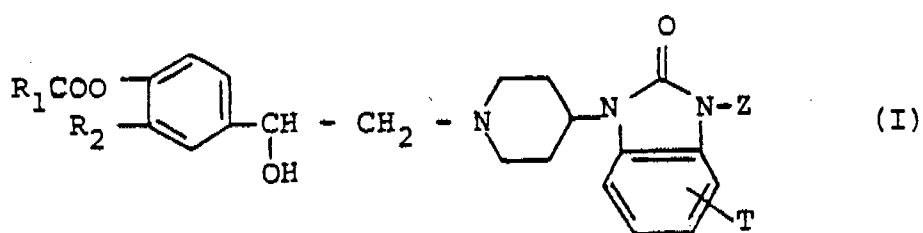
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmiä uusien piperidyylibentsimidatsolinonien valmistamiseksi.

Förfaranden för framställning av nya piperidylbensimidazolinoner.

Menetelmiä uusien piperidyylibentsimidatsolinonien valmistamiseksi - Förfaranden för framställning av nya piperidylbensimidazolinoner

Tämän keksinnön kohteena on sellaista piperidyylibentsimidatsolinonijohdannaisten valmistusmenetelmiä, joilla on kaava (I):



jossa:

R_1 on:

- alkyyli- tai alkyyliradikaali, jossa on 1 - 6 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa
- substituoimaton fenyyli- tai yhdeksi tai useammalla halogeeniatomilla, alkyyli- tai alkoksiradikaalilla, joissa kummassakin on 1 - 5 hiiliatomia, metyleenidiodioksi- tai etyleenidiodioksi- tai fenyyli- tai alkyyliradikaalilla substituoitu fenyyli- tai alkyyliradikaali, tai
- tienyyli-, furyyli- tai pyridyyli- tai alkyyliradikaali

R_2 on:

- radikaali, jonka kaava on R'_1 -COO- tai R'_1 -COO-CH₂-, joissa R'_1 :llä on yllä R_1 :lle annettu merkitys, R_1 :en ja R'_1 :en ollessa sama ja tai erilaisia, tai
- radikaali R_3 -NH-, jossa R_3 on formyyl-, asetyyli-, mesyyli-, karbamoyyli-, sulfamoyyli- tai etoksalyyli- tai alkyyliradikaali;

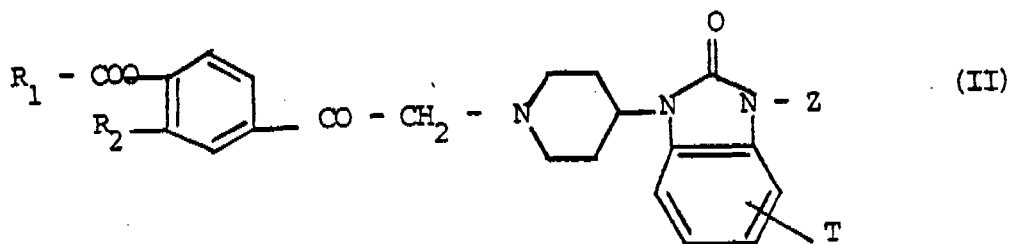
Z on veteytymi tai alkyyli- tai alkenyyli- tai alkyyliradikaali, joissa kummassakin on 1 - 5 hiiliatomia

suorassa tai haarautuneessa ketjussa, ja
 T on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkyyli- tai
 alkoksiradikaali, joissa kummassakin on 1 - 5
 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ket-
 jussa.

Edellä oleviin määritelmiin liittyen voidaan mai-
 nita esimerkiksi halogeeniatomeina kloori, bromi ja fluori-
 atomit, alkyyliradikaaleina metyyli-, etyyli-, propyyli-,
 butyyli- ja pentyyli- ja alkyyliradikaalit, alkoksiradikaaleina metok-
 si-, etoksi-, propoksi-, butoksi- ja pentyylisidoksiradikaal-
 it, ja alkenyyliradikaaleina allyyli-, isopropenyli-,
 butenyli- ja pentenyyliradikaalit.

Tämän keksinnön kohteena on myös yhdisteiden,
 joiden yleinen kaava on I, happoadditiosuolojen valmistami-
 nen. Happoadditiosuolat ovat mielellään fysiologisesti
 siedettäviä happoadditiosuoloja.

Tämän keksinnön kohteena on yhdisteiden, joiden
 yleinen kaava on I, valmistusmenetelmä, jolle on tunnus-
 omaista yhdisteen, jonka yleinen kaava on II, pelkistämi-
 nen,

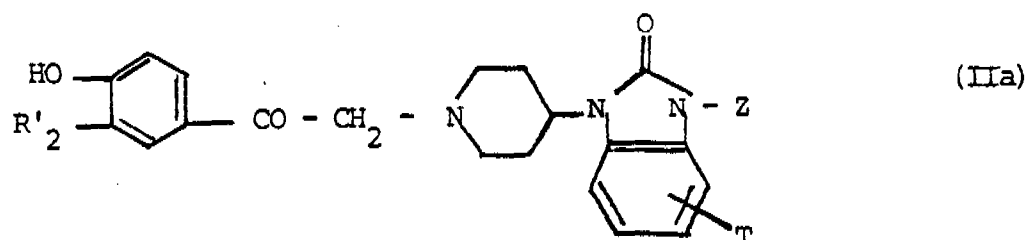


jossa R_1 , R_2 , Z ja T ovat merkitykseltään samat kuin edellä.

Yhdisteen II pelkistäminen suoritetaan edullises-
 ti alkalimetallihydridillä, kuten esimerkiksi natriumboori-
 hydridillä (NaBH_4), kaliumboorihydridillä (KBH_4) tai nat-
 riumsyaaniboorihydridillä (NaBH_3CN), liuottimeissa kuten
 metanolissa, etanolissa tai tetrahydrofuraanissa, vedettö-
 mässä tai vesiväliaineessa, pH-alueella 8 - 4 käytetyn pel-
 kistävän aineen mukaan.

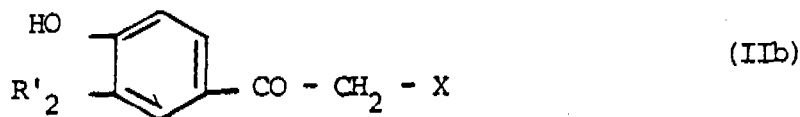
Tämä pelkistys on myös edullista suorittaa vedyl-
lä paineessa alueella 5 - 60 bar katalyytin läsnäollessa
joka sisältää ryhmän VIII metallia, kuten palladiumhiiltä
tai platinaa, polaarissa liuottimessa, kuten vedessä,
5 joka sekoittuu alhaalla kiehuvaan alifaattiseen alkoholiin,
lämpötila-alueella 25 - 80°C.

Yleisen kaavan II yhdisteet valmistettiin este-
roimällä kaavan IIa yhdisteet:

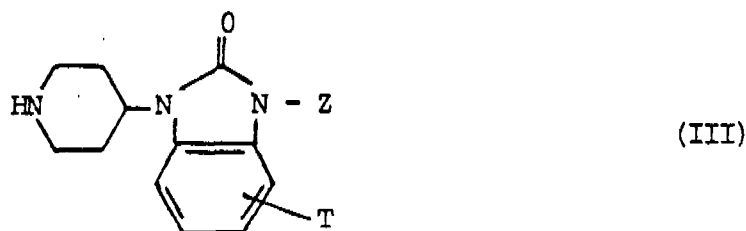


missä Z ja T merkitsevät samaa kuin edellä ja R'₂ valitaan
10 ryhmästä, johon kuuluu hydroksyyli, hydroksimetyyli tai
R₃NH - jossa R₃ merkitsee samaa kuin edellä, kaavan R₁-CO-
Cl missä R₁ merkitsee samaa kuin edellä, happokloridilla
menetelmien mukaan, jotka ovat analogisia niiden kanssa,
jotka ovat kuvanneet B. TULLAR et al, J. Med. Chem. 19,
15 834 (1976).

Kaavan IIa yhdisteet valmistettiin haloasetofeno-
nin, jonka yleinen kaava on IIb



jossa R'₂ merkitsee samaa kuin edellä ja X valitaan ryh-
mästä, johon kuuluu kloori- ja bromiatomi, ja piperidyy-
libentsimidatsolinonin, jonka yleinen kaava on III:
20



missä Z ja T merkitsevät samaa kuin edellä, reaktiolla.

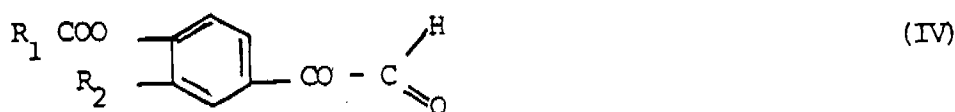
Tällainen menetelmä suoritetaan edullisesti yhdisteiden IIb ja III reaktiolla liuoksena polaarissa liuottimessa kuten alifaattisessa alkoholissa tai ketonissa, joissa on 4 tai 5 hiiliatomia, tai dimetyyliformamidissa, lämpötila-alueella 110-140°C, halogeenivedyn, jota muodostuu reaktion kuluessa, akseptorin läsnäollessa. Akseptoreina voidaan mainita esimerkiksi hiilihapon alkalimetallisuolat, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatti tai kaavan III piperidyylibentsimidatsolinonin ylimäärä, ylimäärän toimiessa happoakseptorina.

Yleisen kaavan IIb haloasetofenonit joko tunnetaan ja kuvataan kirjallisuudessa, tai valmistetaan menetelmän mukaan, jonka ovat kuvanneet LARSEN et al, J. Med. Chem. 10,462 (1967).

Yleisen kaavan III 1-(4-piperidyyli)bentsimidatsolin-2-onit valmistetaan lähtien vastaavista 1-(1-trifenyylimetyyli-4-piperidyyli)bentsimidatsolin-2-oneista.

1-(4-piperidyyli)bentsimidatsolin-2-oni on kauppatavara.

Tämän keksinnön kohteena on myös yleisen kaavan I yhdisteiden valmistusmenetelmä, jolle on tunnusomaista kaavan III, kuten edellä on määritetty, piperidyylibentsimidatsolinonin ja fenyyloglyksaalin, jonka yleinen kaava on IV:

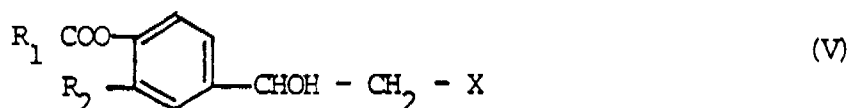


missä R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, seoksen alkyloiva pelkistys.

Tällainen alkyloiva pelkistäminen suoritetaan edullisesti menetelmän mukaan, joka on analoginen sen
 5 kanssa, jonka G. FODOR et al, Am. Soc. 71, 1045 (1949) ovat kuvanneet, vedyn paineessa alueella 5 - 10 bar, katalyytin läsnäollessa, joka on valittu ryhmän VIII metalleista kuten esim. platina tai palladiumhiili, polaarissa liuottimessa kuten vesiliukoisessa alifaattisessa
 10 alkoholissa, lämpötila-alueella 25-80°C.

Yleisen kaavan IV fenyyloglyoksaalit valmistetaan menetelmän mukaan, jonka ovat kuvanneet G. FODOR et al, Am. Soc. 71, 1045 (1949).

Tämän keksinnön kohteena on myös yleisen kaavan
 15 I mukaisten yhdisteiden valmistaminen, jolle on tunnusomaista edellä määritellyn kaavan III piperidyylibentsimidatsolinonin ja yleisen kaavan V halohydriinin:



missä X, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reaktio.

Tällainen reaktio suoritetaan edullisesti liuot-
 20 timessa kuten dimetyyliformamidissa tai diglyymissä lämpötila-alueella 110-140°C reaktion aikana muodostuvan halogeenivedyn akseptorin läsnäollessa. Akseptoreina voidaan mainita esim. trietyyliamiini tai kaavan III piperidyylibentsimidatsolinonin ylimäärä, ylimäärän toimiessa
 25 happoakseptorina.

Yleisen kaavan V lähtöhalohydriinit valmistetaan esimerkiksi lähtemällä vastaavista haloasetofenoneista pelkistämällä ne alkalimetalliboorihydridillä. Niitä käytetään yleensä puhdistamatta sellaisenaan.

Edellä olevien menetelmien mukaan saadut yleisen kaavan I yhdisteet ovat heikkoja emäksiä. Niiden puhdistamisen tekee varsin vaikeaksi labiilien fenoliesterien läsnäolo. Ne voidaan sen tähden puhdistaa joko neutraalialumiinikromatografialla tai kiteyttämällä emäksen tai suolan muodossa polaarisisä liuottimessa kuten esimerkiksi alifaattisessa alkoholissa, asetonitriilissä tai tetrahydrofuraanissa.

Tämän keksinnön kohteena on myös yleisen kaavan I yhdisteiden additiosuolojen valmistaminen sopivien mineraali- ja orgaanisten happojen kanssa, ja erityisesti fysiologisesti siedettävien happoadditiosuolojen valmistaminen. Happoina, joita voidaan käyttää näiden suolojen valmistamiseen, voidaan mainita esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, metaanisulfonihappo ja isetionihappo.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti siedettävillä suoloilla on arvokkaita farmakologisia ja terapeuttisia ominaisuuksia, erityisesti keuhkoputkia laajentavia, β -adrenergisiä ja antiallergisistä ominaisuuksia.

Niiden toksisuus on alhainen, sekä LD₅₀ hiirillä määriteltynä suurempi kuin 800 mg/kg suun kautta tai suurempi kuin 100 mg/kg intraperitoneaalisesti, yhdisteestä riippuen.

Keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta tutkittiin marsuilla menetelmällä, jonka ovat esittäneet H. KONZETT ja R. ROSSLER Arch. Exp. Path. Pharm. 195, 71 (1940). Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ruiskutettuina suoneen annoksina alueella 0,05 - 1 mg/kg estävät kokonaan keuhkoputken kouristuksen, joka on aiheutettu joko histamiinin, serotoniinin tai asetyylikoliinin laskimonsisäisellä annostuksella, ja Slow Reacting Substance-aineen vaikutuksen annoksina alueella 0,100 - 0,250 mg/kg.

Kun tämän keksinnön mukaan valmistetuille yhdisteille suoritettiin koe, jonka on esittänyt A.K. ARMITAGE,

Brit. J. Pharmacol. 17, 196 (1961), ne annettuna intraperitoneaalisesti annoksina, jotka vaihtelivat 0,5 - 2,5 mg/kg yhdisteistä riippuen, estivät 50% 4%:n histamiini-aerosolin marsuille aiheuttamasta vaikutuksesta.

5 Yhdisteet, jotka on valmistettu tämän keksinnön mukaan, annettuina intraperitoneaalisesti annoksina alueella 2,5 - 5 mg/kg, yhdisteistä riippuen, estävät 50% herkistymäshokista, joka on aiheutettu antamalla aerosolina 5% albumiinia marsuille, jotka sitä ennen on herkistetty albumiinille. Tämä koe, jossa käytettiin kuuden
10 marsun erää kutakin testattavaa yhdistettä kohti, suoritettiin seuraavasti:

Marsuihin ruiskutettiin intraperitoneaalisesti 100 mg/kg ovalbumiinia, joka oli emulgoitu Freundin apu-
15 aineella. Neljä viikkoa myöhemmin valikoidaan herkistetyt marsut seuraavasti: eläimet, jotka ovat olleet syömättä edellisestä päivästä, käsitellään 5% ovalbumiinia sisältävällä aerosolilla, ja merkitään ylös ajat ennen voimakkaan hengenahdistuksen ja sitten esitajuttomuuden
20 ilmenemistä. Sitten valitaan seuraaviin kokeisiin marsut, jotka saavat voimakkaan hengenahdistuksen vähemmässä kuin kolmessa minuutissa ovalbumiiniaerosolikäsittelyn aloittamisen jälkeen. Kahdeksan päivän kuluttua testattavat yhdisteet ruiskutetaan intraperitoneaalisesti näihin va-
25 littuihin marsuihin, jotka ovat olleet syömättä edellisestä päivästä, ja kaksikymmentä minuuttia myöhemmin nämä marsut käsitellään 5% ovalbumiinia sisältävällä aerosolilla. Merkitään ylös ajat ennen voimakkaan hengenahdistuksen ja sitten esitajuttomuuden ilmenemistä, ja siten
30 määritellään testattavien yhdisteiden suojaava vaikutus.

Lisäksi tutkittiin Ovaryn tekniikan (Prog. Allergy 5, 459-508, S. Karger Basel/New York) mukaisesti vaikutusta rottiin aiheutettuun passiiviseen ihoanafylaksiaan, kun tämän keksinnön mukaan valmistettuja yhdistei-
35 tä annetaan suoneen annoksina alueella 0,250 - 2,5 mg/kg, yhdisteiden mukaan.

Yleisen kaavan I yhdisteiden sekä niiden fysiologisesti siedettävien suolojen edellä mainitut farmakologiset ominaisuudet ja alhainen myrkyllisyys mahdollistavat niiden käytön terapiassa, erityisesti kaikkien niiden sairauksien hoidossa, joissa on tärkeää estää anti-geeni-vasta-ainereaktiot, kuten esimerkiksi autoimmunia-, allergisissa ja anti-inflammatorisissa sairauksissa, ja varsinkin sairauksissa, joissa β -adrenerginen lisävaikutus on toivottava, kuten astmaattisessa hengenahdistuksessa ja kroonisessa bronkiitissa.

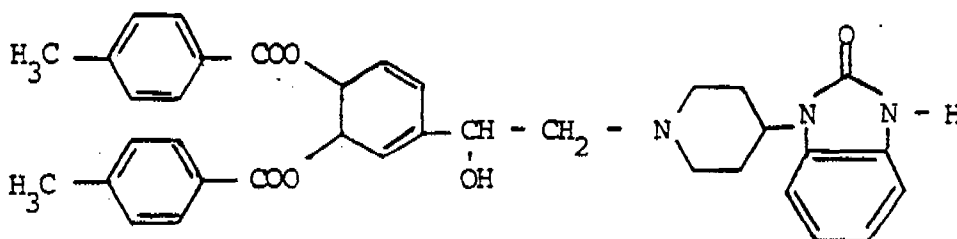
Tämän keksinnön kohteena on myös sellaisten farmaseuttisten koostumusten valmistaminen, joihin sisältyy aktiivisena aineena kaavan I yhdiste tai sen fysiologisesti siedettävät additiosuolat, seoksena tai yhdessä sopivaan farmaseuttiseen kantajaan, erityisesti kantajaan, joka sopii aerosoliseen annostukseen.

Näin saadut farmaseuttiset seokset ovat edullisesti annosyksiköiden muodossa kuten esimerkiksi tabletteina, rakeina, kapseleina, galeenisina valmisteina, jotka sopivat kielen alle annosteluun, lääkepuikkoina, ruiskutettavina tai juotavina liuoksina ja aerosoleina. Ohjeena voidaan sanoa, että esimerkin 1 yhdistettä voidaan käyttää annosteltuna aerosolina annoksina, joissa on 250-1000 μ g aktiivista ainesosaa suihketta kohti, ja suun kautta annosteltuna annoksina, joiden suuruus on 20-80 mg, yhdestä kolmeen kertaan päivässä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, sulamispisteet on määritetty kapillaariputkessa, ellei toisin mainita.

30 Esimerkki 1:

1-[2-(3,4-bis para-toluoyylioksifenyyli)-2-hydroksi]etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli) piperidiini:



Ensimmäinen menetelmä

- Seosta, jossa oli 0,38 g natriumboorihydridiä ja 15 ml vettä, lisättiin tunnin ajan samalla sekoittaen liuokseen, jossa oli 6 g (0,01 mol) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, samalla kun lämpötila pidettiin 5°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin puolentoista tunnin ajan 5°C lämpötilassa, jonka jälkeen se konsentroitiin tyhjössä. Jäännös otettiin 150 ml:aan kloroformia, pestiin 80 ml:lla vesiliuosta, joka sisälsi 5 % natriumbikarbonaattia, sitten kolme kertaa, kullakin kerralla 150 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sitten konsentroitiin tyhjössä. Jäännösöljy liuotettuna 10 ml:aan etanolia, joka oli tehty happamaksi suolahapon eetteriliuoksella, kiteytettiin, jolloin saatiin 2 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis para-toluoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinihydrokloridia, s.p. 220-226°C (saanto 31 %).
- Lähtö, 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, s.p. 168-172°C uudelleen kiteytettynä asetonitriilistä, saatiin lisäämällä 0,15 moolia para-toluoyylikloridia liuokseen, jossa oli 600 ml dioksaania, 0,16 moolia tri-etyyliamiinia ja 0,04 moolia 2- $\sqrt{4}$ -(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-1-piperidyyli $\sqrt{3}$,4'-dihydroksiasetofenonia, joka puolestaan oli valmistettu lähtien 3,4-dihydroksifenyyliklorometyyliketonista (kauppatavara) ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä (kauppatavara).

30 Toinen menetelmä

Liuosta, jossa oli 20,15 g 3,4-di-para-toluoyylioksifenyyliglyoksaalia, vastaavan dinitrofenyylihydratsonin s.p.:n ollessa 262°C (valmistettuna tekniikan mukaan,

jonka ovat kuvanneet G. FODOR et al. Am. Soc. 71, 1045 (1949) lähtien 3,4-di-paratoluoyylioksisasetofenonista s.p. 155-157°C), ja 10,85 g 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä 500 ml:ssa 90 %:sta etanolia, hydrattiin paineessa 10 bar, käyttämällä mukana 7,5 g 10 paino-
 5 % palladiumia sisältävää palladiumhiiltä. Kun teoreettinen m-ära vetyä oli absorboitunut, katalyytti suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Kiteistä jäännöstä sekoitettiin kahdesti 100 ml:n kanssa kiehu-
 10 vaa vettä kloroformin läsnäollessa. Kloroformiliuos dekantoitiin pois ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 15 g öljymäistä raakaemästä. Tämä emäs liuotettiin 150 ml:aan etanolia, ja tähän etanoliliuokseen lisättiin suolahapon eetteriliuosta, kunnes pH oli
 15 7. Lopuksi saatiin 14,2 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksisifenyyli)-2-hydroksi-7-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinihydrokloridia, s.p. 223-226°C.

Kolmas menetelmä

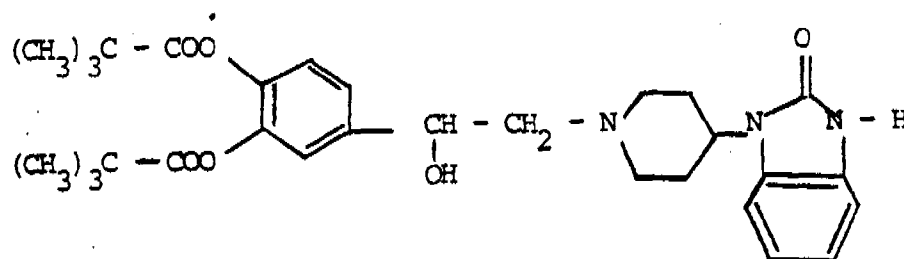
Liuosta, jossa oli 10,6 g 1-(3,4-di-para-toluoyylioksisifenyyli)-2-kloori-1-etanolia (öljy, valmistettiin
 20 lähtien 3,4-di-para-toluoyylioksisifenyyliklorometyyliketonista, s.p. 113°C, samanlaisella menetelmällä kuin O. HINSBERG, saksalainen patentti 364 039, 16.11.1922) ja 10,8 g 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä
 25 250 ml:ssa diglyymiä keitettiin palautusjäähdyttären 8 tunnin ajan.

Reaktion lopettamisen jälkeen seos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännös otettiin kahdesti 50 ml:aan kiehuvaa vettä kloroformin läsnäollessa.
 30 Kloroformiute dekantoitiin pois ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Näin saatu öljymäinen jäännös liuotettiin 150 ml:aan etanolia, ja tähän liuokseen lisättiin suolahapon eetteriliuosta, kunnes sen pH oli 7. Lopuksi saatiin 8,2 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksisifenyyli)-2-

hydroksi]-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinihydrokloridia, s.p. 220-225°C.

Esimerkki 2:

5 1-[2-(3,4-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-hydroksi]-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini:



Liuosta, jossa oli 5,72 g (0,01 moolia) 1-[2-(3,4-bis-trimetyyliasetofenyyli-2-okso]-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinihydrokloridia 120 ml:ssa vedetöntä metanolia, hydrattiin 16 tunnin ajan
 10 60°C:ssa paineessa 50 bar, käyttäen mukana 1 g 10 paino-% palladiumia sisältävää palladiumhiiltä. Liuos suodatettiin sitten kuumana celite'llä aktiivihiilen läsnäollessa. Suodatin huuhdeltiin kahdesti 50 ml:lla kuumaa metanolia. Alkoholinen liuos konsentroitiin tyhjössä. Kiteyttämällä
 15 jäännösöljy seoksessa, jossa oli 8 ml etanolia ja 10 ml petrolieetteriä, saatiin 2,8 g 1-[2-(3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-hydroksi]-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiiniä, s.p. 168°C (saanto 50 %).

Lähtöaineena käytetty 1-[2-(3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-okso]-etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinihydrokloridi, s.p. 260-268°C (isopropanoli), saatiin lisäämällä 0,16 moolia pivaloyylikloridia liuokseen, jossa oli 600 ml dioksaania, 0,16 moolia trietyyliamiinia ja 0,04 moolia 2-[4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-1-piperidyli]-3',4'-dihydroksiasetofenonia. Tä-
 25 mä viimeinen yhdiste, jonka hydrokloridi sulaa 307-313°C:ssa, saatiin kondensoimalla ω-kloro-3,4-dihydroksiaseto-

fenonia 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinillä käyttämällä mukana kaliumkarbonaattia metyylietyyliketonissa.

5 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini valmistettiin myös esimerkin 1 mukaisesti, nimittäin

pelkistämällä natriumboorihydridillä 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini,

10 pelkistämällä alkyloivasti 3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyliglyoksaalin ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinin seos, ja

15 1-(3,4-bis-trimetyyliasetoksifenyyli)-2-kloori-1-etanolin ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinin reaktiolla.

Esimerkit 4 - 14:

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkeissä 1 ja 2 kuvattujen menetelmien mukaisesti:

20 3) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-anisoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, s.p. 137-143°C (metyyliisyanidi), lähtien:

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-anisoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai
25 3,4-bis-para-anisoyylioksifenyyliglyoksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

1-(3,4-bis-para-anisoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.
30

4) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-bentsoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 156°C (etanoli), lähtien:

- 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-bentsoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -
 etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-pi-
 peridiinistä, s.p. 159-163°C, tai
 3,4-bis-bentsoyylioksifenyyli $\sqrt{7}$ glyoksaalista ja
 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidii-
 nistä, tai
 1-(3,4-bis-bentsoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-
 etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-
 piperidiinistä.
- 5) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-orto-toluoyylioksifenyyli)-2-
 hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-pipe-
 ridiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 165-172°C
 (etanoli), lähtien:
 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-orto-toluoyylioksifenyyli)-2-
 okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-
 piperidiinistä, vastaavan hydrokloridin s.p.:n
 ollessa 224-229°C, tai
 3,4-bis-orto-toluoyylioksifenyyli $\sqrt{7}$ glyoksaalista
 ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidii-
 nistä, tai
 1-(3,4-bis-orto-toluoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-
 etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.
- 6) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-meta-toluoyylioksifenyyli)-2-
 hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-pipe-
 ridiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 186°C
 (etanoli), lähtien:
 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-meta-toluoyylioksifenyyli)-2-
 okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-
 piperidiinistä, vastaavan hydrokloridin s.p.:n
 ollessa 226-232°C, tai
 3,4-bis-meta-toluoyylioksifenyyli $\sqrt{7}$ glyoksaalista
 ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidii-
 nistä, tai

1-(3,4-bis-meta-toluoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

- 5 7) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-orto-anisoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 162-171°C (etanoli), lähtien:
- 10 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-orto-anisoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, vastaavan hydrokloridin ollessa 180°C, tai
- 15 3,4-bis-orto-anisoyylioksifenyyli $\sqrt{7}$ glyoksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai
- 1-(3,4-bis-orto-anisoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

- 20 8) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-meta-anisoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 154-162°C (metanoli), lähtien:
- 25 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-meta-anisoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 210°C, tai
- 3,4-bis-meta-anisoyylioksifenyyli $\sqrt{7}$ glyoksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai
- 30 1-(3,4-bis-meta-anisoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

- 9) 1- $\sqrt{2}$ -(3-asetoksi-4-para-toluoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-

piperidiini, lähtien:

- 1- $\sqrt{2}$ -(3-asetoksi-4-para-toluoyylioksifenyyli)-
2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yy-
li)-piperidiinistä, tai
5 3-asetoksi-4-para-toluoyylioksifenyyliglyoksa-
lista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-
piperidiinistä, tai
1-(3-asetoksi-4-para-toluoyylioksifenyyli)-2-
kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatso-
lin-1-yyli)-piperidiinistä.

10) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyli)-2-
hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(5-kloori-2-oksobentsimidatsolin-1-yy-
li)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa
180-190°C (etanoli), lähtien:

- 15 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyli)-2-
okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(5-kloori-2-oksobentsimidatso-
lin-1-yyli)-piperidiinistä, tai
3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyliglyoksaalis-
ta ja 4-(5-kloori-2-oksobentsimidatsolin-1-yy-
li)-piperidiinistä, tai
20 1-(3,4-bis-para-toluoyylioksifenyyli)-2-kloo-
ri-1-etanolista ja 4-(5-kloori-2-oksobents-
imidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

- 11) 1- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$,4-bis-(2,6-dimetyyllibentsoyylioksi)-
25 fenyyli $\sqrt{7}$ -2-hydroksi $\sqrt{3}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-
yyli)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa
162-170°C (etanoli), lähtien

1- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$,4-bis-(2,6-dimetyyllibentsoyylioksi)-
fenyyli $\sqrt{7}$ -2-okso $\sqrt{3}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimid-
atsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai
3,4-bis-(2,6-dimetyyllibentsoyylioksi)-fenyyli-
glyoksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-
yyli)-piperidiinistä, tai
1- $\sqrt{3}$,4-bis-(2,6-dimetyyllibentsoyylioksi)-fenyy-
li $\sqrt{7}$ -2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobents-

imidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

12) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-piperoniloyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, vastaavan hydrokloridin s.p.:n ollessa 196°C

5 (etanoli / bentseeni), lähtien:

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-piperoniloyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

10 3,4-bis-piperoniloyylioksifenyylioksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

1-(3,4-bis-piperoniloyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

15 13) 1- $\sqrt{2}$ -(3-formyyliamino-4-para-toluoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, lähtien:

1- $\sqrt{2}$ -(3-formyyliamino-4-para toluoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

20 3-formyyliamino-4-para-toluoyylioksifenyyli-glyoksaalista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

25 1-(3-formyyliamino-4-para-toluoyylioksifenyyli)-2-kloori-1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä.

14) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-nikotinoyylioksifenyyli)-2-hydroksi $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiini, lähtien:

30 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-bis-nikotinoyylioksifenyyli)-2-okso $\sqrt{7}$ -etyyli-4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidiinistä, tai

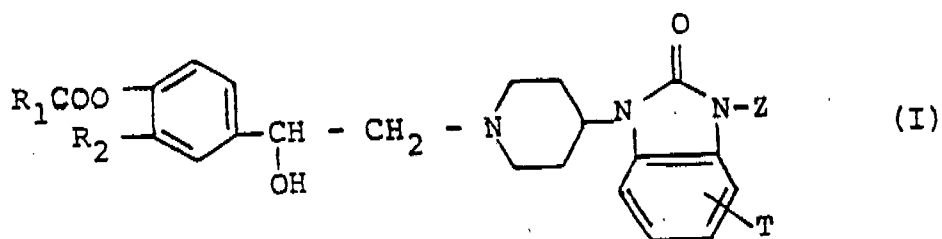
3,4-bis-nikotinoyylioksifenyyli-glyoksaalista

4-(2-oksobentsimidatsolin-1-yyli)-piperidii-
nistä, tai

1-(3,4-bis-nikotinoyylioksifenyyli)-2-kloori-
1-etanolista ja 4-(2-oksobentsimidatsolin-1-
yyli)-piperidiinistä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien piperidyylibentsimidatsolinonijohdannaisten, joiden yleinen kaava on I



jossa:

10

R_1 on

- alkyyiliradikaali, jossa on 1 - 6 hiiliatomia suorassa tai haaraantuneessa ketjussa
- substituoimaton fenyyiliradikaali tai yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alkyyli- tai alkoksiradikaalilla substituoitu fenyyiliradikaali, joissa kummassakin on 1 - 5 hiiliatomia, metyleenidioksi- tai etyleenidioksiradikaalilla substituoitu fenyyiliradikaali, tai
- tienyyli, furyyli tai pyridyyiliradikaali,

20

R_2 on

- radikaali, jonka kaava on R'_1 -COO- tai R'_1 -COO-CH₂- joissa R'_1 :llä on yllä R_1 :lle annettu merkitys, R_1 :en ja R'_1 :en ollessa samoja tai erilaisia, tai

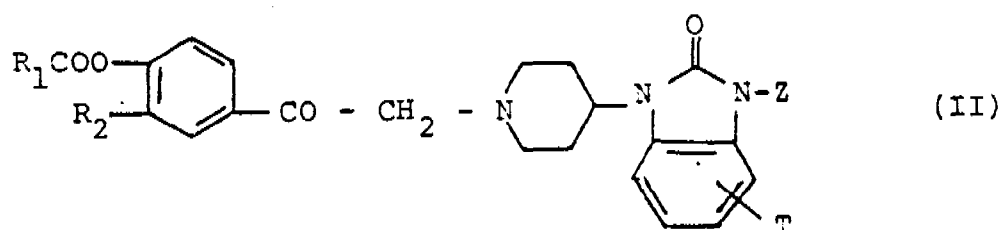
25

- radikaali R_3 -NH-, jossa R_3 on formyyli-, asetyyli-, mesyyli-, karbamoyyli, sulfamoyyli tai etoksalyyliradikaali,

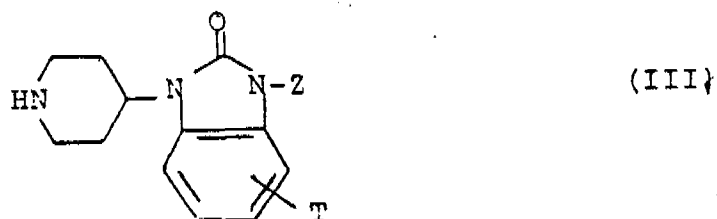
Z on vetyatomi tai alkyyli- tai alkenyyiliradikaali-

- 5 li, joissa kummassakin on 1 - 5 hiiliatomia suorassa tai haaraantuneessa ketjussa, ja T on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkyyli- tai alkoksiradikaali, joissa kummassakin on 1 - 5 hiiliatomia suorassa tai haaraantuneessa ketjussa,

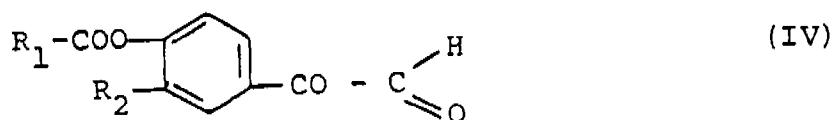
sekä niiden additiosuolojen valmistamiseksi sopivien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että joko yhdiste, jonka yleinen kaava on II



- 10 jossa R_1 , R_2 , Z ja T merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään alkalimetallihydridillä tai vedyllä paineessa, joka on alueella 5 - 60 bar, katalyytin läsnäollessa, tai piperidyylibentsimidatsolinonin, jonka yleinen kaava on III

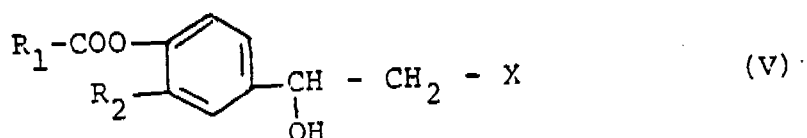


- 15 jossa Z ja T merkitsevät samaa kuin edellä, ja fenyyli-glyoksaalin, jonka yleinen kaava on IV



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, seokselle suoritetaan alkyloiva pelkistäminen,

5 tai edellä määritellyn yleisen kaavan III mukainen piperidyylibentsimidatsolinoni saatetaan reagoimaan halohydriinin kanssa, jonka yleinen kaava on V

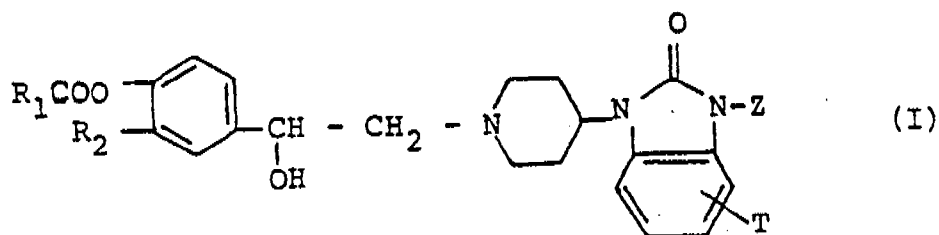


jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja X on kloori- tai bromiatomi,

10 ja haluttaessa, näin saatujen yleisen kaavan I yhdisteiden annetaan reagoida sopivien happojen kanssa, jolloin saadaan vastaavat happoadditiosuolat.

Patentkrav:

15 Förfarande för framställning av nya piperidylbensimidazolinderivat med den allmänna formeln I

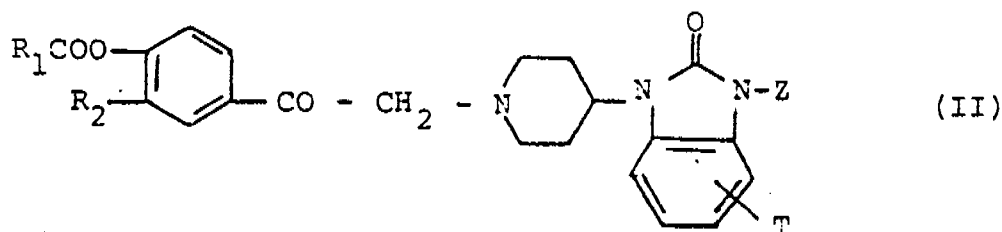


i vilken:

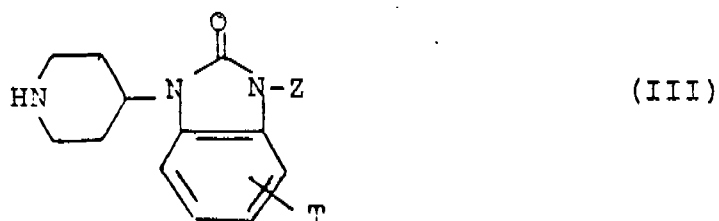
R_1 betecknar:

- en alkylradikal med 1 - 6 kolatomer i rak eller förgrenad kedja,
- 20 - en osubstituerad fenylnradikal eller en fenylnradikal substituerad med en eller flera halogenatomer, alkyl- eller alkoxiradikaler, vardera med 1 - 5 kolatomer, metylendioxi- eller etylendioxi- eller

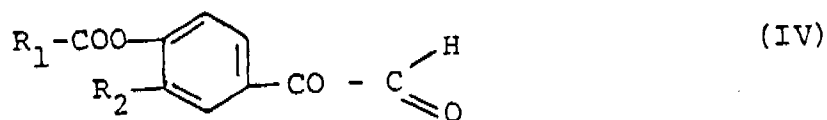
- en tienyl-, furyl- eller pyridylradikal,
 R_2 betecknar:
 - en radikal med formeln R'_1 -COO- eller
 R'_1 -COO-CH₂- i vilken R'_1 betecknar detsamma
 5 som ovan för R_1 , varvid R_1 och R'_1 är lika
 eller olika, eller
 - en radikal R_3 -NH-, i vilken R_3 betecknar en
 formyl-, acetyl-, mesyl-, karbamoyl-, sulfamo-
 yl- eller etoxalylradikal,
 10 Z betecknar en väteatom, en alkyl- eller en
 alkenylradikal, vardera med 1 - 5 kolatomer i
 rak eller förgrenad kedja, och
 T betecknar en väteatom, en halogenatom, eller en
 alkyl- eller alkoxiradikal vardera med 1 - 5
 15 kolatomer i rak eller förgrenad kedja,
 samt additionssalter därav med lämpliga syror, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att
 antingen reduceras en förening med den allmänna
 formeln II



- 20 i vilken R_1 , R_2 , Z och T betecknar detsamma som ovan, med
 en alkalimetallhydrid eller med väte vid ett tryck av
 5 - 60 bar i närvaro av en katalysator,
 eller en blandning av en piperadylbensimidazoli-
 non med den allmänna formeln III

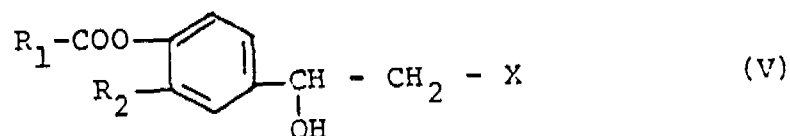


i vilken Z och T betecknar detsamma som ovan, och en fenyglyoxal med den allmänna formeln IV



i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, underkastas en alkylerande reduktion,

- 5 eller en piperadylbensimidazolinon med den ovan definierade allmänna formeln III omsättes med en halo-hydrin med den allmänna formeln V



i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, och X är en klor- eller en bromatom,

- 10 och, om så önskas, omsättes de så erhållna föreningarna med den allmänna formeln I med lämpliga syror för att bilda de motsvarande syra-additionssalterna.