



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.08.77 (P. 213907)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07D 235/24

CZYTELNIA

Opis Patentowego

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylo- -benzimidazolilu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylo-benzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zesteryfikowaną lub kwasem karboksylowym zesteryfikowaną grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aralifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny, a Ph oznacza grupę 1,2-fenyleneową zawierającą rodnik R₁-C(=O)-, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony, R₂ oznacza rodnik etylowy, a R stanowi grupę acetoksymetylową.

W dalszej części opisu organiczne rodniki i związki, określone przymiotnikami niższe, zawierają zwłaszcza co najwyżej 7, korzystnie co najwyżej 4 atomy węgla.

W zesteryfikowanej hydroksymetylowej grupie R zesteryfikowana grupa hydroksylowa oznacza przykładowo grupę hydroksylową zesteryfikowaną rodnikiem alifatycznym lub aralifatycznym, takim jak ewentualnie podstawiony alifatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy, np. niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę fenyloalkoksylową. Podstawnikami niższej grupy alkoksylowej są m. in. grupa hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa i/lub niższa grupa dwualkiloaminowa, a podstawnikami niższej grupy fenylo-

2

alkoksylowej są np. niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub atom chlorowca, przy czym może występować jeden lub kilka podstawników.

W zesteryfikowanej kwasem karboksylowym hydroksymetylowej grupie R zesteryfikowana grupa hydroksylowa oznacza grupę hydroksylową zesteryfikowaną alifatycznym lub aromatycznym kwasem karboksylowym, a zatem oznacza np. odpowiednią niższą grupę alkanoiloksylową lub ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową i/lub atomem chlorowca grupę benzoiloksylową. Niższą grupą alkanoiloksylową jest np. grupa acetoksylowa, propionyloksylowa, butyryloksylowa, izobutyryloksylowa, waleryloksylowa, kaproiloksylowa lub pivaloiloksylowa.

Alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi i aralifatycznymi rodnikami R₁ lub R₂ przede wszystkim są ewentualnie podstawione alifatyczne, cykloalifatyczne, aromatyczne lub aralifatyczne rodniki węglowodorowe, takie jak odpowiedni niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, rodnik cykloalkilowy, fenyłowy, nafityłowy lub niższy rodnik fenyloalkilowy. Podstawnikami zwłaszcza niższego alkilowego rodnika R₁ oraz niższego alkilowego rodnika R₂ są np. grupa hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkitio, grupa fenylio, niższa grupa

alkilosulfinyłowa, grupa fenylosulfinyłowa, niższa grupa alkilosulfonyłowa lub grupa fenylosulfonyłowa, a nadto podstawnikami zwłaszcza fenyłowego i niższego fenyloalkilowego rodnika R_1 są np. niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub atom chlorowca.

Grupą heterocykliczną w heterocyklicznym lub w heterocyklicznoalifatycznym rodniku R_1 przede wszystkim jest jednopierscieniowa grupa heterocykliczna o aromatycznym charakterze, zawierająca jako człon pierścienia heteroatom, taki jak atom tlenu, siarki, azotu, a zatem jest to np. grupa furyłowa, tienyłowa, lub pirydylowa. W heterocykliczno-alifatycznym rodniku R_1 część alifatyczna jest np. odpowiednim alifatycznym rodnikiem węglowodorowym, zwłaszcza niższym rodnikiem alkilowym.

Rodnik 1,2-fenylenowy oprócz grupy o wzorze $R_1-C(=O)-$ może być dodatkowo jednokrotnie lub dwukrotnie podstawiony np. niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub atomem chlorowca.

Niższa grupa alkoksylowa oznacza np. grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową, izobutoksylową, III-rz.-butoksylową, n-pentoksylową lub n-heksyloksylową.

Niższą grupą fenyloalkilową jest np. grupa benzylowa albo 1- lub 2-fenyloetylowa.

Niższą grupą hydroksy- lub alkoksyalikilową jest zwłaszcza niższa grupa 2- i/lub 3-hydroksyalikilowa, np. grupa 2-hydroksyetylowa, 3-hydroksypropylowa lub 2,3-dwuhydroksypropylowa, oraz niższa grupa 2- lub 3-alkoksyalikilowa, np. grupa 2-metoksyetylowa, 2-etoksyetylowa lub 3-metoksypropylowa.

Niższym rodnikiem alkilowym jest np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, III-rzęd.-butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy lub n-heptylowy.

Atomem chlorowca jest zwłaszcza atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, to znaczy atom fluoru, chloru i bromu.

Niższym rodnikiem alkilenowym jest np. rodnik 1,4-butylenowy, 1,5-pentylenowy lub 1,6-heksylenowy.

Niższym rodnikiem alkenylowym jest np. rodnik winylowy, 1-metylowinylowy, 1-etylowinylowy, alilowy, 2- lub 3-metyloalilowy lub 3,3-dwumetyloalilowy.

Rodnik cykloalkilowy zawiera korzystnie 3—8 atomów węgla w pierścieniu i jest nim np. rodnik cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy lub cykloodstylowy.

Niższą grupą alkilotio jest np. grupa metylo- tio lub etylo- tio, natomiast niższą grupą alkilosulfinyłową lub niższą grupą alkilosulfonyłową jest np. grupa metylosulfinyłowa, etylosulfinyłowa, metylosulfonyłowa lub etylosulfonyłowa.

Niższym rodnikiem alkilowym, podstawionym niższą grupą alkilotio, niższą grupą alkilosulfinyłową lub niższą grupą alkilosulfonyłową jest np. grupa metylo- tiometyłowa, etylo- tiometyłowa, 1- lub 2-metylo- tiometyłowa, 1- lub 2-etylo- tiometyłowa,

2- lub 3-metylo- tiopropylowa, 2- lub 3-etylo- tiopropylowa, metylosulfinyłometyłowa, etylosulfinyłometyłowa, 1- lub 2-metylosulfinyloetylowa, 1- lub 2-etylosulfinyloetylowa, 2- lub 3-metylosulfinylopropylowa, 2- lub 3-metylosulfinylopropylowa, 2- lub 3-etylosulfinylopropylowa, metylosulfonylometyłowa, etylosulfonylometyłowa, 1- lub 2-metylosulfonyloetylowa, 1- lub 2-etylosulfonyloetylowa, 2- lub 3-metylosulfonylopropylowa albo 2- lub 3-etylosulfonylopropylowa. Niższym rodnikiem alkilowym, podstawionym grupą fenylo- tiometyłową lub fenylosulfonyłową jest np. grupa fenylo- tiometyłowa, fenylosulfinyłometyłowa, fenylosulfonylometyłowa, 1- lub 2-fenylo- tiometyłowa, 1- lub 2-fenylosulfinyloetylowa albo 1- lub 2-fenylosulfonyloetylowa.

Niższym rodnikiem fenyloalkilowym jest np. rodnik benzylowy, 1- lub 2-fenyloetylowy, albo 1-, 2- lub 3-fenylopropylowy.

Grupą furyłową jest np. grupa 2-furyłowa, a grupą tienyłową jest np. grupa 2-tienyłowa, natomiast grupą pirydylową może być grupa 2-, 3- lub 4-pirydyłowa.

Niższymi grupami furyloalkilowymi, tienyloalkilowymi i pirydylalkilowymi są zwłaszcza metylo- rodniki odpowiednio podstawione, takie jak grupa furfuryłowa, 2-tienyłowa lub pikolidowa, np. grupa 2- lub 4-pirydylo- metyłowa. Te nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują one zwłaszcza działania przeciwalergiczne, które mogły zostać stwierdzone, np. na szczurach w dawkach około 0,03—10 mg/kg po podaniu dożylnym i w dawkach około 1—100 mg/kg po podaniu doustnym w próbie biernej anafilaksji na skórze (odczyn PCA), którą przeprowadza się analogicznie do metody opisanej przez Goose i Bleir'a w Immunology, tom 16, strona 749 (1969), przy czym bierną anafilaksję na skórze wywołuje się sposobem, opisanym przez Cvary'ego w Progr. Allergy, tom 5, strona 459 (1958).

Działanie przeciwalergiczne, zwłaszcza działanie powstrzymujące degranulację, można w badaniu in vitro stwierdzić za pomocą uwalniania histaminy z komórek otrzewnej szczurów w zakresie dawkowania około 0,1—100 $\mu\text{g/ml}$ w przypadku immunologicznie indukowanego uwalniania (przy czym np. są stosowane szczury zarażone Nippostrongylus brasiliensis) i około 1,0—100 $\mu\text{g/ml}$ w przypadku chemicznie indukowanego uwalniania (przy czym wywołuje się to np. za pomocą polimeru N-4-metoksylfenyloetyl-N-metyloaminy).

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku nadają się zatem do stosowania jako środki hamujące reakcje alergiczne, np. do zapobiegania i leczenia schorzeń alergicznych, takich jak astma, zarówno nabyta jak i wrodzona, lub innych schorzeń alergicznych, takich jak alergiczne Rhinitis, np. gorączka sienna, Konjunktivis, lub alergiczne Dermatitis, np. Urticaria lub egzemy.

Sposobem według wynalazku wytwarza się zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetyłową albo oznacza zetyryfi-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

30

د

2

ksymetylową grupę wykazującą pod postacią zeteryfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkanooalkilową o co najwyżej 7 atomach węgla, np. acetoksyłową, R'_1 oznacza zwłaszcza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butylowy, III-rz.-butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy lub n-heptylowy, nadto niższą grupę alkoalkilową, alkilooalkilową, alkilosulfinyloalkilową, fenylotioalkilową lub fenilosulfinyloalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla w każdym niższym łańcuchu alkilowym, np. grupę metoksymetylową, metylotiometylową, metylosulfinyloalkilową, fenylotiometylową, fenilosulfinyloalkilową, 2-metoksyetylową, 2-metylotioetylową, 2-metylosulfinyloetylową, 2-fenylotioetylową, 2-fenilosulfinyloetylową, 3-metoksypropylową, 3-metylotiopropylową, 3-metylosulfinylopropylową, 3-fenylotiopropylową lub 3-fenilosulfinylopropylową, albo oznacza rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, rodnik fenylowy, grupę furylową lub pirydylową, np. grupę 3-lub 4-pirydylową, R'_2 oznacza zwłaszcza atom wodoru, nadto niższy rodnik alkilowy, o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksyłową, grupę hydroksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze $R'_1-C(=O)-$ i grupa R_3 , o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, mogą zajmować dowolne z odpowiednich do podstawienia połączeń, korzystnie połączenia-5 i -6 pierścienia benzimidazolowego, pod warunkiem, iż R'_1 zawiera co najmniej dwa atomy węgla, gdy R_3 oznacza atom wodoru R'_2 oznacza rodnik etylowy, a R' oznacza grupę acetoksymetylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się korzystnie związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę hydroksymetylową, R'_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, korzystnie o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, lub III-rz.-butylowy, rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, lub rodnik fenylowy, R'_2 oznacza zwłaszcza atom wodoru a nadto niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksyłową, lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze $R'_1-C(=O)-$ i grupa R_3 , o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, zajmują korzystnie połączenia-5 lub -6 pierścienia benzimidazolowego.

Sposobem według wynalazku wytwarza się

szczególnie korzystnie związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę hydroksymetylową, R'_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, np. o 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, lub n-butylowy, R'_2 oznacza atom wodoru, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, przy czym rodnik $R'_1-C(=O)-$ zajmuje położenie-5 a niższy rodnik alkilowy R_3 zajmuje położenie-6 pierścienia benzimidazolowego.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem, polegającym według wynalazku na tym, że w nowym związku o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową albo występującą w postaci soli lub halogenku grupę karboksylową, redukuje się tę grupę X do grupy hydroksymetylowej, i tak otrzymany związek hydroksymetylowy o wzorze 1 przy grupie hydroksymetylowej ewentualnie eteryfikuje się lub kwasem karboksylowym estryfikuje się. Grupa X jest przede wszystkim grupą formylową, przy czym grupę tę można podczas reakcji uwalniać in situ z jej pochodnej, takiej jak niższy acetal alkilowy lub niższy acetal dwualkilowy lub imina, np. benzyloimina.

Redukcję grupy formylowej można prowadzić np. na drodze reakcji za pomocą środka redukcyjnego, powodującego jej selektywną redukcję, takiego jak odpowiedni borowodor lub borowodorek sodowy, np. za pomocą borowodoru sodowego lub cyjanoborowodoru sodowego, korzystnie w środowisku niższego alkanolu lub sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, lub za pomocą dwuizomylborowodoru w czterowodorofuranie, ewentualnie chłodząc lub łagodnie ogrzewając, np. w temperaturze około 0–180°C, i/lub w atmosferze gazu obojętnego, takiego jak azot.

Ewentualnie występującą w postaci halogenku lub soli grupę karboksylową X można redukować do grupy hydroksymetylowej na drodze reakcji z borowodorkiem lub z wodorem w obecności katalizatora uwodornienia. W celu redukcji grupy karboksylowej, ewentualnie występującej w postaci soli, np. w postaci soli metalu alkalicznego, takiej jak sól sodowa, stosuje się korzystnie borowodor, np. boroetan lub kompleks borowodoru z czterowodorofuranem, grupy chloroalkarbonylowe, takie jak grupa chloroalkarbonylowa, redukuje się korzystnie wodorem w obecności palladu, korzystnie na nośniku, takim jak siarczan barowy, i ewentualnie w obecności kokatalizatora, zawierającego siarkę, np. tiomocznika.

W znany sposób, wychodząc z odpowiednich 1,2-fenilenodwuamin, podstawionych rodnikiem acylowym o wzorze $-C(=O)-R_1$ i ewentualnie zawierających dalsze podstawniki a otrzymywanych z odpowiednich związków nitroanilinowych na drodze redukcji grupy nitrowej, np. wodorem w obecności Ramey'a, można wytwarzać nowe substraty o wzorze 2, np. na drodze reakcji z kwasem o wzorze $X-COOH$, takim jak kwas

mono- lub dwuchlorowcooctowy, albo z jego reaktywną pochodną, taką jak niższy ester alki-
lowy.

Nadto nowe substraty o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową, można także otrzymywać sposobem, polegającym na tym, że w położeniach-1 i -2 niepodstawiony, w pierścieniu karbocyklicznym grupą acylową o wzorze $R_1-C(=O)-$ zawierający i ewentualnie dalej podstawiony benzimidazol poddaje się reakcji z 2-chloro-1,1,2-trójtfluoroetanem, a tak otrzymany, w położeniu-2 niepodstawiony 1-/2-chloro-1,1,2-trójtfluoroetylo/-benzimidazol, zawierający w karbocyklicznej części grupę o wzorze $R_1-C(=O)-$ i ewentualnie inne podstawniki, poddaje się reakcji z alkoholem, takim jak niższy alkanol, np. etanol, w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodowy, albo z solą addycyjną hydroksyloaminy i kwasu, np. z chlorowodorowem hydroksyloaminy, w obecności zasady, np. pirydyny. Otrzymuje się tak związek o wzorze 2, w którym X oznacza zacetalizowaną grupę formylową, taką jak niższa grupa dwualkoksymetylowa, np. grupa dwu-
etoksymetylowa, albo oznacza grupę dizonitrozometylową, które to grupy w znany sposób np. na drodze hydrolizy można przekształcić w grupę formylową X.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można przekształcać w znany sposób w inne związki o wzorze 1. I tak w związku o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom wodoru, można ten wodór, np. na drodze traktowania reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu, takim jak halogenek, w obecności zasady, np. alkoholometalu alkalicznego, wymienić na rdzeń alifatyczny.

Ponadto można w związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, przeprowadzać tę grupę w znany sposób, np. na drodze reakcji ze środkiem eteryfikującym, w zetyfikowaną grupę hydroksymetylową. Przykładowo środkami eteryfikującymi są reaktywne estry odpowiednich alkoholi, zwłaszcza ich estry z nieorganicznymi kwasami, takimi jak kwas chloro-, brom- lub jodowodorowy lub kwas siarkowy, albo z organicznymi kwasami sulfonowymi, np. z kwasem metano-, benzeno-, p-bromo-benzeno- lub p-toluenosulfonowym, ponadto związki epoksydowe wywodzące się z odpowiednich 1,2-diolu. Reakcja z omówionymi środkami eteryfikującymi może nastąpić w znany sposób, przykładowo w obecności wodoru metalu alkalicznego lub alkoholometalu alkalicznego, np. wodoru sodowego lub metanolometalu sodowego, albo stosując poddawany eteryfikacji związek w postaci soli, np. soli sodowej.

Ponadto w związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, estryfikuje się tę grupę w znany sposób, np. przez bezpośrednią estryfikację odpowiednim kwasem karboksylowym w obecności kwasu nieorganicznego, np. kwasu chlorowodorowego lub kwasu siarkowego, albo przez reakcję z reaktywną pochodną, np.

z bezwodnikiem, takim jak bezwodnik lub chlorek, albo z estrem, takim jak niższy ester alki-
lowy lub ester p-nitrofenylowy lub ester 2,4-dwunitrofenylowy, tego kwasu karboksylowego, ewentualnie w obecności kwaśnego lub przede wszystkim zasadowego środka kondensacyjnego, w przypadku reakcji z bezwodnikiem kwasowym, np. w obecności pirydyny a w przypadku reakcji z estrem — np. w obecności alkoholometalu alkalicznego, takiego jak alkoholometalu sodowy lub potasowy, przeprowadzając w zestyfikowaną grupę hydroksymetylową R.

Eteryfikację lub estryfikację grupy hydroksymetylowej można jednak przeprowadzić tak, że grupę tę najpierw w znany sposób poddaje się reakcji z np. trójbromkiem fosforu lub chlorkiem tionylu, przeprowadzając w grupę chlorowcometylową, a następnie poddaje się reakcji z alkoholanem metalu alkalicznego, np. z alkoholometalu sodowym, odpowiedniego alkoholu, albo z solą metalu alkalicznego, np. z solą sodową odpowiedniego kwasu karboksylowego.

Związki o wzorze 1 mogą być otrzymywane też w postaci ich wodnianów lub mogą zawierać stosowany do krystalizacji rozpuszczalnik.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substraty, które prowadzą do otrzymania związków omówionych we wstępie opisu jako szczególnie cenne.

Substancje czynne o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole, stosuje się w preparatach farmaceutycznych.

W przypadku tych preparatów farmaceutycznych chodzi o preparaty do dożelotowego, to jest doustnego, nosowego lub doodbytniczego, oraz pozajelitowego lub miejscowego podawania stałocielnym, zawierające samą substancję farmakologicznie czynną lub łącznie z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem. Dozowanie tej substancji czynnej zależy od gatunku stałocielnym, wieku i indywidualnego stanu pacjenta oraz od sposobu aplikowania. Te nowe preparaty farmaceutyczne zawierają np. do około 95%, korzystnie około 5—90%, tej substancji czynnej. Nowe preparaty farmaceutyczne występują np. w takich dawkach jednostkowych, jak drażetki, tabletki, kapsułki lub czopki oraz ampułki, nadto preparaty do inhalacji, a ponadto farmaceutyczne preparaty dające się stosować miejscowo i lokalnie (np. do insuflacji).

Nowe preparaty farmaceutyczne sporządza się w znany sposób, np. za pomocą tradycyjnych sposobów mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania i liofilizowania. I tak farmaceutyczne preparaty do podawania doustnego można sporządzić, gdy substancję czynną złączy się ze stałymi nośnikami, otrzymaną mieszaninę ewentualnie zgranuluje się, a mieszaninę lub granulację, w razie potrzeby lub konieczności dodawszy odpowiednie substancje pomocnicze, przetwarza się do postaci tabletek lub rdzeni drażetek.

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza wypełniacze, takie jak cukry, np. laktoza, sacharoza,

mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe, np. fosforan trójwapniowy lub dwuwodorofosforan wapniowy, dalej środki wiążące, takie jak klej skrobiowy z zastosowaniem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyna, tragakant, metyloceluloza i/lub poliwinylpirolidon, i/lub w razie potrzeby środki rozkruszające, takie jak wyżej podane skrobie, nadto karboksymetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy, lub jego sól, taka jak alginian sodowy.

Środkami pomocniczymi są przede wszystkim środki regulujące płynność i środki poślizgowe, np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole, takie jak stearynian magnezu lub stearynian wapniowy, i/lub glikol polietylenowy. Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie, ewentualnie na sok żołądkowy odporne powłoki, przy czym m. in. stosuje się stężone roztwory cukrów, ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy i/lub dwutlenek tytanu, roztwory lakiernicze w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników albo, w przypadku wytwarzania powłok odpornych na sok żołądkowy stosuje się roztwory odpowiednich preparatów celulozowych, takich jak octanofitalan celulozy lub ftalan hydroksypropylometocelulozy. Do tabletek lub powłok drażetek można wprowadzać barwniki lub pigmenty, np. w celu identyfikacji lub do znakowania różnych dawek substancji czynnej.

Dalszymi, dającymi się stosować preparatami farmaceutycznymi są kapsułki łączone z żelatyny, oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, takiego jak gliceryna lub sorbit. Kapsułki łączone mogą zawierać substancję czynną w postaci granulatu, np. w mieszaninie z napelniaczem, takim jak laktoza, ze środkiem wiążącym, takim jak skrobie i/lub środkiem poślizgowym, takim jak talk lub stearynian magnezu, i ewentualnie ze stabilizatorami.

W miękkich kapsułkach jest substancja czynna korzystnie rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, takich jak oleje tłuszczowe, olej parafinowy lub ciekłe glikole polietylenowe, przy czym może być dodawany również stabilizator.

Do dających się stosować doodbytniczo preparatów farmaceutycznych zaliczają się np. czopki, składające się z kompozycji substancji czynnej z podstawioną masą czopkową. Jako podstawowa masa czopkowa nadają się np. naturalne lub syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, glikole polietylenowe lub wyższe alkohole. Nadto można stosować doodbytniczo kapsułki żelatynowe, zawierające kompozycję substancji czynnej z podstawową masą czopkową, a do podstawowych mas czopkowych zaliczają się np. ciekłe trójglicerydy, glikole polietylenowe lub węglowodory parafinowe.

Do pozajelitowego podawania nadają się przede wszystkim roztwory wodne substancji czynnej o

postaci rozpuszczalnej w wodzie, np. soli rozpuszczalnej w wodzie, nadto zawiesiny substancji czynnej, takie jak oleiste zawiesiny do wstrzykiwań, przy czym stosuje się odpowiednie lipofilowe rozpuszczalniki lub zaróbki, takie jak oleje tłuszczowe, np. olej sezamowy, lub syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylowy lub trójglicerydy, albo nadają się wodne zawiesiny do wstrzykiwań, zawierające substancję podwyższającą lepkość, np. sól sodową karboksymetylocelulozy, sorbit i/lub dekstran i ewentualnie stabilizatory.

Preparatami inhalacyjnymi do leczenia dróg oddechowych na drodze podawania nosowego lub podpoliczkowego są np. aerozole lub rozpylacze, które substancję farmakologicznie czynną mogą rozpraszać w postaci pudru lub w postaci kropli roztworu lub zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozpraszających puder zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy o temperaturze wrzenia niższej niż temperatura pokojowa, oraz w razie potrzeby nośniki, takie jak ciekłe lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo czynne i/lub stałe rozcieńczalniki.

Preparaty, w których substancja farmakologicznie czynna występuje w roztworze, zawierają oprócz tej substancji odpowiedni środek napędzający, nadto w razie konieczności dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędzającego można też stosować powietrze pod ciśnieniem, przy czym uzyskuje się je w zależności od potrzeby za pomocą urządzenia sprężającego lub rozprężającego.

Farmaceutycznymi preparatami do stosowania miejscowego lokalnego są np. do leczenia skóry płukaniki i kremy, zawierające ciekłą lub półciekłą emulsję olej-w-wodzie lub woda-w-oleju, i maście (przy czym zawierają one korzystnie środek konserwujący), do leczenia oczu krople do oczu, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym, i maście do oczu, wytwarzane korzystnie w postaci wyjałowionej; do leczenia nosa pudry, aerozole i rozpylacze (podobnie jak opisano wyżej dla leczenia dróg oddechowych) oraz zgrubne pudry, aplikowane przez szybkie inhalowanie nozdrzami, i krople do nosa, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym; albo do lokalnego leczenia ust cukierki do ssania, zawierające substancję czynną w masie sporządzonej na ogół z cukru lub tragakanu, do której można dodawać substancję smakową, oraz pastylki, zawierające substancję czynną w obojętnej masie, składającej się np. z żelatyny i gliceryny lub cukru i gumy arabskiej.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich sole stosuje się jako substancje farmakologicznie czynne, zwłaszcza jako środki przeciwalergiczne, korzystnie w postaci preparatów farmaceutycznych. Dzienna dawka, którą podaje się stałociępinemu o ciężarze 70 kg, wynosi w zależności od postaci podawania około 2—7000 mg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej wy-

lazelek. W przykładach temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 5 g surowego 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-formylobenzimidazolu w 30 ml etanolu i 20 ml sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego wkrapla się w atmosferze azotu do mieszanej, ochłodzonej do temperatury 10° zawiesiny 1 g borowodoru sodowego w 50 ml etanolu.

Całość miesza się nadal w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie zadaje się 10 ml wody, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje się 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 142°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Mieszaninę 24,1 g 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu i 250 ml 33% roztworu metyloaminy w etanolu pozostawia się w temperaturze pokojowej; krystaliczny substrat rozpuszcza się powoli, przy czym pojawia się żółte zabarwienie. Reakcja ta jest lekko egzotermiczna, dlatego całość chłodzi się na łaźni wodnej, by uniknąć zbyt znacznego ułatwienia się metyloaminy. Po upływie 20 minut roztwór całkowicie klaruje się, po czym rozpoczyna się strącać osad. Całość pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha.

Pozostałość zadaje się około 1000 ml eteru dwuetylowego, lodem i węglanem sodowym, wytrząsa i oddziela się warstwą organiczną. Przemywa się ją dwukrotnie wodą a roztwór wodny ponownie przemywa się eterem dwuetylowym. Połączone roztwory organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do objętości około 300 ml, następnie całość rozcieńcza się 100 ml eteru naftowego i chłodzi. Żółto zabarwiony, krystaliczny 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenon strąca się, odsącza się go, przemywa eterem naftowym i suszy na powietrzu. Substancja ta wykazuje temperaturę topnienia 107—108°.

Roztwór 4,7 g 2-metylo-4-metyloamino-4-nitrobutyrofenonu w 40 ml dioksanu rozcieńcza się wodą i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym w ciągu 10 minut zadaje się roztworem 16 g podsiarczyny sodowej w 70 ml wody, przy czym znika żółte zabarwienie mieszaniny reakcyjnej. Całość ogrzewa się nadal w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną, odczyn doprowadza się dodatkiem około 30 ml 6n kwasu solnego do wartości pH 3 i ponownie ogrzewa się w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a w ciągu tego czasu ułatwia się dwutlenek siarki.

Odczyn mieszaniny reakcyjnej doprowadza się do wartości pH 2, ponownie ogrzewa się w ciągu około 5 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie odparowuje się dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem. Z roztworu, otrzymanego jako pozostałość, strąca się chlorodurek 5-amino-2-metylo-4-metyloamino-buty-

rofenonu; zawieszinę chłodzi się, alkalizuje stężonym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Organiczny ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, suszy, sączy i odparowuje, otrzymując 5-amino-2-metylo-4-metyloamino-butyrofenon o temperaturze topnienia 126—128°.

6,6 g 5-amino-2-metylo-4-metyloamino-butyrofenonu miesza się z 2,3 g kwasu glioksalowego i ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 120°. Całość rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego, przemywa dwukrotnie porcjami po 10 ml 2n ługu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się surowy 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-formylobenzimidazol, który bezpośrednio można stosować w dalszej reakcji.

Analogicznie można wytwarzać następujące związki: 5-butyrylo-1-etylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 152—154°; 5-acetylo-1-butylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 121—124°; 5-butyrylo-1-butylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 78—81°; 5-butyrylo-2-etoksymetylo-6-metylobenzimidazol; 5-butyrylo-2-etoksymetylo-1,6-dwumetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 46—47°; [5/6/-benzimidazolilo-2]-metanol o temperaturze topnienia 226—227°; 5-benzoylo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 168—172°; 5-butyrylo-1-metylo-6-metoksybenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 179—184°; 5-cyklopropylokarbamoylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 143—144°; 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-acetoksymetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 95,5—96°; 5-enantoylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 93—93,5°; 5-propionoylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 139—140°; 5-izobutyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 158—160°; [5/-2-metylobutyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2]-metanol o temperaturze topnienia 158°; 5-izowalerylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 142—142,5°; 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 176—178°; [5/6/-walerylobenzimidazolilo-2]-metanol o temperaturze topnienia 134—136°; 5-walerylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 169—171°; [5/6/-butyrylobenzimidazolilo-2]-metanol o temperaturze topnienia 141—143°; 5-acetylo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 176—177°; 5-butyrylo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 153—154°; 5-butyrylo-1-metylo-6-chlorobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 183—185° oraz 5-walerylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 125°.

Przykład II. Roztwór 5,0 g 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu w 100 ml chlorku metylenu zadaje się 2,36 g chlorku acetylu, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym zadaje 5 ml trójetyloaminy.

Całość miesza się nadal w ciągu 30 minut, wytrząsa z roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie z wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 95,5–96°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zetyfikowaną lub kwasem karboksylowym zestyfikowaną grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aralifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny, a Ph oznacza grupę 1,2-fenilenową zawierającą rodnik R₁—C(=O)—, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony, R₂ oznacza rodnik etylowy, a R stanowi grupę acetoksymetylową, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 2, w którym R₁, R₂ i Ph mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę formylową albo występującą w postaci soli lub halogenku grupę karboksylową, redukuje się tę grupę X do grupy hydroksymetylowej, i tak otrzymany związek hydroksymetylowy o wzorze 1 przy grupie hydroksymetylowej ewentualnie eteryfikuje się lub kwasem karboksylowym esteryfikuje się.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę hydroksymetylową, albo zetyfikowaną hydroksymetylową grupę wykazującą pod postacią zetyfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, albo oznacza zestyfikowaną hydroksymetylową grupę wykazującą pod postacią zestyfikowanej grupy hydroksylowej

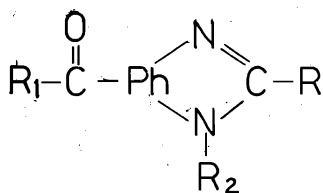
niższą grupę alkanooiloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, R'₁ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, grupę fenylową, furylową lub pirydylową, R'₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, a R₃ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla lub atom chlorowca, stosuje się jako substrat związek o wzorze 2a, w którym R'₁, R'₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę formylową albo występującą w postaci soli lub halogenku grupę karboksylową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu, w 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-formylobenzimidazolu redukuje się grupę formylową do grupy hydroksymetylowej.

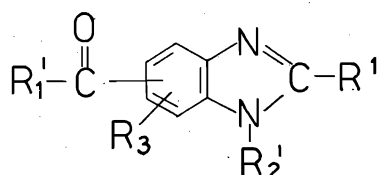
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolu, w 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-formylobenzimidazolu redukuje się grupę formylową do grupy hydroksymetylowej a w otrzymanym /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu esteryfikuje się grupę hydroksymetylową do grupy acetoksymetylowej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania /5-izobutyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu w 5-butyrylo-2-formylo-1,6-dwumetylobenzimidazolu redukuje się grupę formylową do grupy hydroksymetylowej.

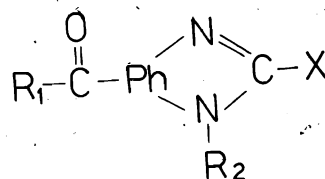
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [5-/2-metylobutyrylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2]-metanolu w /2-metylobutyrylo/-1,6-dwumetylo-2-formylobenzimidazolu redukuje się grupę formylową do grupy hydroksymetylowej.



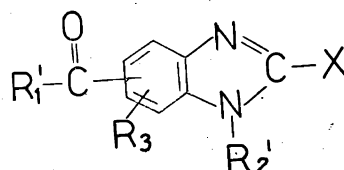
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2



Wzór 2a