

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801429 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **801429**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.05.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.05.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.11.1980**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
04.05.1979 LU 81225

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Continental Pharma, Avenue Louise, 135 Bryssel, Belgium, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gillet, Claude, Belgium, BELGIA, (BE)
2 • Roba, Joseph, Belgium, BELGIA, (BE)
3 • Snyers, Michel, Belgium, BELGIA, (BE)
4 • Van Dorsser, William, Belgium, BELGIA, (BE)
5 • Lambelin, Georges, TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

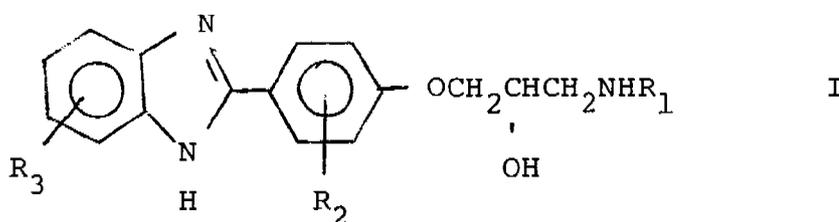
**Bentseeni-imidatsolijohdannaisia, niiden valmistus ja käyttö sekä näitä johdannaisia sisältävät seokset.
Benzenimidazolderivat, deras framställning och användning, samt dessa derivat innehållande kompositioner.**

Continental Pharma
Avenue Louise, 135
Brussels
Belgia

Bentsimidatsolijohdoksia, niiden valmistaminen ja käyttö sekä näitä johdoksia sisältävät seokset. - Benzimidazolderivat, deras framställning och användning, samt dessa derivat innehållande kompositioner.

Oheisen keksinnön kohteena ovat bentsimidatsolijohdokset ja näiden yhdisteiden esterit ja suolat, näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät, farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät vähintään yhtä tällaista johdosta, sekä niiden käyttömenetelmä.

Keksinnön mukaisilla johdoksilla on yleiskaava I



jossa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyliradikaali $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ tai C_{18} , sykloalkyyliradikaali C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 tai C_8 , suora tai haarautunut alkyyliradikaali C_1, C_2, C_3, C_4 tai C_5 , joka on substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla valittuna ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyლისulfinyyli-radikaalit;

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyლისulfinyyli-radikaalit substituotuna yhdellä tai useammalla suoralla tai haarautuneella alkyyli-radikaalilla C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yhdellä tai useammalla suoralla tai haarautuneella alkoksiradikaalilla C_1, C_2, C_3 tai C_4 , metyleenidioksiradikaalilla, yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla,
- suorat tai haarautuneet alkyylikarboksamidoryhmät C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 tai C_6 valinnaisesti substituotuna fenyyli- tai fenoksiradikaalilla,
- sykloalkyylikarboksamidoryhmät C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 tai C_8 ,
 R_2 on vety, yksi tai useampi suora tai haarautunut alkyyli-radikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi suora tai haarautunut alkoksiradikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi,
- R_3 on vety, yksi tai useampi suora tai haarautunut alkyyli-radikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi suora tai haarautunut alkoksiradikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi, yksi tai useampi nitrori-ryhmä.

Keksinnön erään suositellun suoritusmuodon kohteena ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyli-radikaali C_3-C_{12} , sykloalkyyli C_5-C_6 radikaali, suora tai haarautunut alkyyli C_2-C_5 substituotuna yhdellä tai useammalla radikaalilla valittuna ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyლისulfinyyli-radikaalit,
- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyლისulfinyyli-radikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyli-radikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiradikaalilla, metyleenidioksiradikaalilla, yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla, kuten fluorilla ja kloorilla,
- suorat tai haarautuneet alkyylikarboksamido C_1-C_4 ryhmät valinnaisesti substituotuna fenyyli- tai fenoksiryhmällä,
- sykloalkyylikarboksamido C_5-C_6 ryhmät,
- R_2 on vety, yksi tai kaksi metyyli-radikaalia, yksi tai kaksi metoksiradikaalia, yksi tai kaksi halogeeniatomia, kuten fluori tai kloori,
- R_3 on vety, yksi tai kaksi metyyli-radikaalia, yksi tai kaksi metoksiradikaalia, yksi tai kaksi halogeeniatomia, kuten fluori, kloori tai bromi, yksi tai kaksi nitrori-ryhmää.

Eräs suositeltu kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka muodostuu yhdis-

teistä, joissa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyli C_3-C_8 radikaali, suora tai haarautunut alkyyli C_2-C_4 radikaali substituotuna radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-radikaalit,
- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-radikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyliiradikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiiradikaalilla, metyleenidioksiiradikaalilla,

R_2 on vety, yksi tai kaksi metyyliiradikaalia, yksi tai kaksi metoksiiradikaalia,

R_3 on vety, metyyliiradikaali, metoksiiradikaali, nitror ryhmä.

E erityisen suositeltu keksinnön mukaisten yhdisteiden luokka muodostuu kaavan I mukaisista tuotteista, joissa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyli C_6-C_{10} radikaali,

R_2 ja R_3 tarkoittavat vetyä.

E erityisen suositeltuja kaavan I mukaisia tuotteita ovat yhdisteet, joissa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyli C_3-C_4 radikaali, suora tai haarautunut alkyyli C_2-C_4 radikaali substituotuna radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli- ja fenoksiiradikaalit,
- fenyyli- ja fenoksiiradikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyliiradikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiiradikaalilla,

R_2 ja R_3 tarkoittavat vetyä.

E erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan I mukaiset tuotteet, joissa:

R_1 on isopropyyli-, t-butyyl-, 2-fenoksietyyli-, (1-metyyli-3-fenyyli)propyyli-, (1-metyyli-4-fenyyli)butyyli-, 4-fenyylibutyyl-, 2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliiradikaali,

R_2 ja R_3 tarkoittavat vetyä.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat:

2-/4-(3-isopropyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli

2-{4-/3(2-fenoksietyyliamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli

2-{4-/3-/2-(3,4-dimetoksifenyylietyyli)amino/-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli

2-/4-(3-t-butyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli

2-/4-(3-n-oktyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyyli/bentsimidatsoli
 2-/4-(3-n-oktadekyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyyli/bentsimidatsoli
 2-{4-/3-(2-oktyyliamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli
 2-{4-/3-(2-fenyyliasetamidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}-
 bentsimidatsoli
 2-{4-/3-(2-isobutyramidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bents-
 imidatsoli
 2-{4-/3-(2-syklopentyyliamidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}-
 bentsimidatsoli
 2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-3-bromifenyyli/bentsimi-
 datsoli
 2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-3-metoksifenyyli/bents-
 imidatsoli
 2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-2,6-dimetyylifenyyli/-
 bentsimidatsoli
 2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-fenyyli/-5(6)nitro-
 bentsimidatsoli.

Sopivia keksinnön mukaisia oksipropanoliamiinien estereitä ovat esi-
 merkiksi esterit, jotka ovat peräisin alifaattisista karboksyyliha-
 poista, joissa on enintään 20 hiiliatomia, kuten etikkahappo, palmi-
 tiinihappo, steariinihappo tai öljyhappo, ja esterit, jotka ovat pe-
 räisin aromaattisista karboksyylihapoista, joissa on enintään 10 hii-
 liatomia, kuten bentseenihappo, sekä niiden additiosuolat happojen
 kanssa.

Jos kaavan I mukaiset johdokset ovat additiosuoloja happojen kanssa,
 ne voidaan muuntaa tavanomaisilla menetelmillä vapaaksi emäkseksi
 tai suoloiksi muiden happojen kanssa.

Yleisemmin käytetyt suolat ovat additiosuoloja happojen kanssa, eri-
 tyisesti additiosuoloja toksittomien, farmaseuttisesti käyttökelpois-
 ten happojen kanssa. Näihin kuuluvat sopivat epäorgaaniset hapot,
 esimerkiksi suolahappo, rikkihappo tai fosforihappo, tai sopivat
 orgaaniset hapot, kuten alifaattiset, sykloalifaattiset, aromaattiset,
 aralifaattiset tai heterosykliset hapot, karboksyylihapot tai sulfoni-
 hapot, esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, meri-
 pihkahappo, glykolihappo, glukonihappo, maitohappo, omenahappo,
 viinihappo, sitruunahappo, askorbiinihappo, glukuronihappo, maleiini-
 happo, fumaarihappo, palorypälehappo, aspartiinihappo, glutamiinihappo.

bentsoehappo, antraniilihappo, hydroksibentsoehappo, salisyylihappo, fenyylietikkahappo, mantelihappo, embonihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, pantoteenihappo, tolueenisulfonihappo, sulfaniilihappo, sykloheksyyliaminosulfonihappo, steariinihappo, algiinihappo, β -hydroksipropionihappo, β -hydroksivoihappo, oksaalihappo, malonihappo, galaktarihappo, galakturonihappo. Nämä suolat voivat olla myös peräisin luonnon tai ei-luonnon aminohapoista, kuten lysiini, glysiini, arginiini, ornitiini, asparagiini, glutamiini, alaniini, valiini, treoniini, seriini, leusiini, kysteiini ja vastaavat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään yhden asymmetrisen hiiliatomin ja ne voivat siten esiintyä optisina isomeereinä tai raseemisina; kaikki nämä muodot sisältyvät keksintöön.

Optiset isomeerit voidaan saada erottamalla raseemiset muodot tavannomaisilla menetelmillä, esimerkiksi muodostamalla diastereoisomeeriset suolat optisesti aktiivisten happojen, kuten viinihapon, diasetyyli-viinihapon, tartraniilihapon, dibentsovyli-viinihapon, ditoluovyli-viinihapon avulla ja erottamalla diastereoisomeeriseos esimerkiksi kiteyttämällä kromatograafisesti, minkä jälkeen näistä suoloista vapautetaan optisesti aktiiviset emäkset. Kaavan I mukaiset optisesti aktiiviset yhdisteet voidaan myös saada käyttämällä optisesti aktiivisia lähtöaineita. Suositeltuja kaavan I mukaisten yhdisteiden optisia isomeerejä ovat ne isomeerit, joilla on (S) konfiguraatio hiiliatomien tasolla, joissa on alkoholifunktio oksopropanoliamiiniketjussa.

Keksinnön mukaisilla johdoksilla on yleisesti kardiovaskulaariseen systeemiin kohdistuvia aktiivisuuksia. Esimerkiksi niillä on verihiu-taleiden agglutinoitumista estäviä aktiivisuuksia, antihypertensii-visiä, β -salpaavia, paikallisanesteettisia, antispasmodisia, periferiaalisesti vasodilatatorisia, hypolipideemisiä, antitromboottisia, antiaritmisia aktiivisuuksia ja/tai aktiivisuuksia, jotka kohdistuvat keskushermostojärjestelmään, esimerkiksi trankvilloiva aktiivisuus.

Näiden ominaisuuksien ansiosta keksinnön mukaisia tuotteita on mahdollista käyttää hypertension ja kardiovaskulaaristen tautien, kuten arerosklerosin ja angina pectoriksen, myokardiaalisen infarktin ja rytmihäiriöiden profylaksiassa ja hoidossa.

Tarkemmin sanoen on havaittu, että eräillä keksinnön mukaisilla tuotteilla on tärkeä β_1 -adrenergiinisiä reseptoreita selektiivisesti salpaava vaikutus. Yhdisteillä, joilla on tämä selektiivinen vaikutus, on suurempi spesifisyys kardiaalisiin β -adrenergiinisiin reseptoreihin (β_1) kuin perifeeristen verisuonten ja bronkiaalilihasten β -adrenergiinisiin reseptoreihin (β_2).

Tämän kardioselektiivisyyden vuoksi keksinnön mukaisia tuotteita voidaan käyttää potilailla, joilla on astma ja kroonisia pulmonaalisia häiriöitä, sekä potilailla, jotka kärsivät perifeeraalisesta arteriaalisista toiminnanvajavuuksista. Lisäksi keksinnön mukaisilla tuotteilla ei ole lainkaan β -mimeettistä aktiivisuutta (osittaisia antagonistejä) eikä membraanivaikutuksia, kuten voidaan päätellä siitä, että sydänkorvakkeen supistumistaajuudessa ei esiinny muutoksia mihinkään suuntaan.

Edelleen on havaittu, että eräillä keksinnön mukaisilla tuotteilla on tärkeä antihypertensiivinen aktiivisuus, joka on nopea ja kestää kauan; tämä erottaa nämä yhdisteet β -salpaavista aineista, joita tällä hetkellä käytetään terapiassa hypertensian hoidossa.

Edelleen on havaittu, että keksinnön mukaisilla tuotteilla on samanaikaisesti tärkeä β_1 -adrenergiinisiä reseptoreita salpaava aktiivisuus ja tärkeä perifeeraalinen vasodilatorinen aktiivisuus.

Perifeeristen vasodilatoristen aineiden tiedetään nykyään olevan yhä enemmän mielenkiintoisia hypertensian hoidossa. Mainituilla aineilla on kuitenkin näyttänyt olevan ei-toivottuja sivuvaikutuksia, esimerkiksi takykardiaa, minkä vuoksi on ollut välttämätöntä pienentää β -salpaavan aineen samanaikaista antamista. Molekyyli, jolla on samanaikaisesti β_1 -salpaavia ominaisuuksia ja perifeerisiä vasodilatorisia ominaisuuksia, on siten terapeuttisesti varsin mielenkiintoinen.

Oheinen keksintö kattaa myös farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät aktiivisena ainesosana vähintään yhtä yleiskaavan I mukaista yhdistettä ja/tai yhtä sen suolaa tai sen esteriä yhdessä farmaseuttisen apuaineen kanssa. Nämä yhdisteet valmistetaan niin, että ne voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti tai parenteraalisesti.

Oraaliseen antamiseen tarkoitetut seokset voivat siten esimerkiksi olla nesteitä tai kiinteitä aineita ja ne voidaan valmistaa tablettein

kapseleina, rakeina, jauheina, siirappeina tai suspensioina; nämä seokset sisältävät galeenisessa farmasiassa yleisesti käytettyjä lisäaineita ja apuaineita, inerttejä laimentimia, hajotusaineita, sideaineita ja voiteluaineita, kuten laktoosia, tärkkelystä, talkkia, gelatiinia, steariinihappoa, piihappoa, magnesiumstearaattia, polyvinyyli-pyrrolidonia, kalsiumfosfaattia, kalsiumkarbonaattia ja vastaavia.

Nämä formulaatiot voidaan valmistaa niin, että hajoaminen on hidasta, jolloin aktiivisen komponentin aktiivisuus kestää kauemmin.

Vesisuspensiot, emulsiot ja öljyliuokset valmistetaan niin, että mukana on makeuttimia, kuten dekstroosia tai glyserolia, hajua antavia aineita, kuten esimerkiksi vanilliinia. Ne voivat myös sisältää sakeuttimia, kostuttimia, säilytysaineita.

Öllyemulsiot ja -liuokset valmistetaan kasvis- tai eläinöljyyn ja ne voivat sisältää emulgointiaineita, hajuaaineita, dispergointiaineita, makeuttimia ja antioksidantteja. Parenteraalista antamistapaa varten väliteaineena käytetään steriiliä vettä, polyvinyyli-pyrrolidoni-vesiliuosta, maapähkinäöljyä, etyylioleaattia ja vastaavia. Nämä injisoitavat vesi- tai öljyliuokset voivat sisältää sakeuttimia, kostutusaineita, dispergointiaineita ja geeliyttämisaaineita.

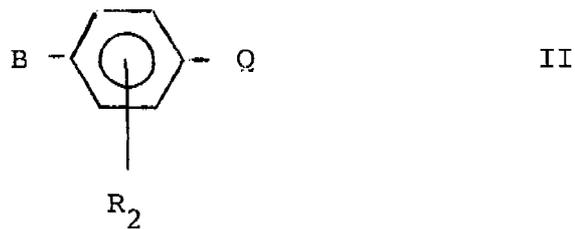
Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavilla menetelmillä, jotka muodostavat osan keksinnöstä ja jotka on jäljempänä määritelty.

Kun näillä menetelmillä saadaan uusia välituotteita, nämä uudet yhdisteet ja myös niiden valmistamiseen käytetyt menetelmät sisältyvät tähän keksintöön.

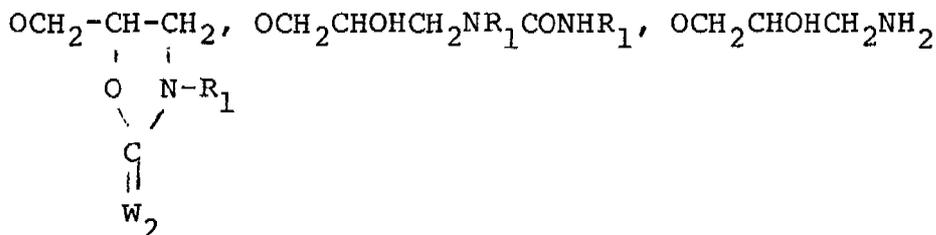
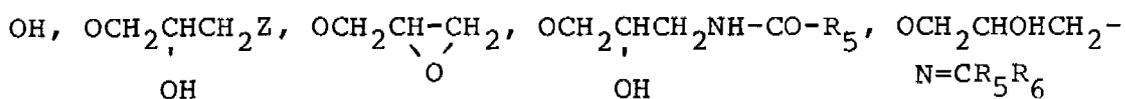
Oksipropanoliamiiniketju voidaan syntetisoida missä tahansa bentsimidatsoliytimen valmistusvaiheessa ja myös bentsimidatsoli-ydin voidaan muodostaa missä tahansa oksipropanoliamiinin synteisivaiheessa.

A. Oksipropanoliamiiniketjun synteesi

Fenoksipropanoliamiinijohdokset ja niiden suolat valmistetaan edullisesti kaavan II mukaisista yhdisteistä



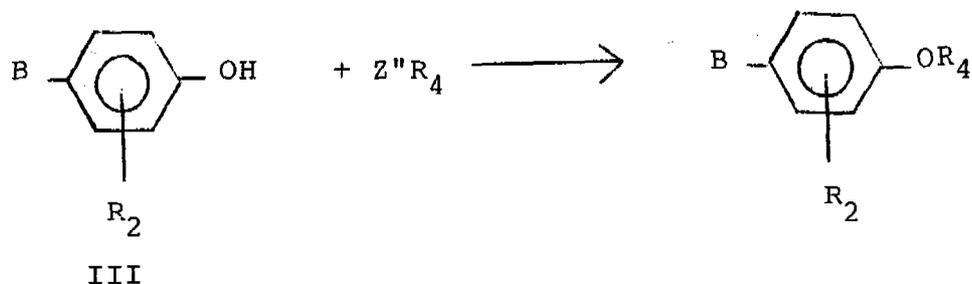
tai valinnaisesti, ryhmän Q merkityksestä riippuen, tämän kaavan mu-
kaisen yhdisteen suolasta, jossa Q on jokin seuraavista ryhmistä:



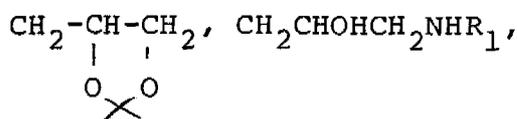
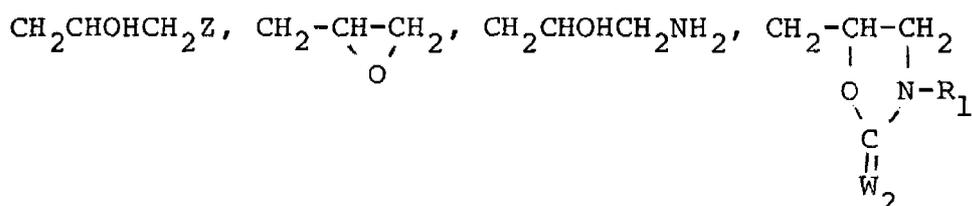
R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, Z on halogeeniatomi, kuten kloori, bromi tai jodi, amino NH_2 -ryhmä tai ryhmä, jossa voidaan helposti suorittaa substituutioreaktio, kuten esimerkiksi ryhmä OSO_2R_9 , jossa R_9 on alkyylili C_1 - C_4 radikaali tai alifaattinen ydin tai aromaattinen ydin, kuten fenyyli tai tolyyli, jolloin muodostuu tosyylin tai me-syylin tapaisia ryhmiä, R_5 on sellainen ryhmä, että R_5CH_2 tarkoittaa radikaalia R_1 , R_6 on alkyylili C_1 - C_4 radikaali niin, että R_5-CHR_6 sopii yhteen ryhmälle R_1 annetun merkityksen kanssa, $\text{C}=\text{W}_2$ on karbo-nyyli- tai metyleeniryhmä niin, että heterosykli on oksatsolidoni tai oksatsolidiini, B on bentsimidatsoliydin valinnaisesti substituotuna radikaalilla R_2 , joka tarkoittaa samaa kuin yleiskaavassa, tai tämä bentsimidatsoliydin missä tahansa valmistusvaiheessa, kuten on kuvattu kappaleessa B.

Tämä yleinen perusmenetelmä käsittää useita muunnoksia, joita kuva-taan jäljempänä.

A. 1. Tässä ensimmäisessä muunnoksessa alkyloidaan fenolijohdos III seuraavan kaavion mukaisesti



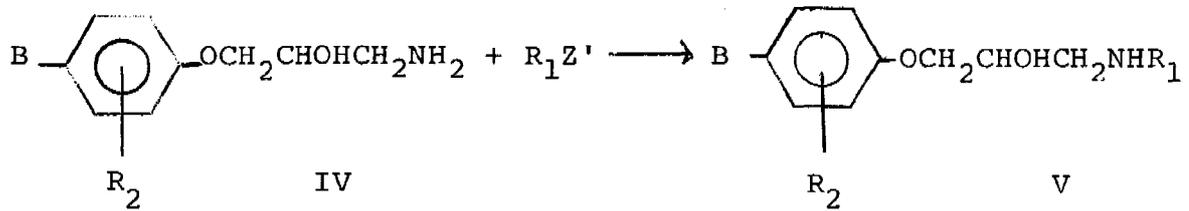
Z'' on halogeeniatomi, kuten kloori, bromi tai jodi tai ryhmä, jossa voidaan suorittaa substituutioreaktio amiinin kanssa, kuten tosyyli- tai mesyyli-ryhmä, R₂ ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, R₄ tarkoittaa ryhmiä:



joissa R₁, Z ja W₂ tarkoittavat samaa kuin edellä.

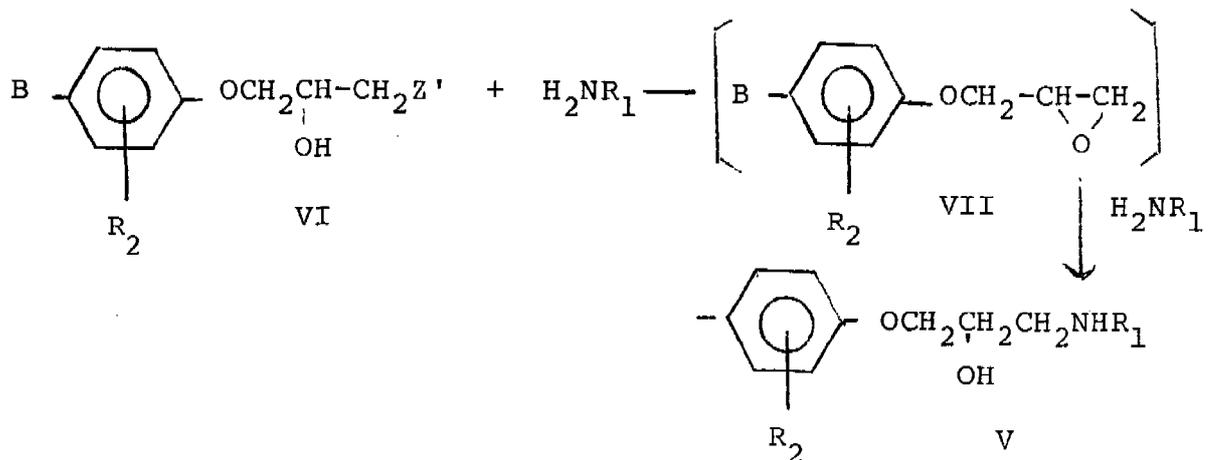
Tässä menetelmässä reaktio suoritetaan parhaiten käyttämällä emäksistä yhdistettä dehydrohalogeenointiaineena sopivassa liuottimessa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 200°C välillä. Sopivista liuottimista voidaan mainita esimerkkeinä alempi alkoholi, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, ketoni, kuten aseton, eetteri, kuten dioksaani, dietyleeniglykolin dietyyli- tai dimetyylieetteri, aromaattinen tai alifaattinen hiilivety, kuten bentseeni, tolueeni tai petrolieetteri. Emäksisistä yhdisteistä voidaan mainita esimerkkeinä natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriummetoksidi, natriumhydridi, natriumamidi, kalium t-butoksidi, pyridiini, N-dimetyylianiiliini ja trietyyliamiini.

A. 2. Tässä muunnoksessa amiini IV alkyloidaan tuotteeksi V:



R_1 , R_2 , B ja Z' tarkoittavat samaa kuin edellä. Reaktio tapahtuu edullisesti inertissä orgaanisessa liuotuksessa, kuten klooratuissa hiilivedyissä, esimerkiksi kloroformissa tai dikloorimetaanissa, aromaattisissa tai alifaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, toluenissa, tai myös asetonitriilissä ja eettereissä. Lämpötila on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välillä. Reaktio voidaan suorittaa edullisesti orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin, trietyyliamiinin tai N-dimetyylianiiliinin läsnäollessa tai kun mukana on epäorgaanista emästä, kuten maa- tai maa-alkalimetallien hydroksideja, karbonaatteja tai bikarbonaatteja tai hienojakoista kalkkia.

Seuraavassa on kuvattu eräs tämän menetelmän muunnos.

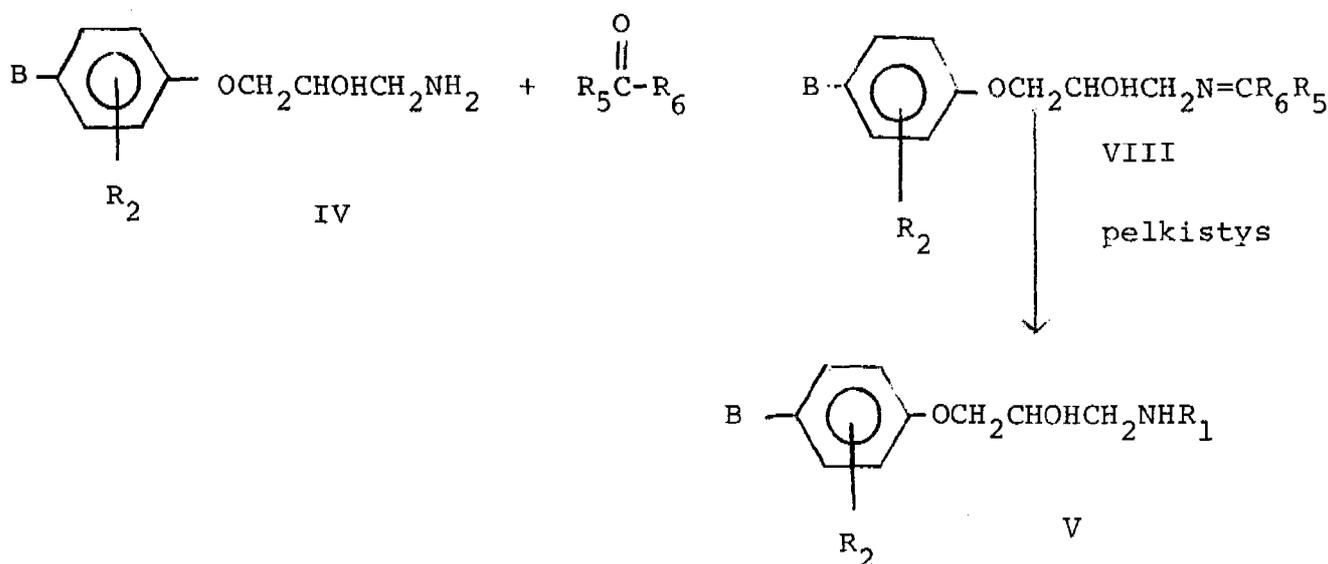


R_1 , R_2 , B ja Z' tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tämän reaktion ja edeltävän havaitaan olevan primäärisen amiinin alkylointireaktioita sekundääriseksi amiiniksi. On ilmeistä, että kummankin reaktion olosuhteet ovat varsin vertauskelpoiset. On huomatta-

mainittakoon esimerkiksi hydraus Raney-nikkelin kupari(II)-kromiitin läsnäollessa inerteissä liuottimissa, kuten alemmissa alkoholeissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, tai myös etikkahapossa, pelkistäminen litiumalumiinihydridillä eettereistä, kuten dietyyli-eetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa.

Jos edellä kuvatussa menetelmässä Y on vety tai alkyyliradikaali, muodostunut välituote on tällöin imiini VIII, josta pelkistämällä päästään yhdisteeseen V.



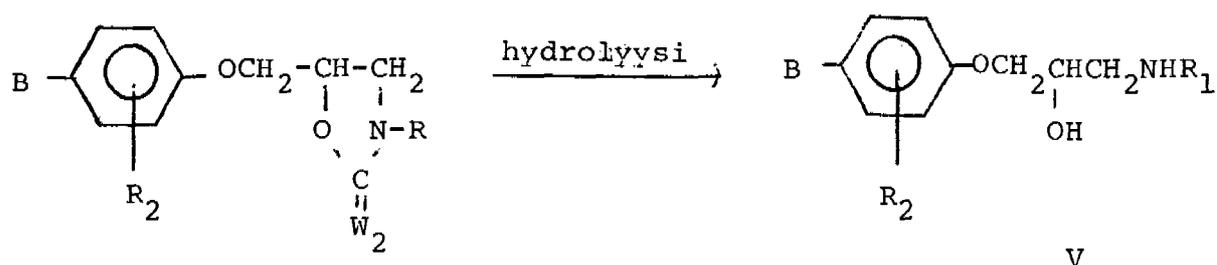
R_1 , R_2 , R_5 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä. R_5 on sellainen alkyyli C_1-C_4 radikaali, että radikaali $\text{CH}-R_6$ sopii yhteen ryhmälle R_1 annettujen merkitysten kanssa.

Kondensointireaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, parhaiten veteen sekoittumattomassa liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisissa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa tai petrolieetterissä, klooratuissa liuottimissa, kuten hiilitetra-kloridissa tai kloroformissa, tai eettereissä. Reaktio tapahtuu edullisesti huoneen lämpötilaa korkeammassa lämpötilassa. Reaktio-seokseen lisätään raditionaalisesti happokatalyyttiä, kuten suolahappoa, rikkihappoa ja p-tolueenisulfonihappoa.

Pelkistäminen suoritetaan vedyn ja hydrauskatalyytin, kuten platinan, platinaoksidin tai palladiumin hiilellä läsnäollessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, etyyliasetaatissa, jääetikassa, nor-

maalissa paineessa ja edullisemmin korkeammassa paineessa, tai alkalimetallihydridillä, kuten natriumboorihydridillä liuottimessa, kuten metanolissa tai alumiinilitiumhydridillä liuottimessa, kuten eetterissä tai tetrahydrofuraanissa.

A. 4. Tämän uuden menetelmän avulla oksatsolidoni IX t-i oksatsolidiini X hydrolysoidaan propanoliamiiniksi seuraavan kaavion mukaisesti

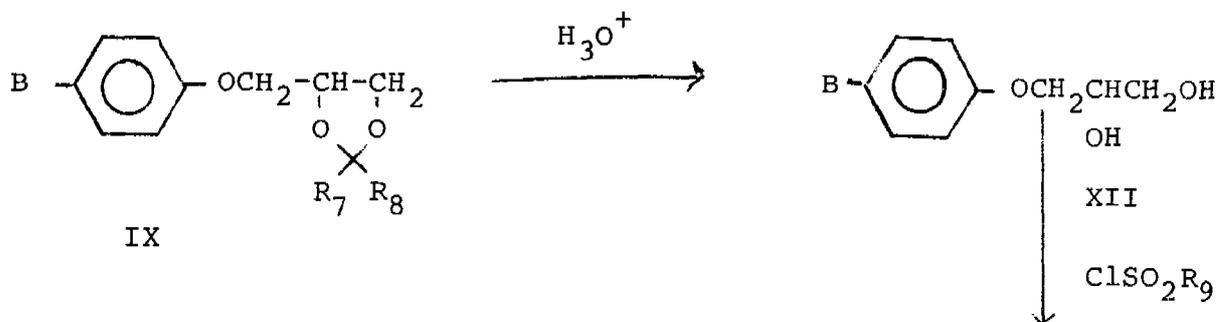


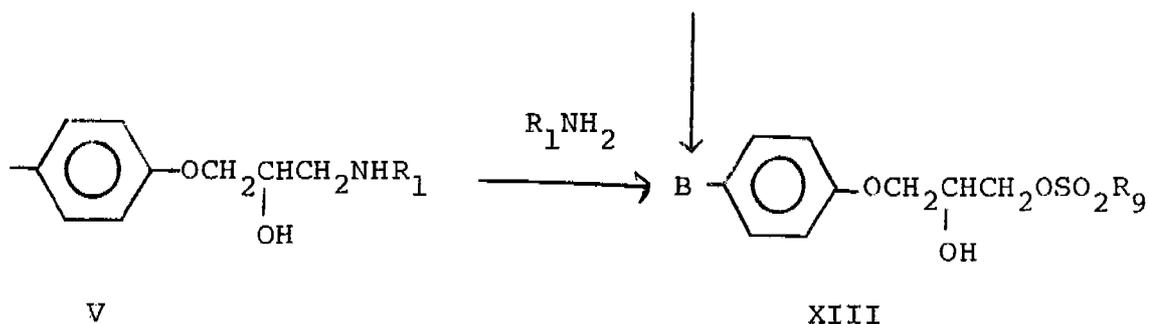
IX: C = W₂ on C = O

X: C = W₂ on CH₂.

Näiden heterosyklisten yhdisteiden hydrolyysi suoritetaan traditio-naalisesti vesipitoisessa happomediumissa. Happo voi olla mineraali-happo, kuten esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, tai orgaaninen happo, kuten esimerkiksi etikkahappo. Eräissä tapauksissa voi olla edullista nopeuttaa reaktiota nostamalla reaktioseoksen lämpötila huoneen lämpötilasta refluksointilämpötilaan.

A. 5. Tässä tavassa oksipropanoliamiiniketju muodostetaan asetaalista tai glykolin XI setaalista seuraavan kaavion mukaisesti:



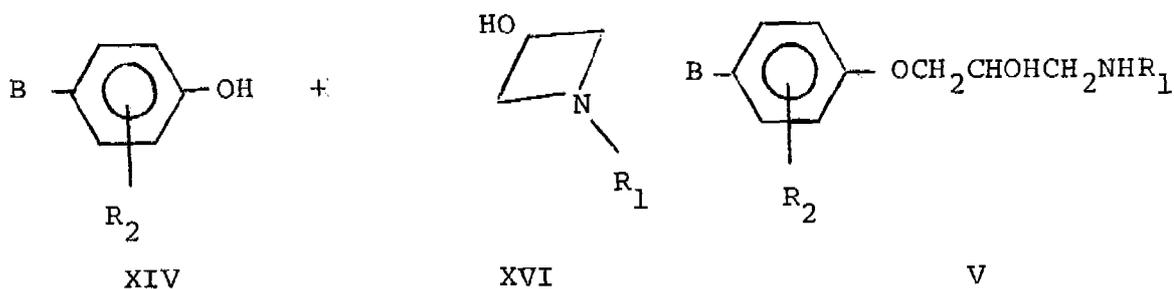


R_1 , R_2 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyli C_1 - C_4 radikaalia, ja R_9 on suora tai haarautunut alkyyli C_1 - C_4 radikaali tai aromaattinen ydin, kuten fenyyli-radikaali tai tosyyliradikaali.

Yhdiste XI hydrolysoidaan vesipitoisessa happomediumissa. Happo voidaan valita epäorgaanisista hapoista, kuten suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, tai orgaanisista hapoista, kuten etikkahappo tai propionihappo. Reaktion edistämiseksi tai loppuun saattamiseksi voi olla edullista hieman lämmittää reaktioseosta. Näin saatu dioli XII käsitellään sulfonihappokloridilla, jolloin primäärinen hydroksyyli-radikaali muuntuu helposti poistuvaksi ryhmäksi. Tämä reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten klooratuissa hiilivedyissä, esimerkiksi kloroformissa tai dikloorimetaanissa, tai aromaattisissa tai alifaattisissa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseenissä, toluenissa tai petrolieetterissä, tai eettereissä, kuten esimerkiksi dietylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Yhdisteen XIII reaktio amiinin kanssa on menetelmässä A. 2. kuvattu alkylointi-reaktio.

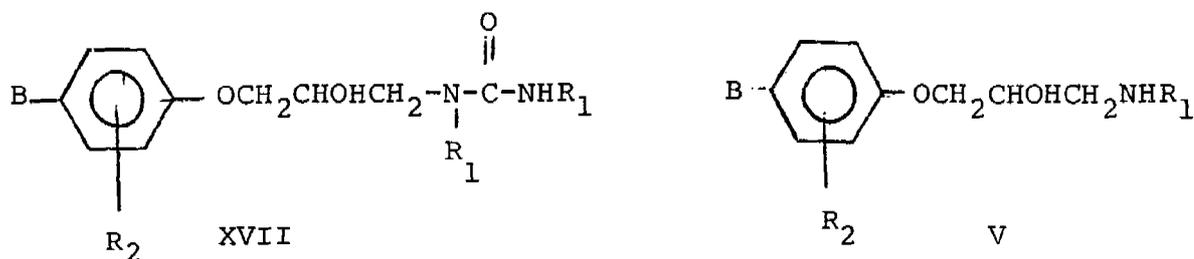
Lopuksi on huomautettava, että tämän menetelmän avulla on mahdollista saada selektiivisesti fenyylietyyliamiineja, joilla on R- tai S-konfiguraatio, optisesti aktiivisista glykoleista.

A. 6. Keksinnön eräässä suositellussa menetelmässä käytetään fenolia XIV, epikloorihydriiniä XV ja amiinia $R_3\text{NH}_2$ seuraavan kaavion mukaisesti:



R_1 , R_2 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä. Tämä reaktio tapahtuu veden läsnäollessa. Voidaan käyttää myös inerttiä orgaanista keraaliuotinta. Reaktioseos on parhaiten emäksinen. Käytetty emäs on tavallisesti alkalimetallihydroksidi, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi. Lämpötila, jossa reaktio suoritetaan, on välillä 130 ja 250°C, mieluummin noin 150°C.

A. 8. Tässä menetelmässä termolysoidaan kaavan XVII mukainen urea:



R_1 , R_2 ja B tarkoittavat samaa kuin edellä. Termolyysireaktio suoritetaan joko ilman liuotinta (puhtaassa faasissa) tai inerteissä orgaanisissa liuottimissa, joilla on erittäin korkea kiehumispiste, kuten tetraliinissa, dekaliinissa tai ligroiinissa. Reaktio voidaan suorittaa myös normaalissa paineessa tai tyhjiössä. Urean termolyysi tapahtuu lämpötiloissa noin 200°C.

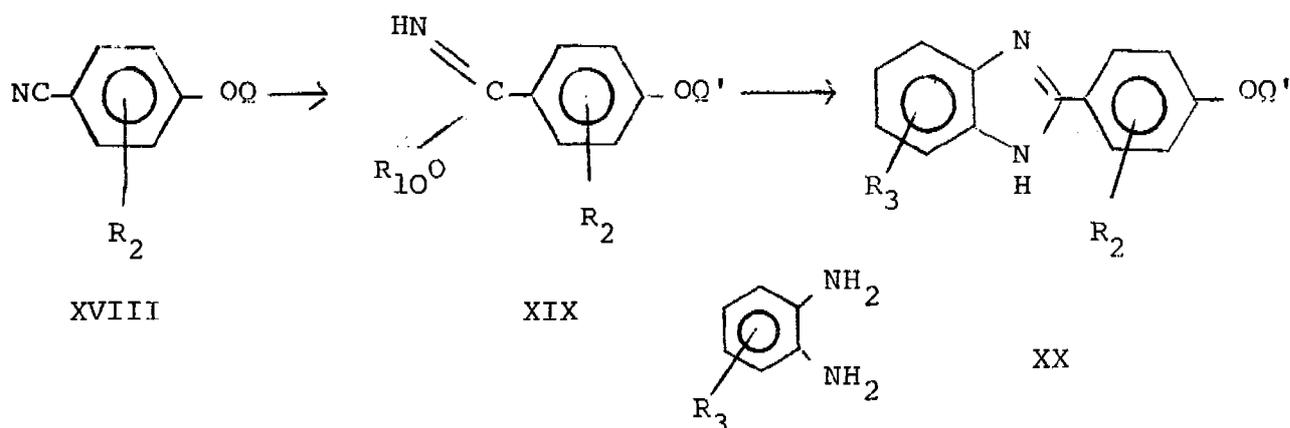
B. Bentsimidatsoli-ytimen synteesi

Jäljempänä on mainittu useita klassillisia bentsimidatsoli-ytimen muodostamismenetelmiä.

Yleisesti sanoen bentsimidatsoli-ydin voidaan syntetisoida missä tahansa oksipropanoliamiiniketjun synteesisivaiheessa, jolloin kuitenkin

on huolehdittava, että on sopivalla tavalla suojattu funktiot, jotka ovat arkoja bentsimidatsoli-ytimen synteesissä käytetyille olosuhteille ja reaktiokomponenteille.

B. 1. Tässä ensimmäisessä tavassa lähtöaine on bentsonitriili-johdos XVIII, joka muunnetaan imidaatiksi XIX, joka sen jälkeen syklisoidaan bentsimidatsoliksi XX, seuraavan kaavion mukaisesti:



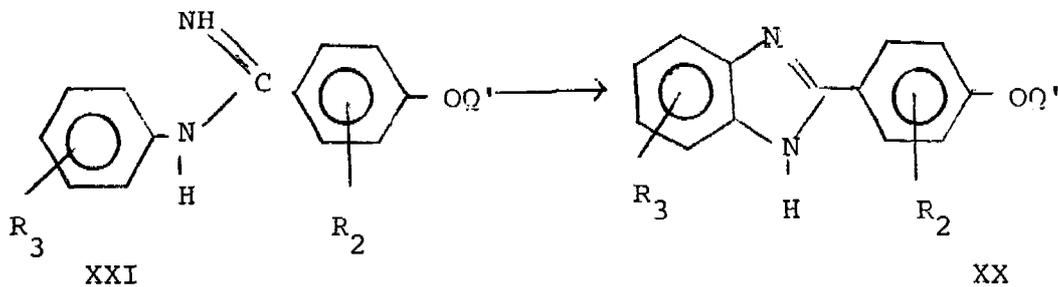
R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, O on propanoliamiiniketju, missä tahansa muodostamisvaiheessa, vety tai fenolifunktion suojaryhmä, kuten bentsoyliryhmä, tetrahydropyranyyliryhmä, tetrahydrofuranyyliryhmä, alkyylitiometyyliryhmä, alkoksimetyyliryhmä, asyyliryhmä, bentsoyliryhmä, suora tai haarautunut alkyyli C_1-C_4 tai alkenyyli C_2-C_4 ryhmä, trialkyylisilyyliryhmä ja vastaava ja R_{10} on alempi alkyyli C_1-C_4 radikaali.

Yhdiste XVIII tai alkoholi $R_{10}OH$ yhdistetään happamassa tai emäksisessä mediumissa. Käytetty happo on yleensä epäorgaaninen happo, kuten suolahappo tai rikkihappo. Jos reaktio suoritetaan emäksisessä mediumissa, käytetty emäs on tavallisesti alkalimetalli-alkoksidi. Tämä reaktio tapahtuu parhaiten alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, isopropanolissa, butanolissa tai t-butanolissa, lämpötiloissa välillä $0^\circ C$ ja liuottimen refluksointilämpötila. Imidaatin XIX ja ofenyleenidiamiinijohdoksen välinen reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholeissa, esimerkiksi metanolissa, etanolissa tai propanolissa, klooratuissa liuottimissa, kuten kloroformissa tai dikloorimetaanissa, tai aromaattisissa tai alifaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, toluenissa tai petrolieetterissä.

Reaktio suoritetaan lämpötilassa välillä 0°C ja reaktioseoksen refluksointilämpötila.

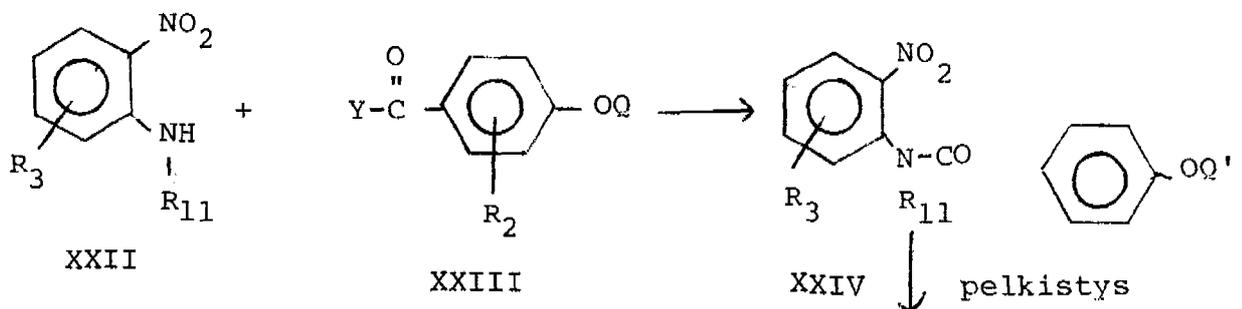
Tämän menetelmän muunnoksissa saatetaan nitriilin asemesta reagoimaan aldehydi, karboksyylihappo, happohalogenidi, anhydridi, amidi tai esteri o-fenyleenidiamiinin kanssa edellä kuvatuissa olosuhteissa.

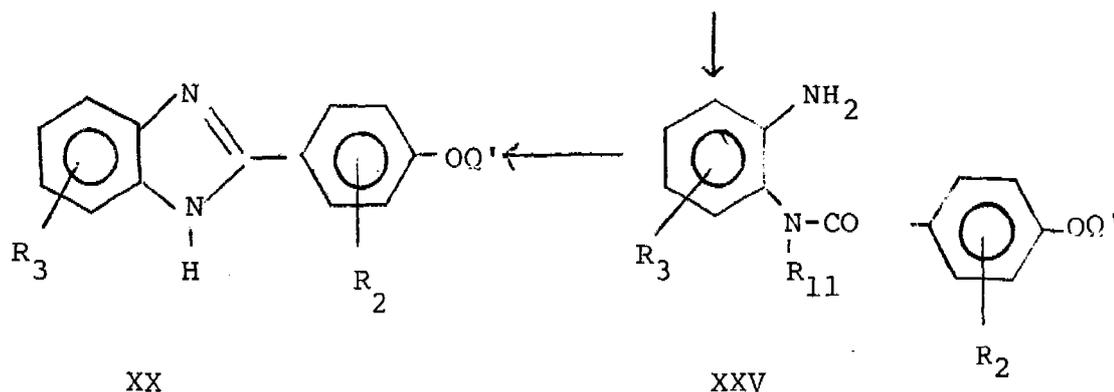
B. 2. Tässä tavassa kaavan XXI mukainen amidiini syklisoidaan molekyyllinsisäisesti bentsimidatsolijohdokseksi XX:



R_2 , R_3 ja O' tarkoittavat samaa kuin edellä. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisissa tai alifaattisissa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, petrolieetterissä tai ligroinissa, tai klooratuissa hiilivedyissä, esimerkiksi kloroformissa, dikloorimetaanissa tai hiilitetra-kloridissa, tai alkoholeissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, tai eettereissä, kuten dietyleeniglykolin dimetyylieetterissä. Tämä reaktio tapahtuu lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja liuottimen refluksointilämpötila. Tuotteiden saantojen parantamiseksi voi olla myös edullista lisätä katalyyttiä tai reaktiokomponenttia, kuten natriumhypokloriittia.

B. 3. Tässä tavassa o-nitroaniliinin johdos XXII saatetaan reagoimaan substituoidun bentsoehapon aktiivisen johdoksen XXIII kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:





R_2 , R_3 ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä, Y on halogeeni, kuten kloori tai bromi tai helposti poistuva ryhmä, kuten tosyyli-, mesyyli- tai asyylioksi-ryhmä, R_{11} on vety tai amiinifunktion suojaryhmä, kuten esimerkiksi bentsyyli-ryhmä. Yhdisteiden XXII ja XXIII välinen reaktio on amiinin asylointireaktio. Tällainen reaktio on kuvattu kappaleessa A. 3. Olosuhteet ovat ilmeisestikin verrattavissa tässä kappaleessa kuvattuihin olosuhteisiin. Nitroryhmän pelkistäminen amiiniksi (yhdisteistä XXIV yhdisteeseen XXV) voidaan suorittaa käyttämällä reaktiokomponentteja, kuten vetyä katalyyttiluokan kanssa, johon kuuluvat transitiometallit ja niiden oksidit, litiumalumiinihydridi, metallit, kuten sinkki, tina ja rauta, ja suolat, kuten titaanikloridi, stannokloridi, rautasulfaatti.

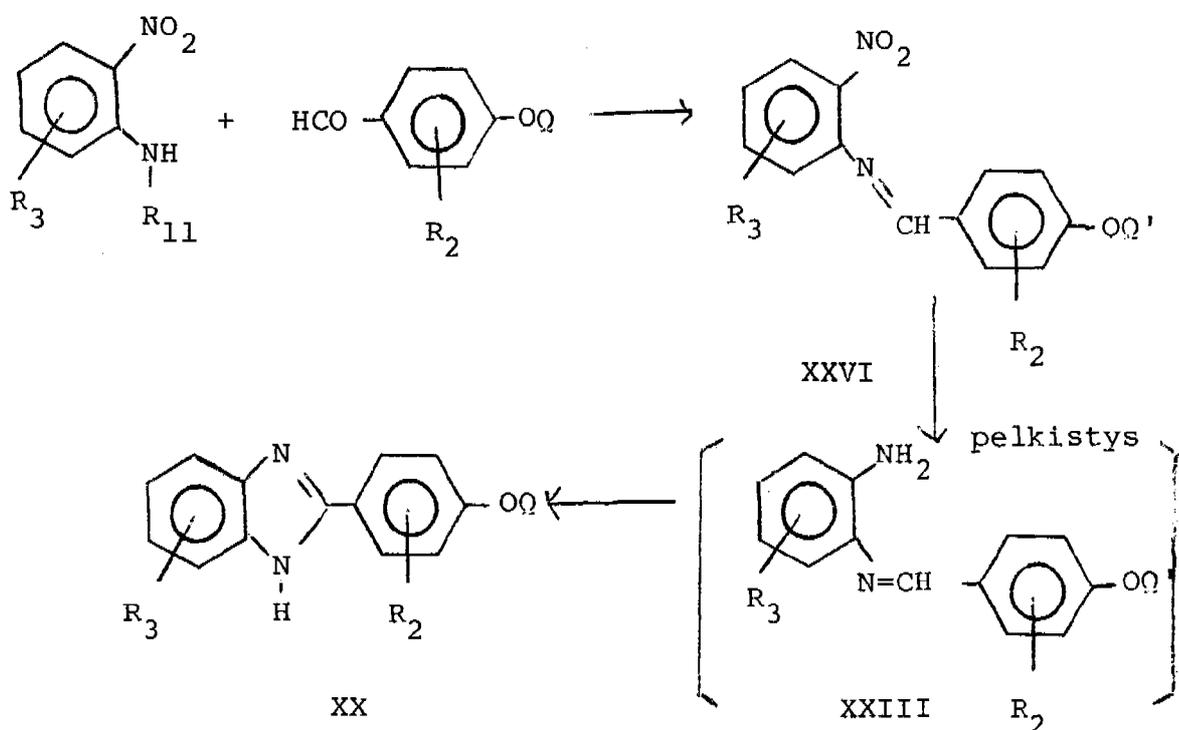
Pelkistämiseen käytetty inertti orgaaninen liuotin valitaan käytetyn pelkistysaineen perusteella alkoholeista, kuten metanolista tai etanolista, hapoista, kuten jääetikasta, estereistä, kuten dietyylieetteristä, dioksaanista tai tetrahydrofuraanista.

Pelkistys suoritetaan lämpötilassa välillä 0°C ja liuottimen refluksointilämpötila.

Amiinin XXV syklistointi bentsimidatsoliksi XX suoritetaan vedessä tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, hiilitetrakloridissa, kloroformissa. Kuitenkin voidaan käyttää myös liuottimia, kuten alkoholeja, esimerkiksi metanolia ja etanolia. Tämä reaktio tapahtuu huoneen lämpötilaa korkeammassa lämpötilassa ja edullisesti reaktioseoksen refluksointilämpötilassa. Reaktio on edullisesti katalysoitu hapolla, kuten suolahapolla, rikkihapolla tai p-tolueenisulfonihapolla.

Reaktion päättää amiinin suojauksen poistaminen. Tämä suojauksen poisto voidaan kuitenkin suorittaa aikaisemmassa vaiheessa. Suojaryhmän laadusta riippuen suojaus voidaan poistaa happohydrolyysillä tai emäshydrolyysillä, hapettamalla tai pelkistämällä.

Tämän menetelmän eräässä muunnoksessa Y on vety. Tämän o-nitroaniliini-johdoksen kanssa suoritettujen reaktion tuote on tällöin N-bentsyylideeni-2-nitroaniliini XXVI, jonka nitroryhmä sen jälkeen pelkistetään amiiniksi. Menetelmän päättää johdoksen XXVII syklisointi.

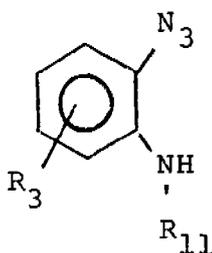


R_2 , R_3 , O ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä. Kondensointireaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, parhaiten veteen sekoittumattomassa liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, toluenissa ja petrolieetterissä, klooratuissa liuottimissa, kuten hiilitetrakloridissa tai kloroformissa, tai eettereissä. Reaktio tapahtuu edullisesti huoneen lämpötilaa korkeammassa lämpötilassa. Reaktioseoksessa käytetään traditio-naalisesti happokatalyyttiä, kuten suolahappoa, rikkihappoa ja p-toluenisulfonihappoa.

Pelkistys tapahtuu kuten perusmenetelmässä B3, mutta reaktio-olosuhteista riippuen aminojohdosta ei ole pakko eristää. Se voidaan sykli-

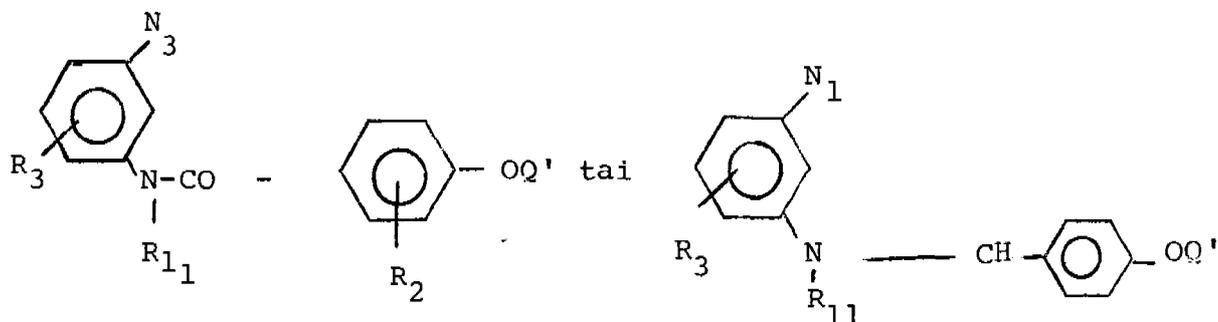
soida in situ kuumentamalla reaktioseoksesta, joka sisältää johdosta XXVI ja pelkistintä liuottimessa, joka on valittu inerteistä orgaanisista liuottimista, kuten bentseenistä, toluenista, t-butyylibentseenistä, ksyleenistä tai korkealla kiehuvista alifaattisista hiilivedyistä.

Perusmenetelmän ja edellisen muunnoksen toisessa muunnoksessa käytetään o-nitroaniliinin asemesta o-atsidoaniliinia XXVIII.



XXVIII

jolloin kuljetaan jonkin seuraavan välituotteen kautta:



Reaktiokaavio on identtinen edellisen kaavion kanssa kuten myös olosuhteetkin.

Seuraavassa on annettu yksityiskohtaisia esimerkkejä eräitten fenoksi-propanoliamiinijohdosten keksinnön mukaisesta valmistamisesta. Näiden esimerkkien tavoitteena on erityisesti kuvata täydellisemmin keksinnön mukaisten menetelmien tunnusmerkkejä.

Esimerkki 1

2-/4-(3-isopropyylimino-2-hydroksipropoksi) fenyyl/bentsimidatsoli.
a) Liuos, joka sisälsi 30 g (128 millimoolia) 1-p-syanofenoksi-3-isopropyylimino-2-propanolia 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, kyl-

lästettiin kuivalla kaasumaisella kloorivedyllä. Liuos pidettiin yhden yön erillään kosketuksesta ilman kanssa, minkä jälkeen se laimennettiin eetterillä. Sakka suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolin ja eetterin seoksesta. Näin saatiin iminoeetteriä 41,6 g (118 millimoolia) dihydrokloridina.

Saanto: 92 % Sp. (°C): 136 - 137 (hajoaa).

b) 21 g (59 millimoolia) edellä saatua tuotetta lisättiin kerralla liuokseen, joka sisälsi 6,4 g (59 millimoolia) ortofenyleenidiamiinia 80 ml:ssa vedetöntä etanolia. Seosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja inertin kaasukehän (typpi) alla. Seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jäännös laimennettiin 150 ml:lla vettä ja tehtiin emäksiseksi (pH 14) 10-prosenttisella vesipitoisella soodalla. Muodostunut sakka suodatettiin, pestiin useita kertoja kloroformilla ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin 12 g (37 millimoolia) lopullista tuotetta.

Saanto: 63 % Sp. (°C) 193 - 194.

Alkuaineanalyysi	C	H	N
%, laskettu	70,1	7,1	12,9
%, saatu	69,9	7,1	12,9

Esimerkki 2

2-{4-/3-(2-fenoksietyyliamino)-2-hydroksipropoksi}fenyyli}bentsimidatoli.

a) 17 g (55 millimoolia) 1-p-syanofenoksi-3-(2-fenoksietyyliamino)-2-propanolia suspendoitiin 200 ml:aan 22-painoprosenttista suolahappoa.

Seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen laskeutumisen havaittiin olevan täydellinen. Seos sentrifugoitiin ja saatu valkoinen sakka kiteytettiin kaksi kertaa uudelleen etanolista. Paino: 17,3 g (41 millimoolia; 75 %) sp. (°C): 110 (hajoaa).

b) Liuokseen, joka sisälsi 4,2 g (39 millimoolia) ortofenyleenidiamiinia 50 ml:ssa metanolia, lisättiin 16,2 g (39 millimoolia) edellä saatua iminoeetteri-hydrokloridia, joka liukeni nopeasti. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin muodostui runsaasti sakkaa. Suspensioon lisättiin sen jälkeen 300 ml 10-prosenttista soodan vesiliuosta ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Haihduttamalla orgaaniset uutteen saatiin punaista öljyä, joka kiteytyi itsestään.

Kiteyttämällä kaksi kertaa uudelleen etanolin ja etyyliasetaatin 1/1 seoksesta saatiin valkoista tuotetta 8,2 g (20 millimoolia; 51 %) Sp. (°C): 152 - 153.

Alkuaineanalyysi	C	H	N
%, laskettu	71,4	6,3	10,4
%, saatu	71,1	6,4	10,4

Esimerkki 3

a-//4-{3-/2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamino/-2-hydroksipropoksi}-fenyyli//bentsimidatsoli.

Tämä yhdiste saatiin noudattamalla edellisessä esimerkissä kuvattua menettelyä 1-p-syanofenoksi-3-/2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamino/-2-propanolista.

Sp. (°C): 162,5 - 163

Alkuaineanalyysi	C	H	N
%, laskettu	69,8	6,5	9,4
%, saatu	69,7	6,7	9,4

Esimerkki 4

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-3-metyyli)fenyyli/-bentsimidatsoli.

a) Seokseen, joka sisälsi 6,7 g (44 millimoolia) 4-hydroksi-3-metyyli-bentsoehappoa, 6,1 g (44 millimoolia) ortonitroaniliinia ja 75 ml bentseeniä, lisättiin 4 ml (6,3 g, 46 millimoolia) fosforitrikloridia. Seosta kuumennettiin sen jälkeen refluksoiden 24 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin 75 ml:lla 10-prosenttista suolahappoa ja uutettiin sen jälkeen viisi kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin noin 50 ml:ksi. Sekoittamalla jäännöstä saatiin saostumaan 4-hydroksi-3-metyyli-2'-nitrobentsanilidia, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen isopropanolista.

Saanto: 6,8 g (57 %); Sp. (°C): 208 - 210.

b) 120 ml:aan asetonia lisättiin peräkkäin 6,5 g (24 millimoolia) edellä saatua fenolia, 2,8 ml (3,3 g; 36 millimoolia) epikloorihydriiniä ja 6,6 g (48 millimoolia) kaliumkarbonaattia. Seosta kuumennettiin refluksoiden, kunnes lähtöaineena käytetty fenoli oli hävinnyt ohutlevy-

kromatografian (silika) perusteella, kun liuottimena käytettiin bentseenin ja asetonin 9/1 seosta. Sen jälkeen seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Kiteyttämällä jäännös uudelleen isopropanolista saatiin haluttua 4-(2,3-epoksi-propoksi)-3-metyyli-2'-nitro-bentsanilidia.

Saanto: 4,0 g (12 millimoolia; 50 %).

Sp. (°C): 102 - 104

c) Edellä olevaa tuotetta (4,0 g; 12 millimoolia) sekoitettiin 40 ml:n kanssa etanolia. Sen jälkeen lisättiin 3,1 ml (2,12 g; 36 millimoolia) isopropyylimiinia ja seosta kuumennettiin yön yli refluksointilämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatiin 4-(3-isopropyylimino-2-hydroksipropoksi)-3-metyyli-2'-nitrobentsanilidia.

Saanto: 3,7 g (9,6 millimoolia; 80 %)

Sp. (°C): 145 - 146

d) Edellä saatua nitrattua tuotetta (3,7 g; 9,6 millimoolia) liuotettiin 400 ml:aan absoluuttista etanolia. Lisättiin 1,5 g 5-prosenttista palladiumia hiilellä ja liuosta sekoitettiin vedyn läsnäollessa 2,8 kp/cm^2 alkupaineessa. Tunnin kuluttua katalyytti erotettiin suodattamalla. Näin saatuun 2'-aminobentsanilidin liuokseen lisättiin 35 ml väkevää suolahappoa ja seosta kuumennettiin 4 tuntia refluksointilämpötilassa ennenkuin se väkevöitiin noin 100 ml:ksi. Sen jälkeen seos tehtiin happameksi (pH 12) lisäämällä 2N soodaliuosta ja seos suodatettiin. Näin saatu bentsimidatsoli puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista.

Saanto: 2,4 g (7,2 millimoolia; 75 %).

Sp. (°C): 155 - 156

Alkuaineanalyysi	C	H	N
% , laskettu	70,8	7,4	12,4
% , saatu	70,6	7,5	12,3

Esimerkki 5

2-/4-(3-isopropyylimino-2-hydroksipropoksi) fenylyli/-5(6)-metyyli-bentsimidatsoli (hydrokloridi).

Laitteeseen, jossa voitiin käyttää painetta, lisättiin peräkkäin

7 kp/cm² alkupaineessa 350 ml etanolia, 3,7 g (8,5 millimoolia) 1-bentsyyli-2-/4-(3-isopropyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/-5-metyyli-bentsimidatsolia, 30 ml 22-prosenttista etanolipitoista suolahappoa, 0,5 g 5-prosenttista palladiumia hiilellä ja sen jälkeen vettä. Seosta kuumennettiin yön yli 45°C:ssa. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös otettiin 35 ml:aan vettä, minkä jälkeen lisättiin hitaasti samalla sekoittaen 8,5 ml 2N vesipitoista soodaa. Kiinteä aines suodatettiin ja kuivattiin ja kiteytettiin sen jälkeen uudelleen etyyliasetaatin ja isopropanolin 2/1 seoksesta. Monohydrokloridi saatiin lisäämällä saatu tuote (2,3 g) seokseen, joka sisälsi 23 ml vedetöntä eetteriä ja 1,13 ml 22-prosenttista etanolipitoista suolahappoa. Se kiteytettiin uudelleen isopropanolista.

Saanto: 2,3 g (6,1 millimoolia; 72 %)

Sp. (°C): 223 - 225.

Alkuaineanalyysi	C	H	N
%, laskettu	63,9	7,0	11,2
%, saatu	63,8	6,8	11,4

Esimerkki 6

2-/4-(3-isopropyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli (dihydratoitu glukuronaatti).

Liuos, joka sisälsi 4,9 g (15 millimoolia) esimerkin 1 tuotetta 80 ml:ssa metanolia, lisättiin hitaasti liuokseen, joka sisälsi 3,2 g (16,5 millimoolia) β-D-glukuronihappoa, 100 ml metanolia ja 20 ml vettä. Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, minkä jälkeen se haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Öljymäiseen jäännökseen lisättiin 100 ml asetonitriiliä. Sekoittamalla seosta voimakkaasti saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka pestiin runsaalla eetterimäärällä ja kuivattiin.

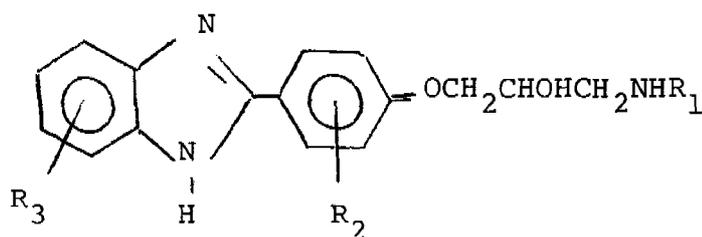
Paino: 7,4 g (13 millimoolia; 89 %)

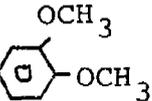
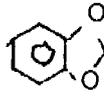
Sp. (°C): 135 (haj.).

Alkuaineanalyysi	C	H	N
%, laskettu	54,0	6,7	7,6
%, saatu	53,8	6,4	7,3

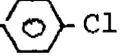
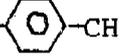
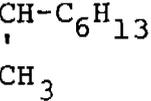
Taulukkoon I on kerätty edellisten esimerkkien johdokset ja muut edellä kuvatuilla menetelmillä valmistetut keksinnön johdokset.

TAULUKKO I



N:o	R ₁	R ₂	R ₃	Sp. (°C) (9)	Uudelleenkiteyttämisen liuotin
1	iC ₃ H ₇	H	H	193-194	iPrOH
2	nC ₈ H ₁₇	H	H		
3	CH ₂ CH ₂ -O- 	H	H	152-153	AcOEt/EtOH
4	tC ₄ H ₉	H	H	204-205	EtOH
5	CH ₂ CH ₂ - 	H	H	162,5-163	iPrOH
6	(CH ₂) ₄	H	H	165-166	iPrOH
7	CH-CH ₂ CH ₂ -  CH ₃	H	H	103-104	iPrOH/sykloheksaani
8	iC ₃ H ₇	H	H	294 (haj.)	MeOH (1)
9	iC ₃ H ₇	H	H	276 (haj.)	H ₂ O (2)
10	iC ₃ H ₇	H	H	266 (haj.)	H ₂ O/DMF (3)
11	iC ₃ H ₇	H	H	135 (haj.)	CH ₃ CN (4)
12	iC ₃ H ₇	H	H	115 (haj.)	EtOH/Et ₂ O (5)
13	CHCH ₂ CH ₂ -  CH ₃	H	H	128,5-129	AcOEt
14	iC ₃ H ₇	H	5(6)-CH ₃	223-225	iPrOH (6)
15	iC ₃ H ₇	H	5,6-(CH ₃) ₂	> 300	MeOH (7)
16	iC ₃ H ₇	H	5(6)-Cl	> 300	EtOH (7)
17	iC ₃ H ₇	H	4(7)-NO ₂	265 (haj.)	MeOH/EtOH (8)
18	NH-sykloC ₆ H ₁₁	H	H	220-221	EtOH
19	iC ₃ H ₇	H	5(6)-OCH ₃	165-166	asetoni
20	iC ₃ H ₇	3'-CH ₃	H	155-156	AcOEt

TAULUKKO I (jatk.)

N:o	R ₁	R ₂	R ₃	Sp. (°C) (9)	Uudelleenkiteyttämisen liuotin
21	CH ₂ CH ₂ -O-  -Cl	H	H	207-208	EtOH
22	CH ₂ CH ₂ -O-  -CH ₃	H	H	175-176	EtOH
23	(CH ₂) ₄ S- 	H	H	105-106	EtOH
24	iC ₃ H ₇	H	5(6)-NO ₂	167-168	Asetonitriili
25	iC ₃ H ₇	3'-OCH ₃	H	175-176	Asetonitriili
26	(CH ₂) ₂ NHCOiC ₃ H ₇	H	H	108-109	iPrOH/EtOH
27	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	156-157	iPrOH/EtOH
28	iC ₃ H ₇	H	5,6-Cl ₂	193-193,5	Asetonitriili
29	nC ₁₈ H ₃₇	H	H	285-286 (haj.)	EtOH (7)
30	CH-  CH ₃	H	H	283-284 (haj.)	EtOH (7)
31	(CH ₂) ₂ NHCOsykloC ₅ H ₉	H	H	184-185	EtOH
32	iC ₃ H ₇	3'-Br	H	181-182	iPrOH/AcOEt

- (1) : 2HCl.2H₂O
 (2) : H₂SO₄.H₂O
 (3) : H₃PO₄
 (4) : glukuronaatti.2H₂O
 (5) : hemiaspartaatti.H₂O
 (6) : HCl
 (7) : 2 HCl
 (8) : HCl:H₂O
 (9) : sp. (°C): sulamispiste.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset ja biokemialliset tulokset on annettu seuraavassa taulukossa II. Pystyrivissä 1 annetut taulukon numerot vastaavat taulukon I pystyrivin 1 numeroita. Tässä taulukossa annetut tulokset on tulkittava seuraavasti.

TAULUKKO II - Biologiset tulokset

N:o	LD ₅₀	Antihyperten- siivinen ak- tiivisuus	Krono- trooppi- vaikutus 10 ⁻⁶ M	β-lyyttinen vaikutus		Antispasmodinen vaikutus	
				10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	Hist.	As.Kol.
1	2300	++++(174)	0	3	2	5,18	5,21
2	>300	0				6,46	6,64
3	>3000	+++ (50)	0	2		6,52	6,43
4	1425	++++(192)	0	3	1	5,64	5,72
5	>3000	+++ (34)	0	3	2	5,80	5,69
6	>3000	0	-1	0		6,89	7,12
7	>3000	+(18)	0	0		6,25	6,23
8	>2248	+++ (66) à 10 mg	0	4		4,65	4,95
9	2620	+++ (68) à 10 mg	0	4		4,75	4,60
10	1960	+++ (61) à 10 mg	0	4		4,31	4,95
11	1494	+++ (51) à 10 mg	1	4		4,52	4,30
12	1950	++++(160)	0	4	2	4,60	4,75
13	>1000	0	0	2		6,45	6,15
14	1450	++++ (83)	1	4	2	4,85	5,10
15	1450	++++(110)	0	3	1	5,45	5,38
16	1100	++++ (90)	0	3	1	5,58	5,25
17		++++(89)	0	3	2	5,15	5,60
18		+++ (83)	0	1		5,45	5,21
19		+++ (59)	1	4	3	4,99	4,70
20		0	0	4	1		
21		0					
22		0	0	2		5,65	5,35
23		0	0	0		6,05	5,74
24			0	3	2	5,50	5,45
25			0	3	1		
26			0	4	3		
27			0	4	3		

LD₅₀ määritettiin Lichtfield'in ja Wilcoxon'in menetelmällä (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) ja ilmoitettiin mg/kg. Tuotteet annettiin hiirille oraalisesti.

Vaikutus käyttäytymiseen tutkittiin S. Irwin'ltä (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959) peräisin olevalla menetelmällä. Yhdisteet annettiin oraalisesti mahaputken avulla suspensiona 1-prosenttisessa traganttikumilimassa viiden uroshiiren muodostamille ryhmille (Charles River CD₁ kanta, paastotettu 18 tunti). Mikäli yhdistettä oli riittävästi, annokset olivat 3000, 1000 ja 300 mg/kg. Jos tämä jälkimmäinen annos oli aktiivinen, lääkkeen vaikutus tutkittiin aokksilla, 100, 30, 10 ja mahdollisesti 3 mg/kg. Käyttäytymistä seurattiin 2, 4, 6 ja 24 tuntia käsittelyn jälkeen. Tarkkailua jatkettiin, jos oireita esiintyi edelleen. Kuolleisuus laskettiin 14 päivän aikana hoidon jälkeen. Mikään testatuista tuotteista ei aiheuttanut hiirillä epänormaalia käyttäytymistä.

Antihypertensiivinen aktiivisuus testattiin antamalla aineet oraalisesti anestetisoimattomille, spontaanisti hypertensiivisille rotille, joiden systolinen valtimopaine mitattiin keski-häntävaltimon tasolla pletysmograafisella menetelmällä (J. Roba, G. Lambelin, A.F. De Schaepdryver, Arch. int. Pharmacodyn. 200, 182, 1972). Valtimopaine mitattiin joka 30. minuutti, alkaen 2 tuntia ennen testattavien tuotteiden - 60 mg/kg, tai placebon (1 % traganttikumilima) oraalista antamista ja ulottuen 3 tuntiin asti sen jälkeen. Vain rottia, joiden systolinen paine oli 180 - 220 mm Hg, käytettiin. Tuotetta kohti käytettiin kaksi rottia. Aineiden antaminen tapahtui mittausta suorittavan henkilön tietämättä.

Antihypertensiiviset vaikutukset annettiin pisteluvun avulla, jota seuraa indeksi. Pistejärjestelmä on seuraava:

- 0 : lasku < 10 mmHg
- + : lasku 10 - 20 mm Hg
- ++ : lasku 20 - 30 mm Hg
- +++ : lasku 30 - 50 mm Hg
- ++++ : lasku > 50 mm Hg.

Indeksi lasketaan kertomalla systolisen paineen ero (mmHg), mitattuna joka 30. minuutti käsittelyn jälkeen, kertoimella 1 - 6 vastaten aikoja 30 - 180 minuuttia.

Testin olosuhteissa alfa-metyylidopa sai pisteluvuksi +++(47) annoksella 100 mg/kg, reserpiini +++(53) annoksella 3 mg/kg ja guanetiidiini +++(62) annoksella 60 mg/kg.

β -lyyttinen vaikutus tutkittiin marsun eristettyjen sydänkorvakkeiden kronotrooppisena vasteena noradrenaliiniin. Korvakkeita inkuboitiin 20 minuuttia Tyrodi-liuoksessa 29°C:ssa, kun mukana oli testattavaa ainetta konsentraatiossa 10^{-6} M. Yhdisteen positiivinen (+) tai negatiivinen (-) kronotrooppinen vaikutus merkittiin ylös käyttämällä seuraavia pistelukuja:

- 0 jos taajuudenmuutos oli välillä +6 ja -6.
- + 1 jos taajuudenmuutos oli välillä + 7 ja + 20.
- + 2 jos taajuudenmuutos oli välillä + 21 ja + 40.
- + 3 jos taajuudenmuutos oli yli + 40.

Sen jälkeen otettiin ylös noradrenaliinin kumulatiivinen, kasvavien konsentraatioiden kronotrooppinen vaikutus. Laskettiin pD_2 (-log CE50) arvo. Yhdisteen β -lyyttiselle aktiivisuudelle annettiin seuraavat pisteluvut:

- 0 jos $pD_2 \geq 6,81$
- 1 jos $6,80 \geq pD_2 \geq 6,41$
- 2 jos $6,40 \geq pD_2 \geq 6,01$
- 3 jos $6,00 \geq pD_2 \geq 5,51$
- 4 jos $pD_2 \leq 5,50$

Jos pisteluku konsentraatiossa 10^{-6} M oli 3 tai 4, aineen vaikutus tutkittiin konsentraatiossa 10^{-7} M ja pisteluku arvioitiin samalla menetelmällä.

Testattujen yhdisteiden antispasmodinen aktiivisuus tutkittiin sen vaikutuksena marsun ileumin supistumia vastaan, jotka oli aiheutettu histamiinilla ja asetyylikoliinilla.

Näillä kokeilla voidaan todeta antihistamiinen, antikolinerginen tai muskulotrooppinen aktiivisuus. Vaste supistusaineelle (sub-maskimaalinen konsentraatio) otettiin joka 5. minuutti ennen injisointia ja sen jälkeen. Testattuja tuotteita injisoitiin kasvavat konsentraatiot (10^{-7} M - 10^{-4} M). Testattujen tuotteiden vaikutuksen alainen

ehkäisyprosentti laskettiin ja jokaiselle kokeelle määritettiin graafisesti teoreettinen konsentraatio, jossa ehkäisyprosentti oli 50 %. Nämä arvot on ilmoitettu $-\log CI_{50} (M)$:na.

Perifeerinen vasodilatorinen aktiivisuus mitattiin anestetisoidulla koiralla reisivaltimon verenkierron korkeudella. Tätä tarkoitusta varten reisivaltimoa, jonka sivuhaarat oli ligatoitu, perfuusioidiin vakionopeudella arotasta otetulla verellä. Reisivaltimon korkeudella mitattu perfuusiopaine vaihteli siten perfuusioidun alueen vastuksen funktiona. Testatut tuotteet ja vastaavat liuottimet injisoitiin suoraan annoksella 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Kun sydänteho pysyi vakiona, vasodilaatio voitiin siten mitata perfuusiopaineen laskun avulla. Sille annetaan pisteluvut verrattuna vertailuna käytettyyn papaveriiniin. Papaveriiniä injisoitiin kerran neljän tuotteen ryhmää kohti. Mielenkiintoiset tuotteet testattiin myös muilla annoksilla samoissa olosuhteissa.

Vasodilatorinen aktiivisuus arvioitiin seuraavasti:

- 0 : inaktiivinen, lasku < 10 mm Hg
- +
- ++
- +++
- ++++

Yhdisteet 2, 3, 6, 7 ja 23 testattiin ja niiden havaittiin olevan aktiivisia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yleensä β -lyyttinen aktiivisuus. Yhdisteet 1 ja 5 tutkittiin tässä suhteessa huolellisesti.

β_1 -sydänreseptoreihin kohdistuva vaikutus voidaan mitata marsun sydänkorvakkeiden noradrenaliiniin kohdistuvan kronotrooppisen vasteen ja marsun vasempien korvakkeiden isoproterenoliin kohdistuvan inotrooppisen vasteen inhibiitiona, kun korvakkeita ärsytetään sähköisesti. Kardioselektiivisyys arvioidaan mittaamalla antagonistinen vaikutus marsun trakean β_2 -reseptoreiden tasolla. Tätä varten trakeaaliketju supistetaan histamiinin maksimikonsentraatiolla ja mitataan isoproterenolin aiheuttaman relaksaation inhiboituminen. Kardioselektiivisyydelle saadaan arvot toisaalta kronotrooppisen vasteen

ja relaksaation (ensimmäinen pystyrivi) ja toisaalta inotrooppisen vasteen ja relaksaation (toinen pystyrivi) pA_2 -arvojen välisestä erosta pA_2 lasketaan näistä eri kokeista Van Rossum'in menetelmällä (Arch, Intern. Pharmacodyn., 143 299-330, 1963).

Tulokset on annettu taulukossa III, jossa yhdisteiden numerot vastaavat taulukon I yhdisteiden numeroita.

TAULUKKO III. β -lyyttinen aktiivisuus

Yhdiste	pA_2			Kardioselektiivisuus
	Korvakkeiden kronotoppinen vaste	Inotrooppinen vaste	Trakean relaksatio	
1	7,87	7,45	4,54	1,73
5	7,67	7,40	4,00	1,91
Propanoli	8,40	7,98	8,39	1
Metoprololi	8,09	-	6,28	1,28
Atenololi	7,35	6,89	5,64	1,30

Sydänkorvakkeilla ja trakealla havaittu pA_2 -ero on osoitus keksinnön mukaisten yhdisteiden 1 ja 5 tärkeästä kardioselektiivisyydestä. Tämän tutkimuksen perusteella näyttää yhdisteellä 1 olevan 2140 kertaa suurempi aktiivisuus β -sydänreseptoreihin kuin β_2 -trakeaali-reseptoreihin. Yhdiste 5 on yli 5600 kertaa aktiivisempi β_1 -reseptoreihin kuin β_2 -reseptoreihin. Metopropoli ja atenololi ovat vastaavasti 65 ja 50 kertaa aktiivisempia kun taas propanololilla on sitä vastoin sama aktiivisuus kummankin tyyppisiin reseptoreihin, eikä se siten ole kardioselektiivinen.

Yhdisteillä 1 ja 5 on siten aktiivinen β -lyyttinen vaikutus β -sydänreseptoreihin. Niiden kardioselektiivisyys on paljon suurempi kuin metopropolilla ja atenololilla.

Yhdisteen 1 kardioselektiivisyys osoitettiin myös in vivo anestetisoidulla koiralla. Kun sitä injisoidaan i.v. annoksella 30 μ g/kg, se salpaa sydänreseptoreiden ärsytyksen vaikuttamatta perifeeraaliin β_2 -reseptoreihin.

yhdisteen 1 β -lyyttinen aktiivisuus osoitettiin valveilla olevalla rotalla antamalla 10 mg/kg oraalisesti (isoprotenelolin aiheuttaman takykardian vastainen vaikutus, 0,1 mg/kg transkutaanisti).

Lopuksi eräät keksinnön mukaiset yhdisteet estävät verihiutaleiden agglutinoitumista veriplasmassa. Verihiutaleiden agglutinoitumista estävä vaikutus mitattiin turbidimetrisesti G.V.R. Born'in ja M.J. Cross'in menetelmällä (J. Physiol., 168, 178, 1973). Runsaasti verihiutaleita sisältävää plasmaa esi-inkuboitiin 4 minuuttia ennenkuin lisättiin indusointiainetta, Thrombofaxia. Turbiditeetin muutokset mitattiin 10 minuutin aikana "Chronolog"-agglutinaatiomit-tarilla. Agglutinoitumisen suurimman amplitudin inhibiitio mitattiin. Yhdisteet 1 ja 2 osoittautuivat tässä testissä aktiivisiksi.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden antamisessa päiväannos on 10 mg - 2 g oraalisesti ja 0,1 - 100 mg parenteraalisesti.

~~Keksinnön mukaisia tuotteita voidaan käyttää erilaisina galeenisina muotoina. Seuraavat esimerkit, jotka eivät ole rajoittavia, koskevat galeenisia formulaatioita, jotka sisältävät keksinnön mukaista aktiivista tuotetta A, joka on valittu seuraavasta ryhmästä:~~

2-/4-(3-isorpopyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyylibentsimidatsoli.

2-{4-/3-(2-fenoksietyyliamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli.

2-{4-/3-/2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamino/-2-hydroksipropoksi/-fenyyli}bentsimidatsoli.

2-/4-(3-t-butyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyyli/bentsimidatsoli.

2-/4-(3-n-oktyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyyli/bentsimidatsoli.

2-/4-(3-n-oktadekyyliamino-2-hydroksipropoksi) fenyyli/bentsimidatsoli.

2-{4-/3-(2-oktyyliamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli.

2-{4-/3-(2-fenyyliasetamidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}-bentsimidatsoli.

2-{4-/3-(2-isobutyramidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}-bentsimidatsoli.

2-{4-/3-(2-syklopentyyliamidoetyyli) amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}-bentsimidatsoli.

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-3-bromifenyyli/bentsimidatsoli.

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-3-metoksi fenyyli/bentsimidatsoli.

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-2,6-dimetvylifenyli/-bentsimidatsoli.

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-fenyyli/-5(6)nitro-bentsimidatsoli.

Tabletit

A	200 mg
Liukoinen tärkkelys	20 mg
Maissitärkkelys	125 mg
Mikrokiteinen selluloosa	45 mg
Piidioksidi	6 mg
Magnesiumstearaatti	4 mg
A	50 mg
Mannitoli	123 mg
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	7 mg
Talkki	5 mg
Mikrokiteinen selluloosa	60 mg
Hydrattu risiiniöljy	5 mg

Gelatiinikapselit

A	10 mg
Maissitärkkelys	175 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	10 mg
Magnesiumtrisilikaatti	5 mg
A	100 mg
Laktoosi	116 mg
Mikrokiteinen selluloosa	75 mg
Piidioksidi	3 mg
Magnesiumstearaatti	6 mg

Lääkepuikot

A	250 mg
Butyylihydroksianisoli	6 mg
Puolisyntheettiset glyseridit	2900 mg
A	100 mg
Askorbiinihappo	20 mg
Polyetyleeniglykoli	2080 mg

Juotavat liuokset

Yhdisteen A monohydrokloridi, vastaa 20 mg emästä

Sakkaroosi		600 mg
Nipagiini		1 mg
Aromiaine		10 mg
Makeutusaine		20 mg
Demineralisoitu vesi	ad	1 ml

Yhdisteen A monohydrokloridi, vastaa 100 mg emästä

Propyleeniglykoli		400 mg
Glyseriini		200 mg
Etyylialkoholi		50 mg
Aromiaine		15 mg
Makeutusaine		15 mg
Demineralisoitu vesi	ad	1 ml

Injektiot

Yhdisteen A monohydrokloridi, vastaa 2 mg emästä

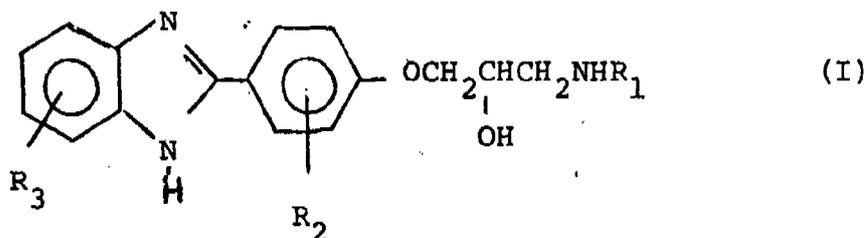
Injektiovesi	ad	1 ml
--------------	----	------

Yhdisteen A monohydrokloridi, vastaa 25 mg emästä

Etyylialkoholi		50 mg
Propyleeniglykoli		200 mg
Injektiovesi	ad	1 ml

Patenttivaatimukset

1. Bentsimidatsolijohdos, jonka yleiskaava (I) on



jossa:

R_1 on suora tai haarautunut alkyyliradikaali $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ tai C_{18} , sykloalkyyli- radikaali C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 tai C_8 , suora tai haarautunut alkyyliradikaali C_1, C_2, C_3, C_4 tai C_5 substituotuna yhdellä tai useammalla radikaalilla valittun ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tio-, fenyyli- sulfinyyli- radikaalit;
- fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tio-, fenyyli- sulfinyyli- radikaalit substituotuna yhdellä tai useammalla suoralla tai haarautuneella alkyyliradikaalilla C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yhdellä tai useammalla suoralla tai haarautuneella alkoksiradikaalilla C_1, C_2, C_3 tai C_4 , metyleeni- dioksiradikaalilla, yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla;
- suorat tai haarautuneet alkylikarboksamidoryhmät C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 tai C_6 valinnaisesti substituotuna fenyyli- tai fenoksi- radikaalilla;

- sykloalkyylikarboksamidoryhmät C_1, C_4, C_5, C_6, C_7 tai C_8 ,

R_2 on vety, yksi tai useampi suora tai haarautunut alkyyliradikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi suora tai haarautunut alkoksi- radikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi

R_3 on vety, yksi tai useampi suora tai haarautunut alkyyliradikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi suora tai haarautunut alkoksi- radikaali C_1, C_2, C_3 tai C_4 , yksi tai useampi halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi, yksi tai useampi nitroryhmä,

sekä näiden johdosten esterit ja suolat toksittomien ja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I):

R_1 on suora tai haarautunut alkyyliradikaali C_3-C_{12} , sykloalkyyli C_5-C_6 radikaali, suora tai haarautunut alkyyli C_2-C_5 radikaali substituotuna yhdellä tai useammalla radikaalilla valittuna ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyllisulfinyyli-radikaalit;
- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyllisulfinyyli-radikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyliiradikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiradikaalilla, metyleenidioksiradikaalilla, yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla, kuten fluorilla ja kloorilla,
- suorat tai haarautuneet alkyylisamido C_1-C_4 ryhmät valinnaisesti substituotuna fenyyli- tai fenoksiyryhmällä,
- sykloalkyyliisamido C_5-C_6 ryhmät.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_1 on suora tai haarautunut alkyyli C_3-C_8 radikaali, suora tai haarautunut alkyyli C_2-C_4 radikaali, substituotuna radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyllisulfinyyli-radikaalit, fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-, fenyyllisulfinyyli-radikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyliiradikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiradikaalilla, metyleenidioksiradikaalilla, yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla, kuten fluorilla ja kloorilla.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_1 on suora tai haarautunut alkyyli C_6-C_{10} radikaali.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_1 on suora tai haarautunut C_3 tai C_4 radikaali.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_1 on suora tai haarautunut alkyyliradikaali substituotuna radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat:

- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-radikaalit,
- fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio-radikaalit substituotuna yhdellä tai kahdella metyyliiradikaalilla, yhdellä tai kahdella metoksiradikaalilla, metyleenidioksiradikaalilla.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_1 on isopropyyli-, t-butyyl-, 2-fenoksietyyli-, (1-metyyli-3-fenyyl)propyyli-, (1-metyyli-4-fenyyl)butyyli-, 4-fenyyl-butyyl- tai 2-(3,4-dimetoksifenyyl)etyyliradikaali.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_2 on yksi tai kaksi metyyli-radikaalia tai yksi tai kaksi metoksiradikaalia.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_3 on yksi tai kaksi metyyli-radikaalia tai yksi tai kaksi metoksiradikaalia.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen johdos, t u n n e t t u siitä, että kaavassa (I) R_2 ja R_3 tarkoittavat molemmat samanaikaisesti vetyatomia.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdos, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat seuraavat yhdisteet:

2-/4-(3-isopropyylamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli,

2-/4-(3-t-butyylamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli,

2-/4-(3-n-oktyylamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli,

2-{4-/3-/2-(3,4-dimetoksifenyyl)etyyli}amino-/2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-{4-/3-(2-fenoksietyylamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-/4-(3-n-oktadekyylamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli/bentsimidatsoli,

2-{4-/3-(2-oktyylamino)-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-{4-/3-(2-fenyylasetamidoetyyli)amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-{4-/3-(2-isobutyramidoetyyli)amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-{4-/3-(2-syklopentyylamidoetyyli)amino-2-hydroksipropoksi/fenyyli}bentsimidatsoli,

2-/4-(3-isopropyylamino-2-hydroksipropoksi)-3-bromifenyyli/bentsimidatsoli,

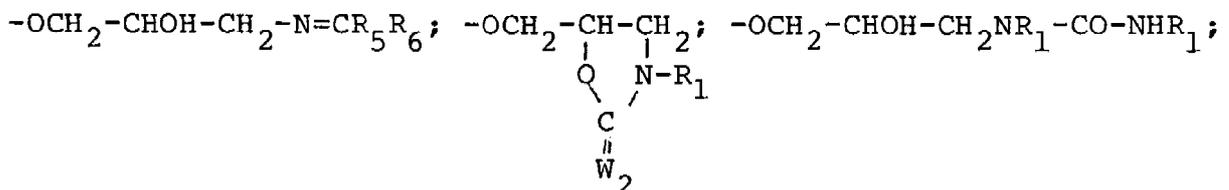
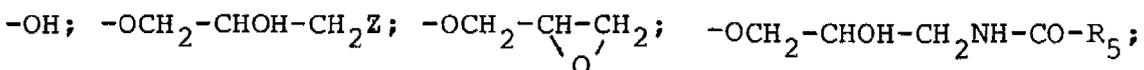
2-/4-(3-isopropyylamino-2-hydroksipropoksi)-3-metoksifenyyli/bentsimidatsoli,

2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-2,6-dimetyylifenyyli/-
bentsimidatsoli,
2-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-fenyyli-5(6)nitrobents-
imidatsoli.

12. Menetelmä valmistaa kaavan (I) mukaisia bentsimidatsolijohdoksia ja näiden johdosten estereitä ja suoloja, t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan kaavan (II) mukainen yhdiste



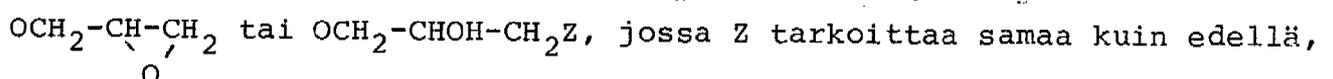
jossa B on bentsimidatsoliydin valinnaisesti substituotuna kaavan (I) mukaisten johdosten radikaalilla R_2 , tai välituote, josta bentsimidatsoli-ydin muodostetaan, ja Q on jokin seuraavista ryhmistä:



$-\text{OCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, jos B on mainittu välituote, Q voi olla ryhmä $\text{OCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NHR}_1$; näissä ryhmissä R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, Z on halogeeniatomi, kuten kloori, bromi tai jodi, NH_2 , OSO_2R_9 , jolloin R_9 on alkyyli C_1-C_4 radikaali tai aromaattinen ydin, kuten fenyyli tai tosyyli tai ryhmä, jossa voidaan helposti suorittaa substituutioreaktio amiinin kanssa, kuten esimerkiksi tosyyli- tai mesyyli-ryhmä, R_5 on sellainen ryhmä, että R_5CH_2 merkitsee edellä määritettyä radikaalia R_1 , R_6 on sellainen alkyyliradikaali, että radikaali $\text{CH}-\text{R}_6$ sopii yhteen ryhmän R_1 merkitysten kanssa, $\text{C}=\text{W}_2$

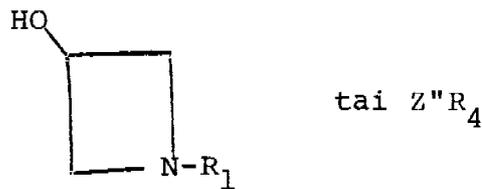
on karbonyyli- tai metyleeniryhmä.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä Q on ryhmä



ja että tämä yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan R_1Z' mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja ryhmällä Z' on jokin ryhmän Z merkityksistä, jolloin on kuitenkin huolehdittava, että tässä reaktiossa Z tai Z' on NH_2 radikaali.

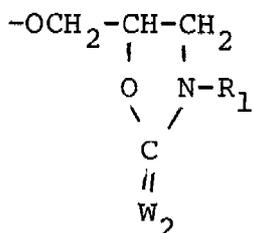
14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä Q on hydroksiradikaali, ja että tämä yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa Z' on halogeeniatomi, kuten kloori, bromi, jodi tai ryhmä, jossa voidaan helposti suorittaa substituutioreaktio amiinin kanssa, kuten esimerkiksi tosyyli- tai mesyyli-ryhmä, ja R_4 on ryhmä $-CH_2-CHOH-CH_2-NHR_1$, jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä.

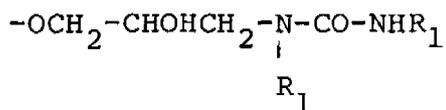
15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä Q on toinen ryhmistä $-OCH_2-CHOH-CH_2-NH-CO-R_5$ tai $OCH_2-CHOH-CH_2-N=CR_5R_6$, joissa R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja että tämä yhdiste pelkistetään.

16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä Q on ryhmä



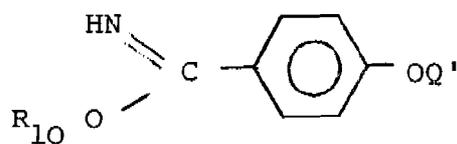
jossa R_1 ja $C=W_2$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja että tämä yhdiste hydrolysoidaan.

17. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä Q on ryhmä

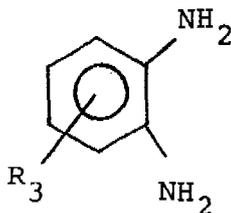


jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, että tämä yhdiste termolysoi-
daan.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 12 - 17 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan (XIX) mukainen yhdiste

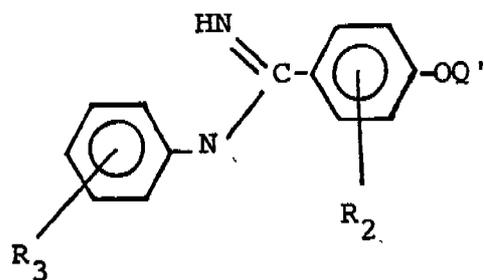


syklisoidaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

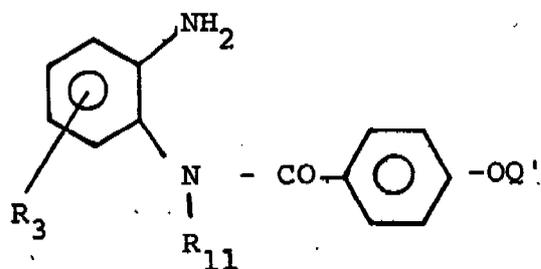


jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q on kaavan (I) mukainen
propanoliamiiniketju, välituoteketju, joka muunnetaan täksi propano-
liamiiniketjuksi, vety tai fenolifunktion suojaryhmä, kuten bentsyy-
liryhmä, tetrahydropyranyyliryhmä, tetrahydrofuranyyliryhmä, alkyli-
tiometyyliryhmä, alkoximetyyliryhmä, asyyliiryhmä, bentsooyliryhmä,
suora tai haarautunut alkyli- tai alkenyyli C_1-C_4 ryhmä, trialkyyli-
silyyliryhmä ja R_{10} on alkyli C_1-C_4 radikaali.

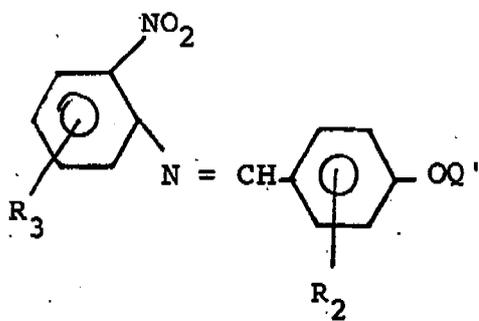
19. Jonkin patenttivaatimuksen 12 - 17 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että syklisoidaan molekyylinsisäisesti jokin
seuraavien kaavojen mukaisista yhdisteistä:



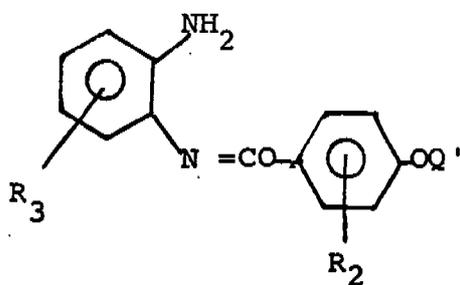
XXI



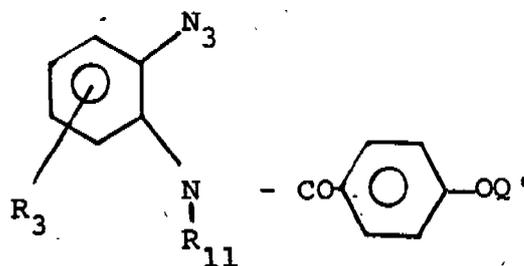
XXV

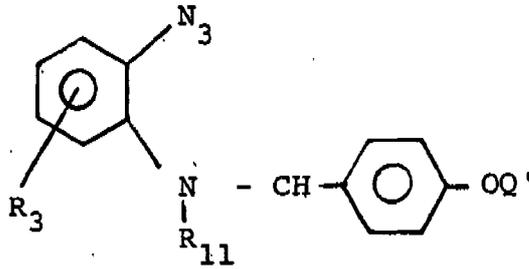


XXVI



XXVIII





joissa:

R₂, R₃ ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₁₁ on vety tai amiinifunktion suojaryhmä, kuten bentsyyliiryhmä, ja että valinnaisesti pelkistetään.

20. Farmaseuttinen seos, joka sisältää vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa yhdessä yhden tai useamman sopivan farmaseuttisen apuaineen tai valinnaisesti muiden terapeuttisten aineiden kanssa.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen seos, tunnettu siitä, että se on sokeripäällystetty pilleri, rae, tabletti, kapseli, liuos, siirappi, emulsio tai suspensio, joka sisältää galeenisessa farmasiassa tavanomaisia lisäaineita tai apuaineita.

22. Patenttivaatimuksen 20 mukainen seos, tunnettu siitä, että se sisältää vähintään yhtä kaavan (I) mukaista johdosta liuoksessa, erityisesti steriilissä vedessä tai öljyssä, kuten maapähkinäöljyssä tai etyylioleaatissa.

23. Kaavan (I) mukaisten johdosten käyttö, tunnettu siitä, että johdoksia annetaan päiväannoksina 10 mg - 2 g oraalisesti ja 0,1 mg - 100 mg intravenöösisti.

24. Kaavan (I) mukaisten johdosten käyttö hoidettaessa hypertensiota ja kardiovaskulaarisia tauteja, kuten ateroskleroosia, angina pectorista, myokardiuminfarktia, sydämen rytmihäiriöitä.

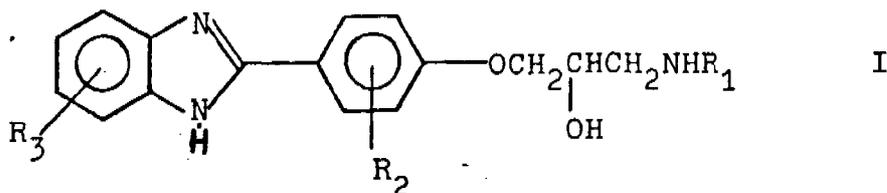
25. Kaavan (I) mukaiset bentsimidatsolijohdokset, kuten edellä on kuvattu, erityisesti esimerkeissä.

26. Bentsimidatsolijohdosten synteesimenetelmä, kuten edellä on kuvattu, erityisesti esimerkeissä.

27. Farmaseuttiset seokset, kuten edellä on kuvattu.

Patentkrav

1. Derivat av bersimidazol, k ä n n e t e c k n a t av den generella formeln I



där:

R_1 är en linjär eller förgrenad alkylnradikal $C_1 - C_{18}$, en cykloalkylnradikal $C_3 - C_8$, en linjär eller förgrenad alkylnradikal $C_1 - C_5$, substituerad med en eller flera radikaler, som valts från gruppen omfattande:

- fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler,
- fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler, substituerade med en eller flera linjära eller förgrenade alkylnradikaler $C_1 - C_4$, med en eller flera linjära eller förgrenade alkoxiradikaler $C_1 - C_4$, med en metylendioxyradikal, med en eller flera halogenatomer, såsom fluor, klor eller brom,
- linjära eller förgrenade alkylnkarboxamidogrupper $C_1 - C_6$, eventuellt substituerade med en fenyl- eller fenoxiradikal,
- cykloalkylnkarboxamido-grupper $C_1 - C_8$,

R_2 är väte, en eller flera linjära eller förgrenade alkylnradikaler $C_1 - C_4$, en eller flera linjära eller förgrenade alkoxiradikaler $C_1 - C_4$, en eller flera halogenatomer, såsom fluor, klor eller brom,

R_3 är väte, en eller flera linjära eller förgrenade alkylnradikaler $C_1 - C_4$, en eller flera linjära eller förgrenade alkoxiradikaler $C_1 - C_4$, en eller flera halogenatomer, såsom fluor, klor och brom, en eller flera nitrogrupper, liksom estrar och salt av sådana derivat med icke-toxiska och farmaceutiskt godtagbara syror.

2. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I:

R_1 är en linjär eller förgrenad alkylnradikal $C_3 - C_{12}$,

en cykloalkylradikal $C_5 - C_6$, en linjär eller förgrenad alkylradikal $C_2 - C_5$, substituerad med en eller flera radikaler, som valts från grupperna omfattande:

- fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler,
- fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler, substituerade med en eller två metylradikaler, med en eller två metoxiradikaler, med en metylendioxiradikal, med en eller två halogenatomer, såsom fluor och klor,

- linjära eller förgrenade alkylkarboxamidogrupper $C_1 - C_4$, eventuellt substituerade med en fenyl- eller fenoxigrupp,

- cykloalkylkarboxamidogrupper $C_5 - C_6$.

3. Derivat enligt krav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_1 en linjär eller förgrenad alkylradikal $C_3 - C_8$, en linjär eller förgrenad alkylradikal $C_2 - C_4$, substituerad med en radikal vald från gruppen omfattande fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler, fenyl-, fenoxi-, fenyltio-, fenylsulfinylradikaler, substituerade med en eller två metylradikaler, med en eller två metoxiradikaler, med en metylendioxiradikal, med en eller två halogenatomer, såsom fluor och klor.

4. Derivat enligt något av krav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_1 en linjär eller förgrenad alkylradikal $C_6 - C_{10}$.

5. Derivat enligt något av krav 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_1 en linjär eller förgrenad C_3 - eller C_4 -radikal.

6. Derivat enligt något av krav 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_1 en linjär eller förgrenad alkylradikal, substituerad med en radikal vald från grupperna bestående av:

- fenyl-, fenoxi-, fenyltioradikaler,
- fenyl-, fenoxi-, fenyltioradikaler, substituerade med en eller två metylradikaler, med en eller två metoxiradikaler, eller med en metylendioxiradikal.

7. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_1 en isopropyl-, t-butyl-, 2-fenoxietyl-, (1-metyl-3-fenyl)propyl-, (1-metyl-4-fenyl)butyl-, 4-fenyl-butyl- eller 2-(3,4-dimetoxifenyl)etylradikal.

8. Derivat enligt något av krav 1 - 7, k ä n n e -

t e c k n a t av att i formeln I är R_2 en eller två metylradikaler eller en eller två metoxiradikaler.

9. Derivat enligt något av krav 1 - 8, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är R_3 en eller två metylradikaler eller en eller två metoxiradikaler.

10. Derivat enligt något av krav 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t av att i formeln I är både R_2 och R_3 samtidigt en väteatom.

11. Derivat enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att det är valt från gruppen, som omfattar följande föreningar:

2-4-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl7bensimidazol

2-4-(3-t-butylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl7bensimidazol

2-4-(3-noktylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl7bensimidazol

2-(4-3/2-(3,4-dimetoxifenyletyl)amino7-2-hydroxipropoxi7-fenyl)bensimidazol.

2-(4-3-(2-fenoxietylamino)-2-hydroxipropoxi7fenyl)bensimidazol

2-4-(3-n-oktadecylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl7bensimidazol

2-(4-3-(2-oktylamino)-2-hydroxipropoxi7fenyl)bensimidazol

2-(4-3-(2-fenylacetamidoetyl)amino-2-hydroxipropoxi7fenyl)-bensimidazol

2-(4-3-(2-isobutyramidoetyl)amino-2-hydroxipropoxi7fenyl)-bensimidazol

2-(4-3-(2-cyklopentylamidoetyl)amino-2-hydroxipropoxi7fenyl) bensimidazol

2-4-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)-3-bromofenyl7bensimidazol

2-4-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)-3-metoxifenyl7-bensimidazol

2-4-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)-2,6-dimetylfenyl7-bensimidazol

2-4-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)-fenyl7-5(6)nitrobensimidazol.

12. Process för framställning av bensimidazolderivat enligt formeln I och estrar och salt av dessa derivat, k ä n n e t e c k n a d av omsättning av en förening med formeln II



i vilken B representerar bensimidazolkärnan, eventuellt substituerad genom radikalen R_2 av derivaten enligt formeln I eller en övergångssubstituent från vilken bensimidazolkärnan framställes, och Q representerar en av följande grupper:

$-\text{OH}$; $-\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{Z}$; $-\text{OCH}_2\text{-CH-CH}_2$; $-\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{NH-CO-R}_5$;

O

$-\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-N=CR}_5\text{R}_6$; $-\text{OCH}_2\text{-CH-CH}_2$; $-\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{NR}_1\text{-CO-NHR}_1$;

O N-R

C

"

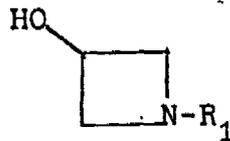
W₂

$-\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{NH}_2$, om B är nämnda övergångskedja kan Q vara gruppen $\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{NHR}_1$, varvid i nämnda grupper R_1 har någon av ovan angivna betydelser, Z motsvarar en halogenatom, såsom klor, brom eller jod, NH_2 , OSO_2R_9 , varvid R_9 är en $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -alkylradikal eller en aromatkärna, såsom fenyl eller tosyl, eller en grupp som lätt kan ge upphov till en substitutionsreaktion med en amin, exempelvis tosyl- eller mesylgrupper, där R_5 är sådan att $R_5\text{CH}_2$ motsvarar ovan definierade radikal R_1 , där R_6 är en alkylradikal, så att radikalen CH-R_6 överensstämmer med betydelserna för R_1 , och där C=W_2 är en karbonyl- eller metylengrupp.

13. Process enligt krav 12, k ä n n e t e c k n a d av att när i en förening med formeln II Q representerar gruppen $\text{OCH}_2\text{-CH-CH}_2$ eller $\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{Z}$, i vilken Z har någon av

ovan angivna betydelser, denna förening omsättes med en förening med formeln $R_1\text{Z}'$, i vilken R_1 har någon av ovan angivna betydelser och Z' har någon av de ovan för Z angivna betydelserna, varvid emellertid i denna reaktion Z eller Z' skall vara en NH_2 -radikal.

14. Process enligt krav 12, k ä n n e t e c k n a d av att när i föreningen med formeln II Q representerar en hydroxiradikal, denna förening omsättes med en förening med formeln

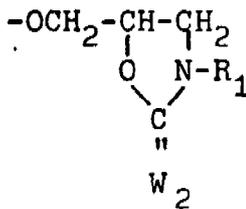


eller Z''R₄

i vilken Z'' representerar en halogenatom, såsom klor, brom, jod, eller en grupp, som lätt ger upphov till en substitutionsreaktion med en amin, exempelvis tosyl- eller mesylgrupper, och R₄ representerar gruppen -CH₂-CHOH-CH₂-NHR₁, varvid R₁ har någon av ovan angivna betydelser.

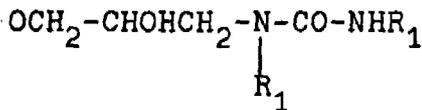
15. Process enligt krav 12, k ä n n e t e c k n a d av att när i föreningen med formeln II Q representerar en av grupperna OCH₂-CHOH-CH₂-NH-CO-R₅ eller OCH₂-CHOH-CH₂-N=CR₅R₆, i vilka R₅ och R₆ har de ovan angivna betydelserna, denna förening underkastas en reduktion.

16. Process enligt krav 12, k ä n n e t e c k n a d av att när i föreningen med formeln II Q representerar gruppen



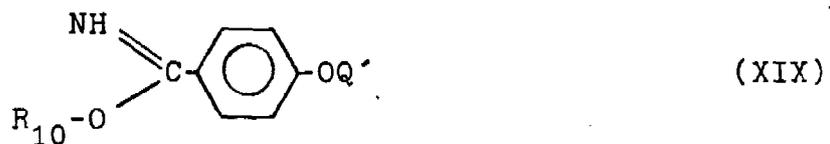
i vilken R₁ och C=W₂ har ovan angivna betydelser, denna förening underkastas en hydrolys.

17. Process enligt krav 12, k ä n n e t e c k n a d av att när i föreningen med formeln II Q representerar gruppen



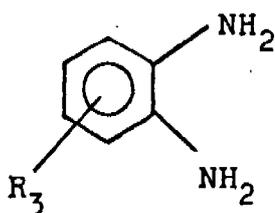
i vilken R₁ har någon av ovan angivna betydelser, denna förening underkastas en termolys.

18. Process enligt något av krav 12 - 17, k ä n n e t e c k n a d av att en förening med formeln XIX:



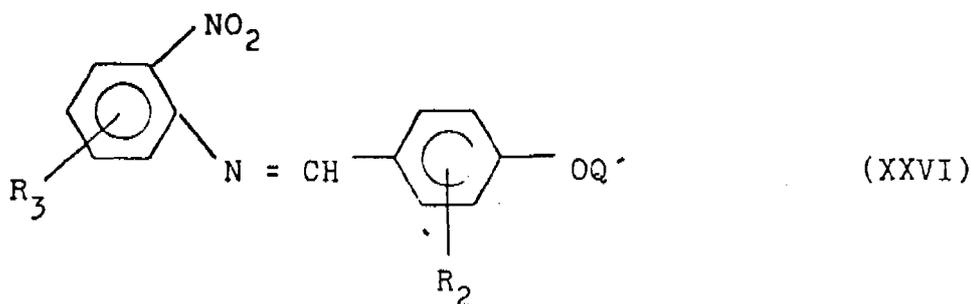
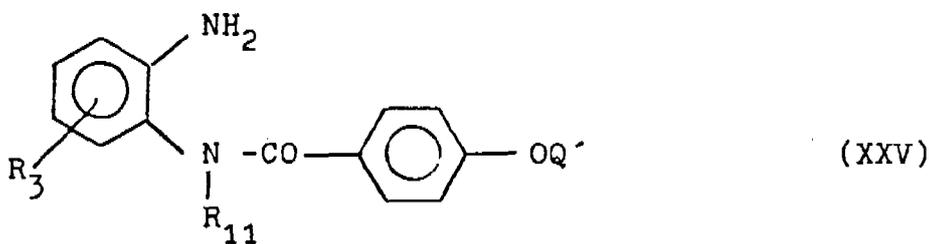
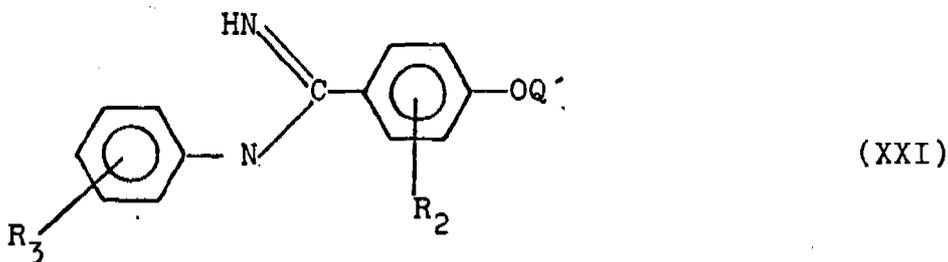
(XIX)

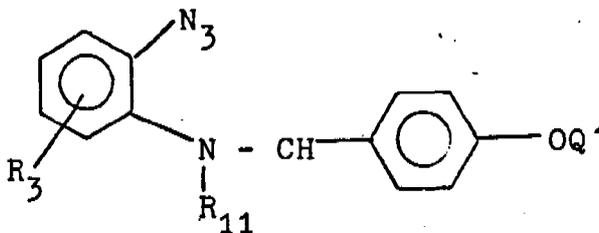
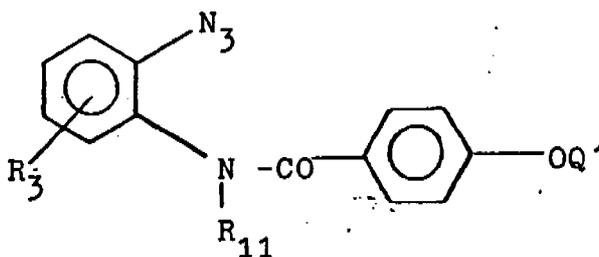
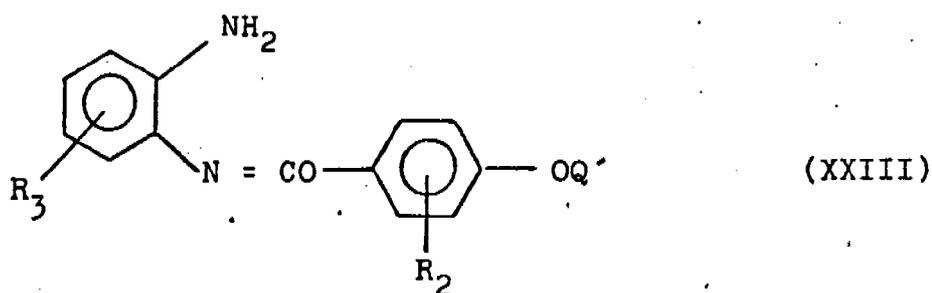
cykliseras med en förening med formeln:



i vilken R_3 har någon av ovan angivna betydelser och där Q representerar propanolaminkedjan enligt formeln I, en övergångskedja, som transformeras till nämnda propanolaminkedja, väte eller en skyddsgrupp med fenolfunktion, såsom en bensylgrupp, en tetrahydropyranylgrupp, en tetrahydrofuranylgrupp, en alkyltiometylgrupp, en alkoximetylgrupp, en acylgrupp, en bensoylgrupp, en linjär eller förgrenad $C_1 - C_4$ alkyl- eller alkenylgrupp, en trialkylsilylgrupp, och där R_{10} representerar en $C_1 - C_4$ alkylradikal.

19. Process enligt något av krav 12 - 17, k ä n n e t e c k n a d av intermolekylär cyklisering av en förening med någon av nedanstående formler:





i vilka:

R_2 , R_3 och Q' har någon av ovan angivna betydelser och R_{11} representerar väte eller en skyddande grupp med aminfunktion, såsom en bensylgrupp, med eventuell reduktion.

20. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k - n a d av att den innefattar åtminstone en av föreningarna med formeln I eller något av dess salter, tillsammans med en eller flera lämpliga farmaceutiska excipienter eller eventuellt med andra terapeutiska medel.

21. Komposition enligt krav 20, k ä n n e t e c k - n a d av att den föreligger i form av sockerbelagda piller, granuler, tabletter, kapslar, lösningar, sirap, emulsioner eller suspensioner innehållande ytterligare tillsatser eller excipienter, som användes inom läkemedelsfarmakologin.

22. Komposition enligt krav 20, k ä n n e t e c k - n a d av att den omfattar åtminstone en av derivaten enligt formeln I i lösning, företrädesvis i sterilt vatten eller i en olja, såsom jordnötsolja eller etyloljeat.

23. Användning av derivat med formeln I, k ä n n e t e c k n a t av att nämnda derivat administreras i dagliga

doser på 10 mg - 2 g oralt och 0,1 mg - 100 mg intravenöst.

24. Användning av derivat med formeln I vid behandling av hypertension och kardiovaskulära tillstånd, såsom arterioskleros, angina pectoris, myokardinfarkt, störningar i hjärt-rytmen.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggings- och patentskrifter:

FI P 62 077 (CO7 D 401/12)

CH _____

DE H 2 700 193 (S.1, 16-19; CO7 D 235/26)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkintä hakemusjulkaisun (osittain), kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P. ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP _____

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of Medicinal Chemistry, vol. 15, maaliskuu 1972,
Crowther et al., s. 260-266*

8.8. 1985

TUK

Allekirjoitus