



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNISSKRIFT (11) Nr. 167026

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 401/14, 405/14, 471/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 863608

(22) Inngivelsesdag 10.09.86

(24) Løpedag 10.09.86

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver SYNTHELABO,
58 Rue de la Glacière,
F-75621 Paris Cedex 13,
FR

(84) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 12.03.87

(44) Utlegningsdag 17.06.91

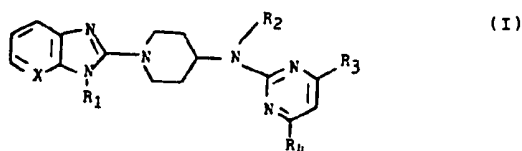
(72) Oppfinner PHILIPPE MANOURY, Verrieres Le
Buisson, JEAN BINET, Breuillet,
GERARD DEFOSSE, Paris,
FR

(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 11.09.85, FR, nr 8513453.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive benzimidazolderivater.

(57) Sammendrag Benzimidazolderivater med generell formel (I)



hvor

X er CH eller N,

R₁ er enten et hydrogenatom eller et benzyradikal med en til tre substituenten valgt blant halogenatomene, trifluor-metyl, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoksy, cyan, metyltio, metyl-sulfinyl og metylsulfonyl, eller heterocyklisk metyl hvor ovennevnte heterocykliske gruppe er pyridinyl, tienyl eller furanyl, med en eller flere substituenten,

R₂ er et hydrogenatom eller (C₁₋₄)alkyl,

R₃ er et hydrogenatom eller hydroksyl,

R₄ er et hydrogenatom eller (C₁₋₄)alkyl,

eventuelt i form av tautomerer når R₃ er lik OH.

Benzimidazolderivatene har farmasøytisk anvendelse.

Deres fremstilling er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzimidazolderivater.

Forbindelsene som er fremstilt i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse har den generelle formel (I), som angitt i vedlegg 1, hvori

- X er CH eller N,
- R_1 er enten et hydrogenatom, eller et benzyradikal med en eller to substituenten valgt blant halogenatomene, trifluormetyllradikalene, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoksy, cyano, metyltio, metylsulfinyl eller et heterocyklisk metylradikal hvor ovennevnte heterocykliske radikal er pyridinyl eller furanyl,
- R_2 er et hydrogenatom eller (C_{1-4}) alkyl,
- R_3 er et hydrogenatom eller hydroksy,
- R_4 er et hydrogenatom eller (C_{1-4}) alkyl, eventuelt i form av tautomere når R_3 er OH.

De foretrukne forbindelsene i overensstemmelse med oppfinnelsen er dem hvori X er CH eller N, R_1 er et 4-fluorbenzyradikal og R_2 , R_3 og R_4 er som angitt over.

Blant forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen hvor X er lik CH, er de foretrukne forbindelser dem hvor R_1 er et benzyradikal med en eller to substituenten, og spesielt dem med en substituent i 4-stilling som et fluoratom, et kloratom eller radikalene metyl, metoksy, metyltio, trifluormetyl, cyano eller metylsulfinyl.

Når R_3 er OH og R_4 er H, er de tautomere former som angitt i vedlegg 1.

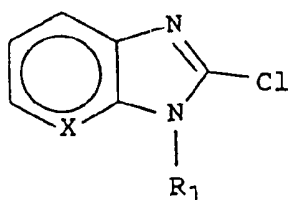
I overensstemmelse med fremgangsmåten for oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med generell formel (I) i samsvar med det prinsipielle reaksjonsskjema som er vist i vedlegg 2, idet metodene A, B og C er omtalt nærmere i det etterfølgende.

167026

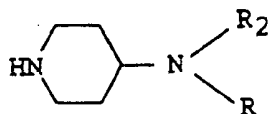
2

Den mest generelle metoden C kan anvendes for alle forbindelsene, mens metodene A og B bare kan anvendes når R_1 er forskjellig fra H.

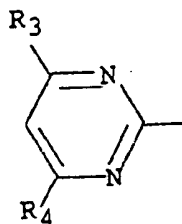
I overensstemmelse med fremgangsmåten for den foreliggende oppfinnelse omsettes at en forbindelse med generell formel (II)



hvor R_1 har den ovennevnte betydning, omsettes med en forbindelse (R_2)-(R)-4-aminopiperidin med generell formel



hvor R_2 har den ovennevnte betydning, og R er enten hydrogen, en (C_{1-4})alkoksykarbonylgruppe, eller en gruppe med formel



hvor R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning, og

- når R er H, innføres pyrimidinylgruppen i et annet trinn, og
- når R er en (C_{1-4})alkoksykarbonylgruppe fjernes ovennevnte gruppe ved hjelp av hydrolyse, hvorpå pyrimidinylgruppen innføres.

I overensstemmelse med metode A (som vist i det etterfølgende reaksjonsskjema) kondenseres en forbindelse med formel (II) med (R_2)-(alkoksykarbonyl)aminopiperidin (III) ved oppvarming

ved omtrent 150°C, hvorpå den oppnådde forbindelse med formel (IV) hydrolyseres ved hjelp av hydrobromsyre i et eddiksurt miljø for oppnåelse av en forbindelse med formel (V), som deretter omsettes med pyrimidin med formel (VI), eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel ved en temperatur fra 50 til 200°C.

Ifølge metode B (som vist i det etterfølgende reaksjons-skjema) omsettes en forbindelse med formel (II) med (R₂)-aminopiperidin med formel (VII) i nærvær av kaliumkarbonat i et alkoholisk løsningsmiddel hvorpå den oppnådde forbindelse med formel (V) kondenseres med pyrimidin med formel (VI), eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel ved en temperatur fra 50 til 200°C.

Ifølge metode C, omsettes en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (VIII) oppnådd ved alkylering av 1-benzyl eller 1-etoksykarbonyl 4-aminopiperidin med 2-halogen eller 2-alkyltiopyrimidin med formel (VI), etterfulgt av en katalytisk debenzylering eller hydrolyse for å fjerne den beskyttende gruppe i 1-stilling, i et alkoholisk løsningsmiddel ved tilbakeløpstemperatur.

I det etterfølgende reaksjonsskjema som er vist i vedlegg 2, har forbindelsene og deres substituenten de betydninger som er angitt over.

Forbindelsene med formlene (II) hvori X = CH, (VI) og (VII) er beskrevet i litteraturen mens forbindelsene med formlene (II) hvori X = N, (III), (IV), (V) og (VIII) hvori R₃ = OH er nye forbindelser.

Følgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse og IR- og NMR-spektra bekrefter strukturen av de fremstilte forbindelser.

167026

4

Eksempel 1.

[[[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 piperidiny-4]metylamino]-2 pyrimidinol-4. (Metodene A og B hvori $X = CH$, $R_1 = 4F-C_6H_4-CH_2$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$).

1.1. [[(fluor-4 fenyl)metyl-1] 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-metylpiperidinamin-4 (metode A).

1.1.1. 19 g (0,09 mol) 4-piperidinyletylkarbamat-hydroklorid løses i 120 ml metanol og nøytraliseres med 17,2 ml 5,3 N natriummetylat hvorpå blandingen filtreres og avdampes til tørrhet. Deretter blandes den avdampede rest med 21,6 g (0,083 mol) klor-2 [(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazol og oppvarmes ved 140°C i fem timer. Reaksjonsblandingen opptas i metylenklorid som er gjort alkalisk med 2N NaOH. Den organiske fase vaskes med vann, tørkes, filtreres og avdampes. Den oppnådde olje kromatograferes på silikagel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol 97,5/2,5). Det oppnår en forbindelse [[[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 piperidiny-4] etylkarbamat med smeltepunkt = 136°C.

1.1.2. Til en suspensjon avkjølt på et isbad, bestående av 3,3 g (0,068 mol) 50 % natriumhydrid i 40 ml dimetylformamid, tilsettes dråpevis i løpet av omtrent en halv time, 21,6 g (0,054 mol) av den ovennevnte, oppnådde forbindelse i løsning i 40 ml dimetylformamid. Når blandingen har oppnådd værelsestemperatur omrøres den i to timer. Deretter avkjøles blandingen i et bad av isblandet vann, hvorefter det tilsettes 4,7 ml (0,075 mol) metyljodid ($d = 2,28$) i løsning i 30 ml DMF. Når oppløsningen har oppnådd en temperatur på 20°C omrøres den i en time. Reaksjonsblandingen overføres til en blanding av vann, heksan og isopropyleter hvorpå blandingen omrøres til oppnådd krystallisering. Presipitatet filtreres og tørkes. Det oppnås [[[(fluor-4 fenyl)metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 piperidiny-4] N-metyletylkarbamat med smeltepunkt = 125°C.

1.1.3. En løsning av 7 g (0,017 mol) av forbindelsen oppnådd i det foregående i 140 ml eddiksyre og 140 ml 48 % hydrobromsyre holdes ved tilbakeløpstemperatur i 1,5 timer. Blandingen avdampes til tørrhet og resten oppløses på nytt i vann som er gjort basisk med 2N NaOH. Eter tilsettes og blandingen omrøres inntil krystallisering. Således oppnås monohydratet av [[[fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-metylpiperidinamin-4 med smeltepunkt = 50°C.

1.2. [[[fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-metylpiperidinamin-4 (metode B).

8,7 g (0,05 mol) metylamino-4 piperidin i form av acetat, 13 g (0,05 mol) (fluor-4 benzyl)-1 klor-2 benzimidazol og 13,8 g (0,1 mol) kaliumkarbonat i 250 ml isoamylalkohol holdes ved tilbakeløpstemperatur i 192 timer.

Blandingen avkjøles og avdampes til tørrhet. Resten løses på nytt i en blanding av vann og eter og omrøres inntil krystallisering. Den oppnådde forbindelse (V) filtreres i form av et hydrat. Presipitatet oppløses fullstendig i toluen under omrøring hvorpå løsningen tørkes ved hjelp av magnesiumsulfat, filtreres og avdampes. Den oppnådde olje fordeles i petroleumseter. Den faste forbindelse filtreres og tørkes. Den således oppnådde forbindelse har smeltepunkt fra 77 til 80°C.

1.3. [[[[[(fluor-4 fenyl)metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1-piperidiny]-4] metylamino]-2 pyrimidinol-4.

2,5 g (0,007 mol) av forbindelsen oppnådd under pkt. 1.1, og 1 g (0,007 mol) metyltiourasil oppvarmes ved 70°C i ti timer. Etter avkjøling kromatograferes reaksjonsblandingen på en silikakolonne (elueringsmiddel = diklormetan/metanol 97/3) med oppnåelse av en forbindelse som rekrystalliseres i etanol. Smeltepunkt = 217°C.

Eksempel 2.

[[[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-pyrimidinyl-2]piperidinamin-4 (metode A hvorpå $R_1 = 4F-C_6H_4-CH_2$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, $X = CH$).

167026

6

2.1. [[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1-piperidinamin-4.

En løsning av 14,5 g [[(fluor-4 fenyl)metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 piperidiny-4 etylkarbamat i 250 ml eddiksyre og 250 ml 48 % hydrobromsyre holdes ved tilbaketemperatur i to timer. Blandingen avdampes til tørrhet, oppløses på nytt i vann som er gjort basisk med 2N NaOH, hvorpå presipitatet filtreres, vaskes med vann og tørkes. Det oppnås et produkt i monohydratisert form.

2.2. [[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-pyrimidiny-2-piperidinamin-4.

En blanding av 1,71 g (0,005 mol) [[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 1H-benzimidazolyl-2]-1-piperidinamin-4, 0,57 g (0,005 mol) 2-klorpyrimidin og 0,43 g (0,052 mol) natriumbikarbonat og 19 ml etanol holdes ved tilbaketemperatur i to døgn. Blandingen avdampes til tørrhet, vaskes med vann og 2N NaOH. Resten oppløses på nytt i metylenklorid, dekanteres og vaskes med vann. Det oppnådde produkt kromatograferes på en silikakolonne (elueringsmiddel: diklormetan/metanol 47/3) med oppnåelse av et produkt som krystalliseres i eter. Smeltepunkt = 190°C.

Eksempel 3.

[[[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 3H-imidazol-[4,5-b]-pyridiny-2]-1 piperidiny-4] metylamino-2 pyrimidinol-4 (metode C hvori $X = N$, $R_1 = 4F-C_6H_4-CH_2$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$).

3.1. [(piperidiny-4) (metyl) amino]-2 1H-pyrimidinon-4 (forbindelse VIII).

3.1.1. [(etoksykarbonyl-1-piperidiny-4) (metyl) amino]-2-1H-pyrimidon-4.

I en kolbe med gjennomboblende nitrogen og hvor dampene oppfanges av et vaskesystem av hyperklorittløsning (Javel-løsning) tilføres 36 g (0,193 mol) metylamino-4-piperidin-1-etylkarboksylat i nærvær av 27,44 g (0,193 mol) S-metyl-tiourasil og 730 ml xylen, hvorefter blandingen oppvarmes til

løsningsmiddelets tilbakeløpstemperatur i 50 timer. Deretter avdampes løsningsmiddelet under vakuum og det oppnådde produkt i fast form oppløses i butylacetat med tilbakeløp. Den oppnådde løsningen varmfiltreres, hvorpå produktet, som rekrystalliseres ved avkjøling, tørkes. Den oppnådde forbindelse har et smeltepunkt på 177 - 179°C.

3.1.2. [(piperidiny1-4)(metyl)amino]-2 1H-pyrimidinon-4.

En løsning bestående av 19,73 g (0,07 mol) av forbindelsen som er fremstilt over i 150 ml 48 % hydrobromsyre og 150 ml eddiksyre oppvarmes med tilbakeløpstemperatur i en og en kvart time. Syrene avdampes til tørrhet på en rotavapor. Resten oppløses i litt vann hvorpå den avdampes til tørrhet, idet den siste avdampningen gjentas tre ganger.

Til slutt oppløses resten under avkjøling i overskudd av en konsentrert NaOH-løsning og den oppnådde suspensjon omrøres i et sonisk bad hvorpå suspensjonen avkjøles på is og filtreres. Det faste stoffet presses, vaskes med litt isvann og vaskes tilslutt med eter. Det oppnås et hvitt fast stoff. Smeltepunkt = 220 - 223°C.

3.2. [[[(fluor-4 fenyl)-metyl]-1 3H-imidazo-[4,5-b]-pyridiny1-2]-1-piperidiny1-4]metyl-amino-2 pyrimidinol-4.

1,3 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mol) klor-2 [(fluor-4 fenyl)metyl]-1 3H-imidazo-[4,5-b]-pyridin, og 1,1 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mol) [(piperidiny1-4)(metyl)amino]-2 1H-pyrimidinon-4 oppløses i 50 ml 3-metyl-1-butanol og oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i fem timer. Blandingen omrøres forsiktig over natten hvorpå det tilsettes 0,7 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mol) kaliumkarbonat. Den oppnådde blanding oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i fem timer. Blandingen avkjøles deretter og avdampes til tørrhet. Den avdampede rest løses på nytt i vann, ekstraheres med etylacetat, hvorpå den organiske fase vaskes med vann, tørkes på magnesiumsulfat, filtreres og avdampes. Produktet renses ved hjelp av kromatografering på en silikakolonne (elueringsmiddel: diklormetan/metanol 95/5) og det oppnådde produkt har smeltepunkt = 185 - 187°C.

167026

8

Eksempel 4.

[[[(cyano-4 fenylmetyl)-1 1H-benzimidazolyl-2]-1-piperidiny-4] metylamino]-2 pyrimidinol-4.

4.1. [[1-H-benzimidazolyl-2]-1-piperidiny-4] N-metyl-tertio-butylkarbamat.

32,7 g (0,15 mol) (piperidiny-4)-N-metyltertio-butylkarbamat og 20,8 g (0,136 mol) 2-klor 1H-benzimidazol oppløses i 275 ml 3-metyl-1-butanol som oppvarmes ved tilbakeføpstemperatur i fire og en halv time.

Løsningsmiddelet avdampes i vakuum, og resten opptas i 20 ml varm metanol. Deretter tilsettes 28,5 ml 5,3 N natrium-metyl- og 200 ml vann. Det dannede presipitat frafiltrer- res, vaskes med vann og tørkes. Det oppnås et faststoff med smeltepunkt 242°C.

4.2. [(cyano-4 fenylmetyl)-1 [1H-benzimidazolyl-2]-1-piperi- diny-4]-N-metyl-t-butylkarbamat.

Til en suspensjon av 1,14 g (0,0237 mol) 50 % NaOH i 30 ml dimetylformamid tilsettes i porsjoner 6,04 g (0,02 mol) av produktet oppnådd i det foregående hvorpå den endelige blanding omrøres i en time. Blandingen avkjøles til 0°C og det tilsettes 4,5 g (0,023 mol) 4-brommetylbenzonitril i løsning i 15 ml dimetylformamid. Blandingen omrøres i to timer ved 0°C hvorefter den helles over i vann. Blandingen ekstraheres med eter, den organiske fase vaskes med vann, tørkes, filtreres og avdampes. Produktet renses ved hjelp av kromatografering på en silikakolonne (elueringsmiddel: diklormetan/metanol 98/2) og det oppnås et produkt med smeltepunkt 146°C.

4.3. [(cyano-4 fenylmetyl)-1 1H-benzimidazolyl-2]-1 N-metyl- piperidinamin-4.

4,8 g (0,0107 mol) av forbindelsen oppnådd i det foregående i 20 ml 3 N saltsyre oppvarmes ved 50°C i en time. Etter utført hydrolyse avkjøles løsningen, gjøres alkalisk med 5 N

NaOH hvorpå den ekstraheres med diklormetan. Det oppnås et produkt med smeltepunkt 133°C.

4.4. [[(cyano-4 fenylmetyl)-1 1H-benzimidazolyl-2]-1-piperidiny-4] metylamino]-2 pyrimidinol-4.

3,5 g (0,01 mol) av forbindelsen oppnådd i det foregående og 1,4 g (0,01 mol) S-metyltiourasil i 35 ml toluen holdes ved tilbakeløpstemperatur i 168 timer. Blandingen avkjøles, avdampes til tørrhet og resten kromatograferes på en silika-kolonne (elueringsmiddel: diklormetan/metanol 98/2, deretter 96/4) og det oppnås et produkt med smeltepunkt 198°C.

En rekke forbindelser som er fremstilt i overensstemmelse med fremgangsmåten for dens foreliggende oppfinnelse er angitt i tabell I. De nye utgangsforbindelser med formel (IV) er vist i tabell II.

Forbindelsene ble utsatt for en rekke farmakologiske forsøk, for hovedsakelig å måle deres antagonistiske aktivitet overfor histamin, og for noen forbindelser også overfor serotonin.

1. Aktivitet in vitro: Ileum isolert fra marsvin.

Forsøket utføres i overensstemmelse med metoden etter Magnus, modifisert av Savini (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 113, 157) på hannmarsvin som veier omtrent 300 g og som har fastet i 18 timer.

En hensiktsmessig bit fra ileum plasseres ved 39°C i en tyrodeopløsning som gjennomstrømmes av O₂ (95 %) og CO₂ (5 %), idet biten er forbundet til en isotonisk innretning med en maksimal belastning på 2,5 g. Sammentrekningene registreres ved hjelp av et mikrodynamometer av type Ugo Basile.

Sammentrekningene induseres ved hjelp av forskjellige spasmogene midler hvis konsentrasjon frembringer en submaksimal respons som bestemmes (histamin: 1 til $8 \cdot 10^{-8}$ g/ml).

Forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen løses i destillert vann eller i en 0,1 N løsning av metansulfonsyre og bringes i kontakt med ovennevnte ileum i et minutt før den spasme fremkallende substans tilføres.

CA₅₀ (konsentrasjonen som reduserer sammentrekningene induisert av histamin med 50 %) for forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen utgjør fra 10⁻⁷ til 10⁻⁸ molar.

2. Aktivitet in vivo: Inflammasjon induisert ved hjelp av histamin.

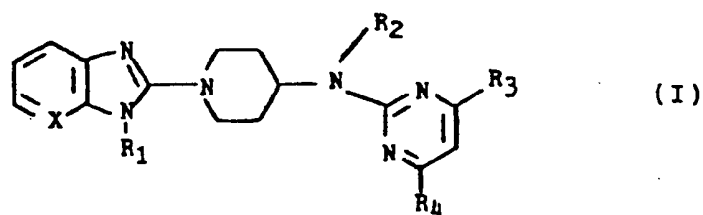
En injeksjon av histamin (2 mg) i fotsålen i en av rottens bakføtter, frembragte et ødem som ble målt en time etter injeksjon ved hjelp av et kvikksølvpletysmometer av typen Ugo Basile.

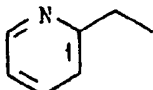
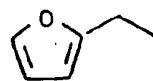
Forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen er i form av en suspensjon i en 1 % tween-oppløsning i destillert vann og tilføres p.o. (0,5 ml/100 g) en time før injeksjon av det inflammatoriske middel.

DA₄₀ (mengden som reduserer ødemvolumet med 40 %) for forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen varierer fra 0,2 til 10 mg/kg.

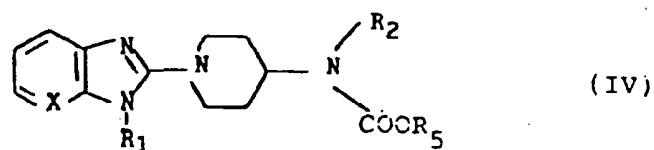
Forbindelsene kan således anvendes ved behandling av allergier, som allergier i åndedrettsorganene, hudallergier, øyeallergier og forskjellige andre kjente allergier. Visse forbindelser fremstilt i overensstemmelse med oppfinnelsen er svært selektive overfor histaminreseptorene (H₁) og har ikke anticholinergisk og antiserotonergisk aktivitet i terapeutiske doser. De har langtidsvirkning og deres tilgjengelighet ved oralt inntak er svært stor.

TABELL I

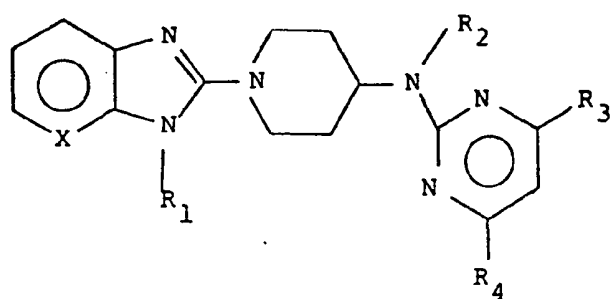


N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Smp °C
1	CH	H	CH ₃	OH	H	280
2	CH	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	OH	H	254
3	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	H	190
4	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	OH	H	244
5	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	217
6	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	CH ₃	241
7	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	C ₃ H ₇	247
8	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₂ H ₅	OH	H	210
9	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₃ H ₇	OH	H	201
10	CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	206
11	CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	215
12	CH	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	140
13	CH	4-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	198
14	CH	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	146
15	CH	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	215
16	CH	4-CH ₃ SO-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	184
17	CH	4-F-3CF ₃ -C ₆ H ₃ -CH ₂	CH ₃	OH	H	195
18	CH	2,4diF-C ₆ H ₃ -CH ₂	CH ₃	OH	H	213
19	CH		CH ₃	OH	H	254
20	CH		CH ₃	OH	H	160
21	N	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	OH	H	185

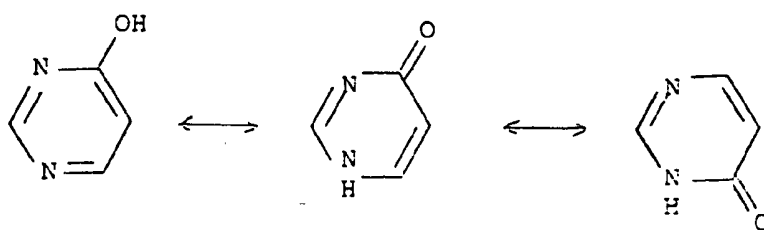
TABELL II



X	R ₁	R ₂	COOR ₅	Smp °C
CH	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	218
CH	H	CH ₃	COOtBu	237
CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	125
CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	129
CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	107
CH	4-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	146
CH	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅	120
CH	4-F-3CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	125
CH	2,4-diF-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	COOtBu	158
CH		CH ₃	COOC ₂ H ₅	103
CH		CH ₃	COOtBu	133

VEDLEGG 1.

(I)



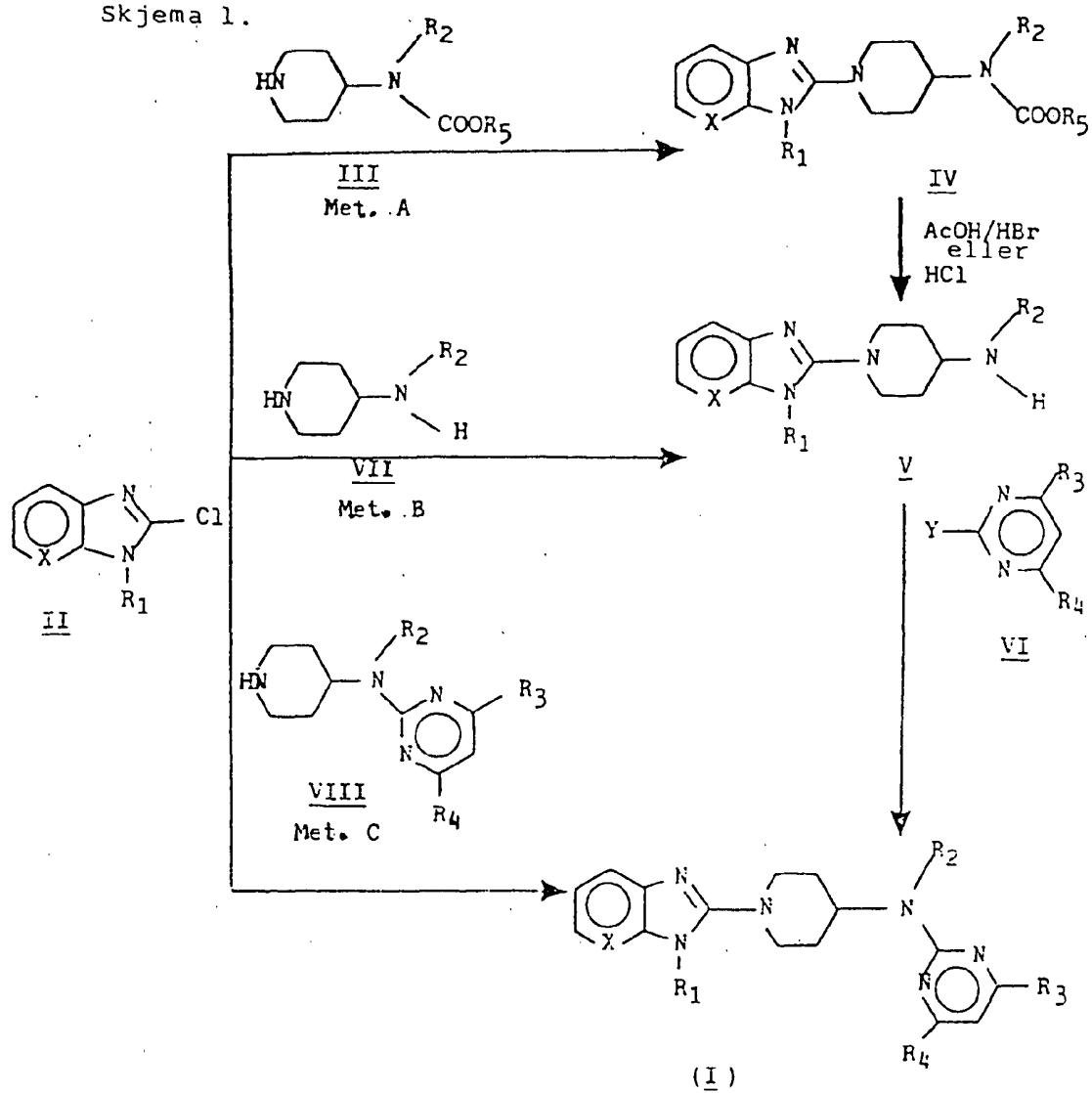
167026

14

VEDLEGG 2.

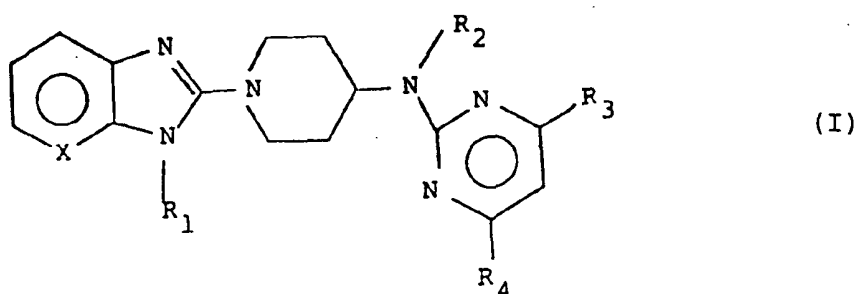
Reaksjonsskjema.

Skjema 1.



PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzimidazolderivater med formel (I)



hvor

X er CH eller N,

R₁ er enten et hydrogenatom eller et benzyradikal med en til to substituenten valgt blant halogenatomene, trifluor-metyl, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoksy, cyano, metyltio og metyl-sulfinyl eller et heterocyklisk metylradikal hvor ovennevnte heterocykliske gruppe er pyridinyl eller furanyl,

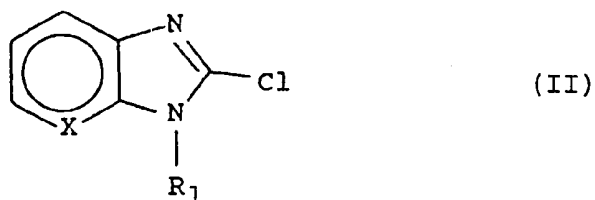
R₂ er et hydrogenatom eller (C₁₋₄)alkyl,

R₃ er et hydrogenatom eller hydroksy,

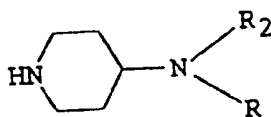
R₄ er et hydrogenatom eller (C₁₋₄)alkyl,

eventuelt i form av tautomerer når R₃ er OH, og R₄ er H,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e m e d g e n e r e l l f o r m e l (II)



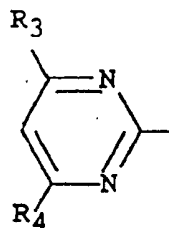
hvor R₁ har den ovennevnte betydning, omsettes med en forbindelse (R₂) (R)-4-aminopiperidin med generell formel



167026

16

hvor R_2 har den ovennevnte betydning, og R er enten hydrogen, en (C_{1-4}) alkoksykarbonylgruppe, eller en gruppe med formel



hvor R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning, og

- når R er H, innføres pyrimidinylgruppen i et annet trinn, og
- når R er en (C_{1-4}) alkoksykarbonylgruppe fjernes ovennevnte gruppe ved hjelp av hydrolyse, hvorpå pyrimidinylgruppen innføres.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 2-[[1-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-4-piperidinyl]metylaminol]-4-pyrimidinol, karakterisert ved at de tilsvarende utgangsforbindelser anvendes.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 2-[[1-[1-[(4-metoksyfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-4-piperidinyl]metylaminol]-4-pyrimidinol, karakterisert ved at de tilsvarende utgangsforbindelser anvendes.