
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8103690**

⑲ NL

⑤4 **Imidazolderivaten.**

⑤1 Int.Cl⁹.: C07D 401/12, C07D 491/02, A61K 31/44.

⑦1 Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8103690.

②2 Ingediend 5 augustus 1981.

③2 Voorrang vanaf 21 augustus 1980.

③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 6321/80 .

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 16 maart 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O. 30.283

Imidazoolderivaten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op imidazoolderivaten en wel tricyclische imidazoolderivaten met de algemene formule 1, waarin R^1 een eventueel met alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen gesubstitueerde 2-pyridylrest, n het getal 0 of 1, R^2 waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen, R^3 en R^4 telkens waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen, A een rest met de formule 5, 6, 7, 8, 9, 10 of 11, m het getal 2 of 3, R^5 , R^6 , R^7 en R^8 telkens waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen en R^9 waterstof en R^{10} waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen of R^9 en R^{10} tezamen een oxogroep voorstellen, echter met dien verstande, dat ten minste een van de groepen R^3 en R^4 alkyl met een klein aantal koolstofatomen voorstelt, wanneer A een rest met de formule $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ of $-(\text{CH}_2)_4-$ voorstelt, en de zuuradditiezouten ervan.

Deze verbindingen zijn nieuw en onderscheiden zich door waardevolle farmacodynamische eigenschappen, doordat zij de maagzuurafscheiding en het ontstaan van ulcera remmen. Onderwerp van de onderhavige uitvinding zijn de verbindingen met de formule 1 en hun zuuradditiezouten als zodanig en als farmaceutische werkzame stoffen, de bereiding van de verbindingen met formule 1 en hun zuuradditiezouten, voorts geneesmiddelen, die een verbinding met de formule 1 of een zuuradditiezout daarvan bevatten en de bereiding van dergelijke geneesmiddelen, alsmede de toepassing van de verbindingen met de formule 1 en hun zuuradditiezouten bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van ziekten, in het bijzonder bij de remming van de maagzuursecretie en/of bij de vermindering van ulcera.

De uitdrukking "alkyl met een klein aantal koolstofatomen" betekent in het kader van de onderhavige uitvinding rechte en vertakte alkylgroepen met 1 - 7 koolstofatomen, bij voorkeur ten hoogste 4 koolstofatomen, zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl en dergelijke. De uitdrukking "alkoxy met een klein aantal koolstofatomen" betekent alkylethergroepen met een klein aantal koolstofatomen, waarin de uitdrukking "alkyl met een klein aantal koolstofatomen" de vooraangaande betekenis heeft.

Een groep verbindingen met de algemene formule 1, die de voor-

8103690

keur verdient, zijn die verbindingen, waarin A een groep met formule 7 voorstelt, waarbij R^5 , R^6 , R^7 en R^8 alle dezelfde betekenis, namelijk waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen bezitten, R^3 en R^4 telkens waterstof voorstellen en R^9 en R^{10} de voor-
 5 afgaande betekenis bezitten, dat wil zeggen verbindingen met de algemene formule 4, waarin R^1 , R^2 , R^9 , R^{10} en n de bij formule 1 aangegeven betekenis bezitten en R^{51} , R^{61} , R^{71} en R^{81} alle dezelfde betekenis, namelijk waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen bezitten.

10 Verbindingen met de formule 4, die zeer in het bijzonder de voorkeur verdienen, zijn de verbindingen waarin R^{51} , R^{61} , R^{71} en R^{81} alle waterstof of alle methyl voorstellen.

Een andere groep verbindingen met formule 1, die de voorkeur verdient, zijn die verbindingen, waarin A een rest met de formule 9,
 15 10. of 11 voorstelt.

Voorts is zeer in het algemeen R^2 bij voorkeur waterstof en R^1 bij voorkeur 2-pyridyl of met alkyl met een klein aantal koolstofatomen, in het bijzonder methyl, monogesubstitueerd 2-pyridyl, bij voorkeur 5-methyl-2-pyridyl.

20 Verbindingen met de algemene formule 1, die zeer de voorkeur verdienen zijn:

5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)-thio]indeno-
 (5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool,
 25 6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool,
 6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazool en
 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno-
 30 (5,6-d)imidazool.

Andere representatieve voorbeelden van verbindingen met de algemene formule 1 zijn:

4-methyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naft(2,3-d)-imidazool,
 35 4-methyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naft-(2,3-d)imidazool,
 4-methyl-2-[[1-(2-pyridyl)ethyl]thio]-1H-naft-(2,3-d)imidazool,
 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool,
 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)-
 40 methyl]thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool,

- 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]-thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]-indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5 2-methyl-6-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazool,
 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool,
 2,2-dimethyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool,
 10 2,2-dimethyl-6-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazool,
 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazool,
 15 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]pyrrolo-(2,3-f)benzimidazool,
 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]indeno-(5,6-d)imidazool,
 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)-imidazool,
 20 6,7-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-p-doxino(2,3-f)benzimidazool,
 6,7-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-p-dioxino-(2,3-f)benzimidazool,
 25 1,8-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)-benzimidazool,
 1,8-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool,
 7,8-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H,6H-(1,4)-dioxepino-
 30 (2,3-f)benzimidazool en
 7,8-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H,6H-(1,4)-dioxepino(2,3-f)benzimidazool.

Verbindingen met de algemene formule 1 en hun zouten kunnen volgens de uitvinding bereid worden, doordat men

- 35 a) ter bereiding van verbindingen met formule 1, waarin n het getal 0 voorstelt, een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^3 , R^4 , R^5 en A de voorgaande en Y de hierna aangegeven betekenis bezitten,
 met een verbinding met de algemene formule 3, waarin R^1 en R^2 de
 40 voorgaande en Y' de hierna aangegeven betekenis bezitten,

omzet, waarbij een van de groepen Y en Y' een mercaptogroep en de andere een afsplitsbare groep voorstelt of

- b) ter bereiding van verbindingen met de formule 1, waarin n het getal 1 voorstelt, een overeenkomstige verbinding met de formule 1, waarin n het getal 0 voorstelt, oxydeert, desgewenst een eventueel verkregen diastereoisomerenmengsel in de diastereoisomere racematen en/of een eventueel verkregen racemaat in de beide antipoden splitst en/of een verkregen vrije base in een zuuradditiezout en/of een verkregen zuuradditiezout in de vrije base of in een ander zuuradditiezout omzet.

Volgens een eerste werkwijze-aspect van de uitvinding wordt dus een verbinding met de algemene formule 2 met een verbinding met de algemene formule 3 omgezet, waarbij hetzij het symbool Y in formule 2 een mercaptogroep en het symbool Y' in formule 3 een afsplitsbare groep ofwel het symbool Y in formule 2 een afsplitsbare groep en het symbool Y' in formule 3 een mercaptogroep voorstellen. Afsplitsbare groepen zijn bijvoorbeeld halogeen, in het bijzonder chloor, broom of jood, of zuurresten, bijvoorbeeld de rest van een sterk organisch sulfonzuur, bijvoorbeeld een arylsulfonyloxyrest, zoals tosyloxy, of een alkylsulfonyloxyrest, zoals mesyloxy. Andere voorbeelden van afsplitsbare groepen zijn alkylmercaptoresten, zoals methylmercapto, of alkylsulfinylresten, zoals methylsulfinyl. De omzetting van de verbindingen 2 en 3 heeft doelmatig plaats bij aanwezigheid van een onder de reactieomstandigheden inert oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen en eventueel bij aanwezigheid van een base. Als basen zijn hiervoor in het bijzonder geschikt anorganische basen, zoals natrium- of kaliumhydroxide, natrium- of kaliumhydride en dergelijke of organische basen, zoals triethylamine of andere tertiaire aminen. De omzetting van de verbindingen 2 en 3 kan ook in een tweefasensysteem onder katalyse plaats hebben.

Als oplosmiddel resp. mengsel van oplosmiddelen zijn in de eerste plaats alcoholen, zoals ethanol, mengsels van alcoholen en water, ethers, zoals tetrahydrofuran, gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan of chloroform geschikt. Een oplosmiddel dat de voorkeur verdient is dimethylformamide.

De reactietemperatuur is binnen tamelijk ruime grenzen varieerbaar; zij zal als regel tussen omgevingstemperatuur en de kooktemperatuur van het reactiemengsel liggen, waarbij men bij voorkeur bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel te werk

gaat. Een doelmatige uitvoeringsvorm van het onderhavige werkwijze-aspect bestaat daarin, dat men een verbinding met de formule 2, waarin Y een mercaptogroep voorstelt, eerst in een alkalimetaal-derivaat omzet, bijvoorbeeld door middel van natriumhydroxide, 5 waarna dan de omzetting met een verbinding met de formule 3, waarin Y' de zuurrest van een reactieve ester voorstelt, wordt uitgevoerd. Bij een uitvoeringsvorm, die de voorkeur verdient, voert men de omzetting in dimethylformamide bij afwezigheid van een base onder verwarming uit.

10 Volgens een ander werkwijze-aspect van de uitvinding wordt een verbinding met de formule 1, waarin n het getal 0 voorstelt, ge-oxydeerd. Daarbij wordt ook een zwavelatoom in de sulfinylgroep omgezet en men past dienovereenkomstig hiervoor oxydatiemiddelen toe, die voor dergelijke omzettingen gebruikelijk zijn, bijvoor- 15 beeld perzuren, zoals m-chloorperbenzoëzuur, waterstofperoxide, perester, natriummetaperjodaat, seleendioxide, mangaandioxide, enz. De oxydatie heeft doelmatig plaats in een onder de reactieomstandigheden inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld in een gehalogeneerde koolwaterstof, zoals dichloormethaan, chloroform, di- 20 chloorethaan en dergelijke of in een koolwaterstof, zoals benzeen en dergelijke; bij toepassing van waterstofperoxide als oxydatiemiddel kan ook in water bevattend azijnzuur, azijnzuur en dergelijke te werk worden gegaan. Het is voordelig het oxydatiemiddel in geringe overmaat met betrekking tot het te oxyderen produkt te 25 gebruiken. Doelmatig wordt bij omgevingstemperatuur of lager te werk gegaan.

Afhankelijk van de structuur van de uitgangsprодукten en/of het toegepaste aspect van de werkwijze volgens de uitvinding kunnen bepaalde verbindingen met de formule 1 als optische isomeren 30 respectievelijk als racemaat of, wanneer zij ten minste twee asymmetrische centra bevatten, als diastereo-isomerenmengsels of racemaatmengsels aanwezig zijn. Verkregen diastereo-isomerenmengsels en racemaatmengsels kunnen op grond van hun fysisch-chemische verschillen van de componenten gescheiden worden; racematen kun- 35 nen volgens bekende methoden gesplitst worden, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie van zouten met optisch actieve zuren.

Afhankelijk van de werkwijze-omstandigheden en de gebruikte uitgangsprодукten verkrijgt men de verbinding^{en} met de formule 1 hetzij als vrije basen hetzij als zuuradditiezouten. De vrije ba- 40 sen kunnen door omzetting met organische of anorganische zuren in

overeenkomstige zuuradditiezouten worden omgezet, waarbij de toepassing van die zuren de voorkeur verdient, die therapeutisch verenigbare zouten vormen, bijvoorbeeld waterstofchloride, waterstofbromide, fosforzuur, zwavelzuur, citroenzuur, azijnzuur, barnsteen-
 5 zuur, maleïnezuur, p-tolueensulfonzuur en dergelijke. De zuuradditiezouten van de verbindingen met de formule 1 kunnen op een op zichzelf bekende wijze in de overeenkomstige vrije basen of in andere zuuradditiezouten worden omgezet.

Representatieve verbindingen volgens de uitvinding werden op
 10 hun maagzuursecretie-remmende werking, op hun antiulcuswerking, alsmede op hun toxiciteit onderzocht.

Voor de bepaling van de maagzuursecretie-remmende werking werden de beide hierna beschreven proefvoorschriften toegepast:

Shay-proef

15 Bij vrouwelijke ratten, die 24 uren geen voedsel, echter water ad libitum gekregen hadden, wordt onder lichte ether-narcose volgens Shay c.s. [Gastroenterology 5 (1945), 43] de pylorus afgebonden. Onmiddellijk aansluitend worden aan de dieren de te onderzoeken stoffen intraduodenaal toegediend. 4 uren later doodt men de
 20 dieren, bepaalt men het volume en de zuurgraad van het maagsap en vergelijkt de verkregen waarden met die van controle-dieren, die op dezelfde wijze behandeld werden, echter geen te onderzoeken stof gekregen hadden. Als ED 50 duidt men die dosis van een te onderzoeken stof aan, die bij de behandelde dieren in vergelijking
 25 tot de controle-dieren een 50-procents vermindering van volume respectievelijk zuurgraad van het maagsap bewerkstelligt.

Heidenhainproef

Bij vrouwelijke en mannelijke honden wordt volgens de techniek van Heidenhain [beschreven door Rudick c.s. in J. Surgical
 30 Research 7 (1967), 383-398] een deel van de maagfundus van de resterende maag in de vorm van een zak afgescheiden. In de zak wordt een stalen canule genaaid, die door de buikwand naar buiten wordt geleid. Na ongeveer 6 weken worden de secretieproeven begonnen. Voor elke proef ontvangen de dieren 18 uren geen voedsel,
 35 echter water ad libitum. Tijdens de proeven zijn zij wakker. Een vena saphena wordt voor een infuus van 4-methylhistamine-dihydrochloride, een selectieve stimulator van de histamine- H_2 -receptoren, gecanuleerd. In voorproeven wordt voor elk dier een passende infuussnelheid van het 4-methylhistamine-dihydrochloride bepaald
 40 (20, 40 of 80 μ g/kg per uur, intraveneus). Tijdens de gehele

hoofdproef wordt de maagsecretie door infuus van 4-methylhistamine-dihydrochloride gestimuleerd en er werden fracties van 15 minuten van het maagsap continu verzameld. Zodra volume en pH van deze fracties constante waarden bezitten worden de te onderzoeken stoffen 5 oraaf toegediend. Als ED 50 duidt men die dosering van een te onderzoeken stof aan, die bij de behandelde dieren in vergelijking tot de controle dieren een 50-procents remming van de door 4-methylhistamine-dihydrochloride teweeg gebrachte zuursecretie bewerkstelligt.

10 De antiulcuswerking van de verbindingen volgens de uitvinding werd door de volgende proef aangetoond:

De gecombineerde herhaalde toediening van kleine doseringen van 4-methylhistamine en carbachol leiden tot het regelmatig optreden van ulcera van de twaalfvingerige darm en slechts tot weinig of 15 in het geheel geen beschadigingen van het oppervlak van de maag.

Voor het begin van het onderzoek ontvangt een groep van 10 cavia's (lichaamsgewicht 280 tot 320 g) van hetzelfde geslacht gedurende 24 uren geen voedsel, evenwel water ad libitum. Verschillende doseringen van de onderzochte stof of van de geschikte drager 20 (controle) worden intragastrisch toegediend. Onmiddellijk daarna en 1, 2 en 3 uren later, worden 4-methylhistamine (0,2 mg/kg intraperitoneaal) en carbachol (0,01 mg/kg, subcutaan) geïnjecteerd. Een half uur na de laatste toediening van de beide ulcerogene middelen worden de dieren gedood. De cavia's die tegen het optreden van 25 macroscopisch zichtbare ulcera van het duodenum-slijmvlies beschermd zijn gebleven, worden geteld. Als ED 50 duidt men die dosering van een te onderzoeken stof aan, waarbij 50 % van de dieren tegen het optreden van dergelijke ulcera beschermd zijn.

De proef wordt op verschillende dagen met andere groepen 30 cavia's herhaald om de invloed van de dagelijkse variaties te verminderen.

In de hierna volgende tabel A worden de namen van de onderzochte verbindingen alsmede de resultaten van het onderzoek op hun maagsecretie-remmende werking, op hun anti-ulcuswerking en op hun 35 toxiciteit gegeven.

Tabel A

Verbinding	Prel.Tox. mg/kg p.o.	Shay- proef ED 50 (mg/kg i.d.) Vol.	Heidenhain-proef (mg/kg p.o.)/ED 50	Anti-Ulcus ED 50 (mg/kg i.g.)
5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetra- methyl-2-[(2-pyridylmethyl)- thio]indeno(5,6-d)imidazol- 6(1H)-on	2500	20	5,5	32
6-[(2-Pyridylmethyl)thio]- 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benz- imidazol-2HCl	1250	35	2,6	17
6-[[[(5-Methyl-2-pyridyl)- methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo- (4,5-f)benzimidazol	5000	100	1,8	18
6-[[[(5-Methyl-2-pyridyl)- methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo- (4,5-f)benzimidazol dihydrochloride	625	75	2,1	25
1,5,6,7-Tetrahydro-2-[[[(5- methyl-2-pyridyl)methyl]- thio]indeno(5,6-d)imidazol- 2HCl	1250	50	3,6	34
6-[[[(5-Methyl-2-pyridyl)- methyl]sulfinyl]-5H-1,3- dioxolo(4,5-f)benzimidazol	5000	65	2,3	14

8103690

De verbindingen met de formule 1 en zuuradditiezouten ervan kunnen derhalve als geneesmiddel, bijvoorbeeld in de vorm van farmaceutische preparaten toegepast worden. De farmaceutische preparaten kunnen oraal, bijvoorbeeld in de vorm van tabletten, 5 beklede tabletten, dragees, harde en zachte gelatine capsules, oplossingen, emulsies of suspensies toegediend worden. De toediening kan ook rectaal, bijvoorbeeld in de vorm van suppositoria, of parenteraal, bijvoorbeeld in de vorm van injectie-oplossingen, plaats hebben.

10 Zoals hiervoor vermeld zijn geneesmiddelen, die een verbinding met de formule 1 of een zuuradditiezout daarvan bevatten, eveneens onderwerp van de onderhavige uitvinding, voorts ook een werkwijze ter bereiding van dergelijke geneesmiddelen, die daardoor gekenmerkt is, dat men een of meer verbindingen met de formule 1 of 15 zuuradditiezouten daarvan en desgewenst een of meer andere therapeutisch waardevolle stoffen in een galenische toedieningsvorm brengt.

Ter vervaardiging van tabletten, beklede tabletten, dragees en harde gelatine-capsules kunnen de verbindingen met de formule 1 20 of zuuradditiezouten daarvan met farmaceutisch inerte, anorganische of organische versnijdingsmiddelen verwerkt worden. Als dergelijke versnijdingsmiddelen kan men bijvoorbeeld voor tabletten, dragees en harde gelatine-capsules lactose, maiszetmeel of derivaten daarvan, talk, stearinezuur of zouten daarvan, enz. toepassen. 25 sen.

Voor zachte gelatine-capsules zijn als versnijdingsmiddelen bijvoorbeeld plantaardige oliën, wassen, vetten, ten dele vaste of vloeibare polyolen enz. geschikt.

Voor de bereiding van oplossingen en siropen zijn als versnijdingsmiddelen bijvoorbeeld water, polyolen, saccharose, invert-suiker, glucose en dergelijke geschikt. 30

Voor injectieoplossingen zijn als versnijdingsmiddelen bijvoorbeeld water, alcoholen, polyolen, glycerol, plantaardige oliën enz. geschikt.

35 Voor suppositoria zijn als versnijdingsmiddelen bijvoorbeeld natuurlijke of geharde oliën, wassen, vetten, ten dele vloeibare of vloeibare polyolen en dergelijke geschikt.

De farmaceutische preparaten kunnen daarnaast nog conserveermiddelen, middelen voor het bevorderen van het oplossen, stabili- 40 satoren, bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen, zoetstoffen,

kleurmiddelen, aromatiseringsmiddelen, zouten voor de verandering van de osmotische druk, buffers, bekledingsmiddelen of antioxydantia bevatten. Zij kunnen ook nog andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten.

5 Volgens de uitvinding kan men de verbindingen met de formule 1 of zuuradditiezouten daarvan bij de bestrijding respectievelijk het voorkomen van ziekten toepassen, bijvoorbeeld bij de remming van maagzuursecretie en/of bij de verhindering van ulcera. De dosering kan binnen ruime grenzen variëren en dient vanzelfsprekend in elk
10 afzonderlijk geval aan de individuele omstandigheden aangepast te worden. In het algemeen zal bij orale toediening een dagelijkse dosering van ongeveer 100 - 400 mg en bij intraveneuze toediening een dagelijkse dosering van ongeveer 5 - 20 mg geschikt zijn.

De uitgangsprодукten met de formules 2 en 3 behoren tot op
15 zichzelf bekende verbindingssklassen; voorzover enkele verbindingen nog niet beschreven zijn kunnen zij zonder moeilijkheden in analogie aan de voor de bekende verbindingen beschreven bereidingsmethoden bereid worden.

In de hierna volgende voorbeelden, die de onderhavige uitvinding
20 toelichten, de omvang van welke voorbeelden echter op geen enkele wijze tot beperking leidt, zijn alle temperaturen in °C aangegeven.

Voorbeeld I.

In een sulfureringskolf van 500 ml met roerder, thermometer,
25 druppeltrechter en koeler werden 10,2 g 4-methyl-1H-naft-(2,3,d)-imidazool-2-thiol (47,5 mmol) in 150 ml alcohol gesuspenderd. Daaraan voegde men druppelsgewijze de oplossing toe van 5,4 g NaOH (135 mmol) in 75 ml water en men roerde de oplossing 30 minuten bij omgevingstemperatuur. Na de toevoeging van 14,6 g 2-chloormethyl-5-
30 methylpyridine.HCl (82 mmol) werd het mengsel één nacht onder terugvloeiing gekookt en aansluitend ingedampt. Het in ethylacetaat opgeloste residu extraheerde men met 3N NaOH, waste men met water tot neutraal, droogde men boven Na_2SO_4 en dampte men onder een verminderde druk in. Het onzuivere produkt werd in dichloormethaan opge-
35 lost, gefiltreerd en opnieuw ingedampt. 16,2 g Olie bracht men op een uit 200 g SiO_2 in tolueen samengestelde kolom en men elueerde met tolueen-ethylacetaat (1:1). De frakties, die de hoofdhoeveelheid bevatten, werden verenigd, ingedampt, in 40 ml alcohol opgelost en met 100 ml 5N HCl in watervrij ethylacetaat werden toegevoegd. Ver-
40 kregen werden 10,2 g 4-methyl-2-[[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-

1H-naft-(2,3,d)imidazool.2HCl (54,5% van de theorie) met smeltpunt 233 - 235°C.

Analoog werden

4-methyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naft-(2,3-d)imidazool.2HCl 5 met smeltpunt 223 - 225°C en

4-methyl-2-[[1-(2-pyridyl)ethyl]thio]-1H-naft-(2,3-d)imidazool. 2HCl met smeltpunt 208 - 209°C bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукт.

In een sulfureringskolf van 2,5 liter met inleidbuis, roerder,
10 thermometer, terugvloeikoeler en chloorcalciumbuis werden 120 g 2,3-dihydroxynaftaleen (0,75 mol), 132 g $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,13 mol) en 1,32 g KCl in 1200 ml absolute ether gebracht. Onder koelen met ijs en roeren leidde men gedurende 6 uren HCl-gas in. Aansluitend werd de ether gedecanteerd en met NaOH vernietigd. Om de resterende ether te
15 verdrijven werd het olieachtige residu onder verminderde druk gebracht, verhit, daarna werden 800 ml water toegevoegd en er werd 30 minuten op het stoombad bij 60°C geroerd. Het afgekoelde mengsel zoog men af en het afgezogen produkt werd bij 40°C onder verminderde druk gedroogd. Het onzuivere produkt werd in acetonitrile warm opge-
20 lost, gefiltreerd en na concentreren onder verminderde druk gekristalliseerd. Verkregen werden 121,3 g 2,3-dihydroxynaftaldehyd (85,7% van de theorie) met een smeltpunt van 132 - 133°C.

In een sulfureringskolf van 2,5 liter met roerder, thermometer en druppeltrechter bracht men 86,0 g semicarbazide.HCl (0,77 mol) in
25 500 ml water opgelost en 103 g natriumacetaat ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 0,76 mol). Bij een temperatuur van het mengsel van 40 - 50°C werd de oplossing van 138,4 g 2,3-dihydroxynaftaldehyd in 1000 ml methanol druppelsgewijze toegevoegd (0,735 mol). Het mengsel werd één uur bij deze temperatuur geroerd, daarna, na toevoeging van 2 liter water,
30 tot 10°C gekoeld en afgezogen. Het afgezogen produkt waste men met water grondig na en men droogde bij 60°C onder een verminderde druk. De herkristallisatie uit ijsazijn gaf 131,9 g (73,1% van de theorie) 2,3-dihydroxynaftaldehydsemicarbazon met een smeltpunt van 210 - 215°C.

35 In een sulfureringskolf van 2,5 liter met roerder, koeler, thermometer en chloorcalciumbuis werden 131,9 g 2,3-dihydroxynaftaldehydsemicarbazon (0,545 mol) met 250 g poedervormig KOH (4,46 mol) in 1350 ml diëthyleenglycol onder een argonstroom één nacht onder terugvloeïng gekookt. De koude oplossing verdunde men met 4,5 liter water,
40 men maakte de oplossing met 450 ml geconcentreerd HCl zuur en men ex-

traheerde acht maal met 1 liter ether. De verenigde etherextracten werden boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. De herkristallisatie uit water gaf 61,5 g 1-methyl-2,3-dihydroxynaftaleen (65,5% van de theorie). Smeltpunt: 97 - 100°C.

5 In een autoclaaf van 5 liter werden 30,1 g 1-methyl-2,3-dihydroxynaftaleen (0,172 mol) in 1000 ml 25-procents NH_3 bij 240°C en 3000 kPa N_2 60 uren geschud. Het reactieproduct zoog men af, waste men met weinig water na en loste men in 3 liter ethylacetaat op. De oplossing werd tweemaal met 500 ml 3N NaOH geëxtraheerd, met water
10 tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. De achterblijvende 10,2 g olie, 1-methyl-1,2-diaminonaftaleen (34,3% van de theorie) werden in weinig ethylacetaat opgelost en met 5N HCl in ethylacetaat aangezuurd. De herkristallisatie uit methanol/ether gaf 11,2 g 1-methyl-2,3 diamino-
15 naftaleendihydrochloride (26,5% van de theorie) met een smeltpunt van 288 - 289°C.

In een sulfureringskolf van 500 ml, met roerder, thermometer en terugvloeikoeler werden 16,9 g 1-methyl-2,3-diaminonaftaleen (onzuivere base, 98 mmol) in 250 ml alcohol gesuspenderd en na toevoe-
20 ging van 25 ml water, alsmede 18,8 g uit isopropanol herkristalliseerd kaliummethylxanthogenaat (117 mmol) één nacht onder terugvloeiing gekookt. Men filtreerde de onoplosbare deeltjes af, verdunde de oplossing met 200 ml water en stelde de oplossing met 10 - 15 ml ijs-
azijn neutraal. Na één uur roeren bij 60 - 70°C werd het mengsel af-
25 gekoeld en afgezogen. Men verkreeg 10,2 g 4-methyl-1H-naft-(2,3-d)-imidazool-2-thiol (48,5% van de theorie) met een smeltpunt > 300°C.

Voorbeeld II.

In een sulfureringskolf van 250 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en terugvloeikoeler werden 9,0 g (34,7 mmol) 5,6,7,8-
30 tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-1H-naft(2,3-d)imidazool-2-thiol in 60 ml alcohol gesuspenderd. Daaraan voegde men druppelsgewijze onder goed roeren de oplossing van 3,24 g (81 mmol) NaOH in 20 ml water toe en men roerde de oplossing nog eens 30 minuten bij omgevings-
temperatuur. Na de toevoeging van 6,0 g (36,7 mmol) 2-chloormethyl-
35 pyridine.HCl werd het mengsel één nacht onder terugvloeiing gekookt en aansluitend ingedampt. Het residu nam men in 1 liter ethylacetaat op, men waste driemaal met 250 ml water tot neutraal, men droogde
boven Na_2SO_4 en na het indampen onder een verminderde druk herkristalliseerde men uit acetonitrile. Men verkreeg 7,0 g (57,3% van de
40 theorie) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)-

thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool met smeltpunt 199 - 200°C.

Analoog werd 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool met smeltpunt 187 - 188°C bereid.

5 Bereiding van het uitgangsprodukt.

In een sulfureringskolf van 500 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en chloorcalciumbuis werden 18,8 g (0,1 mol) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaftaleen in 75 ml geconcentreerd H_2SO_4 opgelost en door druppelsgewijze toevoegen van 75 ml
10 rokend HNO_3 ($d = 1,5$) bij 0 - 5°C (methanol/ijs-bad) genitreerd. Na de druppelsgewijze toevoeging van HNO_3 werd het mengsel 3 uren bij omgevingstemperatuur geroerd, vervolgens op ijs gegoten en tweemaal met 1 liter dichloormethaan geëxtraheerd. De organische fase werd
15 tweemaal met 500 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Het onzuivere produkt, 22,2 g roodbruine kristallen met een smeltpunt van 203 - 204°C, filtreerde men door 450 g SiO_2 met tolueen/n-heptaan (1:1). Men verkreeg 11,0 g (47,3% van de theorie) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-dinitronaftaleen, in de vorm van lichtgele kristallen uit cyclo-
20 hexaan gekristalliseerd met een smeltpunt van 203 - 204°C.

In een hydrogeneringskolf van 2 liter werden 39,0 g (140 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-dinitronaftaleen in 1300 ml methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd. De waterstofopname na 48 uren was 20,7 liter (18,8 liter = theorie). Men zoog de kata-
25 lysator af, filtreerde de oplossing nog eens en dampt deze onder een verminderde druk in. Het residu werd uit isopropanol gekristalliseerd. Men verkreeg 26,2 g (85,5% van de theorie) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-naftaleendiamine met smeltpunt 188 - 189°C.

In een sulfureringskolf van 250 ml met roerder, thermometer,
30 druppeltrechter en terugvloeikoeler werden 21,8 g 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-naftaleendiamine (0,1 mol) in 120 ml alcohol gesuspenseerd. Men voegde druppelsgewijze eerst een oplossing toe van 6,3 g KOH (113 mmol) in 20 ml water en na 1 uur roeren bij omgevingstemperatuur 8,9 g (117 mmol; 7,0 ml; $d = 1,2705$) CS_2 . Na nog
35 één uur werd de oplossing geroerd, daarna één nacht onder terugvloeiing gekookt. Na de toevoeging van 11,3 g KOH (201 mmol) in 45 ml water roerde men nog één uur, filtreerde vervolgens de warme oplossing door een koolfilter, verdunde deze met 120 ml water en voegde druppelsgewijze bij 60 - 70°C 60 ml 50-procents azijnzuur toe en roerde
40 bij deze temperatuur nog één uur verder. De koude suspensie werd af-

gezogen en het afgezogen produkt werd uit isopropanol herkristalliseerd. Men verkreeg 22,7 g (87,5% van de theorie) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-1H-naft(2,3-d)imidazool-2-thiol met smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$.

5 Voorbeeld III.

In een sulfureringskolf van 250 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en terugvloeikoeler werden 8,0 g (30,8 mmol) 5,7-dihydro-2-mercapto-5,5,7,7-tetramethylindeno-(5,6-d)imidazool-6(1H)-on in 100 ml alcohol gesuspenderd en onder goed roeren werd door
10 druppelsgewijze toevoeging een oplossing van 2,5 g (62,5 mmol) NaOH in 50 ml water toegevoegd. Men roerde het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur verder, voegde daarna 5,1 g (31,1 mmol) 2-chloormethylpyridine.HCl, liet één nacht onder terugvloeiing koken en dampte het mengsel vervolgens in. Het residu werd in 500 ml ethyl-
15 acetaat opgenomen, met 100 ml 3N NaOH geëxtraheerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Het uit acetonitrile herkristalliseerde residu gaf 7,7 g (71,3% van de theorie) 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazool-6(1H)-on met smeltpunt
20 $167 - 168^{\circ}\text{C}$.

Analoog werd 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on met smeltpunt $220 - 222^{\circ}\text{C}$ bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукт.

25 In een sulfureringskolf van 5 liter met roerder, thermometer, druppeltrechter, terugvloeikoeler en chloorcalciumbuis werden onder een argonatmosfeer en onder intensief roeren 27,8 g (210 mmol) indan-2-on in 450 ml absolute tert.butanol opgelost, waarna de oplossing van 141,4 g (1,26 mol) kalium-tert.butanolat in 859 ml tert.butanol
30 werd toegevoegd. Onmiddellijk aansluitend voegde men 358,6 g (2,52 mol) methyljodide (157 ml) in 165 ml tert.butanol toe. De heftige reactie werd tijdelijk met een ijsbad gekoeld (de temperatuur steeg tot 65°C). Men liet vervolgens het mengsel 2,5 uren onder terugvloeiing koken (badtemperatuur 70°C). Na de eerste 15 minuten voegde men
35 nog eens druppelsgewijze 94,9 g (670 mmol, 41,6 ml) methyljodide toe. De afgekoelde suspensie goot men in 1,4 liter water en men extraheerde deze met 1000 ml en vervolgens met 500 ml chloroform. De organische fase werd met 185 ml 5-procents zoutzuur en daarna met 185 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt.
40 Ruwe opbrengst: 35,6 g 1,3,3-tetramethyl-2-indanon (90,5% van de

theorie) met smeltpunt $65 - 75^{\circ}\text{C}$. Een monster werd voor microanalyse gesublimeerd: smeltpunt $80 - 81^{\circ}\text{C}$.

In een sulfureringskolf van 500 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en chloorcalciumbuis werden 18,8 g (0,1 mol) 1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon in 75 ml H_2SO_4 opgelost en onder intensief roeren en koelen met een CO_2 /acetonmengsel bij $0 - 5^{\circ}\text{C}$ langzaam met 75 ml rokend HNO_3 ($d = 1,5$) genitreerd. Na 2 uren roeren bij omgevingstemperatuur werd het mengsel op ijs-water gegoten en met 1 liter ethylacetaat geëxtraheerd. Vervolgens werd het mengsel met 250 ml water, 250 ml 3N soda en 250 ml verzadigde NaCl-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. 24,3 g Kristallijn onzuiver produkt bracht men op een kolom gereed gemaakt met 500 g SiO_2 en men elueerde met tolueen-ethylacetaat (1:1).

14,0 g Met een smeltpunt van $212 - 218^{\circ}\text{C}$ werden uit tolueen herkristalliseerd. Men verkreeg 13,4 g (48,1% van de theorie) 1,1,3,3-tetramethyl-5,6-dinitro-2-indanon met smeltpunt $217 - 221^{\circ}\text{C}$.

In een hydrogeneringskolf werden 12,7 g (45,7 mmol) 1,1,3,3-tetramethyl-5,6-dinitro-2-indanon in 500 ml methanol opgelost en met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na de waterstofopname van 6,2 liter (theorie = 6,15 liter) zoog men de katalysator af, filtreerde men het filtraat nog eens en dampte men het onder een verminderde druk in. Het residu werd uit acetonitrile gekristalliseerd. Men verkreeg 9,5 g (95,5% van de theorie) 5,6-diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon met smeltpunt $179 - 180^{\circ}\text{C}$.

In een sulfureringskolf van 750 ml met roerder, thermometer, terugvloeikoeler werden aan 20,0 g (92 mmol) in 200 ml alcohol opgeloste 5,6-diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon, 20 ml water en 17,0 g (106,5 mmol) gezuiverd kaliumethylxanthogenaat toegevoegd. Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, verdunde vervolgens met 200 ml water, neutraliseerde met 20 ml ijsazijn en roerde nog één uur bij $60 - 70^{\circ}\text{C}$. Na afkoelen tot 20°C werden de kristallen afgezogen. Men verkreeg 18,8 g (78,9% van de theorie) 5,7-dihydro-2-mercapto-5,5,7,7-tetramethylindeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on met een smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$.

35 Voorbeeld IV.

In een sulfureringskolf van 250 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en chloorcalciumbuis werden aan 6,1 g (17,4 mmol) 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on in 100 ml CH_2Cl_2 opgelost, 31 ml van een 10-procents oplossing van m-chloorperbenzoëzuur in ethylacetaat onder in-

tensief roeren en bij 0 - 5°C druppelsgewijze toegevoegd. Na 3 uren roeren bij deze temperatuur goot men het mengsel in één liter CH₂Cl₂, waste het mengsel tweemaal met 250 ml 2N soda, daarna met water tot neutraal, droogde boven natriumsulfaat en dampte onder 5 verminderde druk in. De kristallisatie van het residu uit acetonitrile gaf 2,7 g (42,3% van de theorie) 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on met smeltpunt 201 - 203°C.

Voorbeeld V.

10 In een sulfureringskolf van 500 ml met roerder, thermometer, druppeltrechter en terugvloeikoeler werden 9,8 g (50,5 mmol) 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazool-6-thiol in 200 ml alcohol gesuspenderd en onder goed roeren werd druppelsgewijze een oplossing van 4,47 g (112 mmol) NaOH in 100 ml water toegevoegd. Men roerde het mengsel 15 30 minuten bij omgevingstemperatuur verder, voegde daarna 915 g (51,5 mmol) 2-chloormethyl-5-methylpyridine.HCl toe, liet één nacht onder terugvloeiing koken en dampte het mengsel tenslotte in. Het residu werd in 500 ml ethylacetaat opgenomen, met 100 ml 3N NaOH ge-extraheerd en met water tot neutraal gewassen. Waterige extracten 20 werden nog eens met 500 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde organische fasen droogde men boven natriumsulfaat en dampte deze onder een verminderde druk in. Het residu gaf na herkristallisatie uit acetonitrile 13,3 g (87,6% van de theorie) 6-[[[(5-methyl-2-pyridyl)-methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 187 25 - 188°C. Wanneer het residu in 500 ml methanol heet werd opgelost en wanneer 100 ml 5N HCl in ethylacetaat werden toegevoegd, verkreeg men, met dezelfde opbrengst, 16,5 g dihydrochloride met smeltpunt 232 - 234°C.

Volgens een analoge werkwijze werd 6-[(2-pyridylmethyl)thio]-30 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool.2HCl met smeltpunt 225 - 226°C met een opbrengst van 90,3% bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукt.

In een sulfureringskolf van 250 ml met roerder, thermometer en druppeltrechter werden 12,2 g (0,1 mol) 1,3-benzodioxool in 75 ml 35 ijsazijn gebracht, daarna werd door druppelsgewijze toevoeging van 9 ml HNO₃ (d = 1,4) in 30 ml ijsazijn bij 15 - 25°C genitreerd. Men roerde het mengsel één nacht bij omgevingstemperatuur verder, zoog de neergeslagen kristallen af, waste deze met water en herkristalliseerde uit alcohol. Verkregen werden 14,0 g 5-nitro-1,3-benzodioxool 40 met smeltpunt 149 - 150°C en uit de moederloog werden nog 2,0 g met

smeltpunt 148 - 149°C verkregen. Totale opbrengst: 90,6% van de theorie.

In een hydrogeneringskolf van 5 liter werden 58,3 g 5-nitro-1,3-benzodioxool in 3 liter methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na de opname van 24,2 liter waterstof (theorie = 23,4 liter) werd de katalysator afgescheiden en werd de oplossing onder verminderde druk ingedampt. 46,6 g Residu loste men in 750 ml tolueen op en men liet de oplossing met 36 ml azijnzuuranhydride op het stoombad 2 uren verhitten. Na indampen onder verminderde druk, ontleden van de overmaat azijnzuuranhydride met methanol en opnieuw indampen werden 68,8 g onzuiver produkt uit tolueen herkristalliseerd. Men verkreeg 56,5 g (90,4%) 5-aceetamino-1,3-benzodioxool met smeltpunt 138 - 139°C.

In een sulfureringskolf van 500 ml met roerder, thermometer en druppeltrechter werden 56,5 g 5-aceetamino-1,3-benzdioxool in 250 ml ijsazijn met een oplossing van 30 ml HNO_3 in 100 ml ijsazijn, zoals hiervoor, genitreerd. De afgezogen kristallen werden grondig met water gewassen en één nacht bij 60°C onder verminderde druk gedroogd. Men verkreeg 68,3 g 5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodioxool (96,6% van de theorie) met smeltpunt 211 - 213°C.

In een rondbodemkolf van 10 liter met terugvloeikoeler werden 40 g 5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodioxool in 4 liter methanol warm opgelost. Aan deze warme oplossing voegde men de kokende oplossing van 40 g NaOCH_3 in 4 liter methanol toe en men kookte het mengsel onder terugvloeiing precies 15 minuten. Daarna werd de reactie door de toevoeging van 220 ml ijsazijn onderbroken. Men destilleerde de methanol af en verwijderde de laatste sporen daarvan, tezamen met het ijsazijn, door tweemaal indampen met tolueen. Het produkt ging met 3 liter dichloormethaan in oplossing en kon door afzuigen van de anorganische resten bevrijd worden. De dichloormethaanoplossing filtereerde men nog door SiO_2 en men dampte onder een verminderde druk in. Het residu gaf, uit isopropanol herkristalliseerd, 30,9 g (95% van de theorie) 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt 203 - 204°C.

In een hydrogeneringskolf van 4 liter werden 18,2 g (0,1 mol) 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool in 2 liter methanol opgelost en met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na een waterstofopname van 7,0 liter werd de suspensie over de in de zuigfles vooraf aanwezige 200 ml 5N HCl in ethylacetaat afgezogen. De katalysator waste men met methanol goed na en men dampte de oplossing tot de hêft in. De kristallen wer-

den met ether neergeslagen. Men verkreeg 21.0 g (93,4% van de theorie) 1,3-benzodioxool-5,6-diamine.2HCl, smeltpunt 256 - 258°C (ontl.).

In een sulfureringskolf van 750 ml met roerder, thermometer, 5 druppeltrechter en terugvloeikoeler werden 21,0 g 1,3-benzodioxool-5,6-diamine.2HCl (93,2 mmol) in 300 ml isopropanol gesuspenderd. Onder goed roeren voegde men druppelsgewijze een oplossing van 10,8 g (193 mmol) KOH in 100 ml water toe. Na de toevoeging van 17,1 g (107 mmol) gezuiverd kaliummethylxanthogenaat liet men het mengsel 10 één nacht onder terugvloeiing koken, koelde vervolgens het mengsel af, verdunde dit met 300 ml water en zoog af (fractie 1: 5,6 g, smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$). Het filtraat werd bij 60 - 70°C met ijsazijn neutraal ingesteld en één uur bij deze temperatuur geroerd, vervolgens afgekoeld en afgezogen. Er werden nog eens 12,1 g produkt met 15 smeltpunt $> 300^{\circ}\text{C}$ verkregen. Totale opbrengst: 17,7 g (96,2% van de theorie) 5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazool-6-thiol.

Voorbeeld VI.

In een sulfureringskolf van 2,5 liter met roerder, thermometer, druppeltrechter en chloorcalciumbuis werden aan 11,5 g (38,5 mmol) 20 6-[[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazool in 1000 ml CH_2Cl_2 (Merck) 7,7 g (55,7 mmol) K_2CO_3 toegevoegd en onder intensief roeren bij 0 - 5°C werd de oplossing van 10 g (58,2 mmol) m-chloorperbenzoëzuur in 100 ml dichloormethaan druppelsgewijze toegevoegd. Na 3 uren roeren bij deze temperatuur goot 25 men het mengsel in 500 ml ijs-water en ^{men}extraheerde het mengsel vijf maal met 500 ml dichloormethaan. De verenigde dichloormethaanextracten werden met 250 ml 2N soda en driemaal met 250 ml water uitgeschud, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu gaf, uit acetonitrile herkristalliseerd, 9,5 g (78,5% van 30 de theorie) 6-[[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 185 - 187°C.

Voorbeeld VII.

Aan 3,9 g 2-methyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool-6-thiol (18,8 mmol), in 60 ml alcohol gesuspenderd, werden onder roeren 35 1,57 g (39,3 mmol) NaOH in 30 ml water druppelsgewijze toegevoegd en na 30 minuten werden 3,44 g (19,3 mmol) 5-methyl-2-chloormethylpyridine.HCl toegevoegd. Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte vervolgens het mengsel in en nam het residu in 500 ml ethylacetaat op. Dit werd met 100 ml 3N NaOH, driemaal met 40 100 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder vermin-

derde druk ingedampt. Men herkristalliseerde het onzuivere produkt uit ethylacetaat-petroleumether (laag kokend) en verkreeg 4,8 g (81,7% van de theorie) 2-methyl-6-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]-thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 147 - 148°C.

- 5 Analoom werd 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 155 - 156°C, bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукт.

- 27,2 g (0,2 mol) 2-Methyl-1,3-benzodioxool werden, in 150 ml ijs-
azijn opgelost, bij 15 - 25°C met 18 ml HNO₃ (d = 1,4) in 50 ml ijs-
10 azijn genitreerd. De neergeslagen kristallen zoog men af en men her-
kristalliseerde deze uit methanol. Men verkreeg 28,8 g (79,6% van de
theorie) 2-methyl-5-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt 84 - 95°C
na sublimatie bij 0,013 kPa/70°C.

- 61,4 g (0,34 mol) 2-Methyl-5-nitro-1,3-benzodioxool werden in
15 2,5 liter methanol met 5-procents palladium-kool gehydrogeneerd. Na
afschieden van de katalysator werd de oplossing ingedampt en werden
aan het residu 40 ml azijnzuuranhydride in 500 ml tolueen toegevoegd
werd de oplossing
en/2 uren op 80°C gehouden. Het ingedampte onzuivere produkt her-
kristalliseerde men uit tolueen. Men verkreeg 52,4 g (80% van de
20 theorie) 2-methyl-5-aceetamino-1,3-benzodioxool met smeltpunt 155 -
156°C.

- 59,3 g (0,3 mol) 2-Methyl-5-aceetamino-1,3-benzodioxool werden
in 225 ml ijsazijn door druppelsgewijze toevoegen van 27 ml salpe-
terzuur in 95 ml ijsazijn bij 15 - 25°C genitreerd. Na 30 minuten
25 steeg de temperatuur van zelf tot 45°C en de kleur van de reactie
sloeg van geel naar rood om. De neergeslagen kristallen zoog men af
men
en/waste deze met methanol. Men verkreeg 64,4 g (88,5% van de theo-
rie) 2-methyl-5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt
112 - 113°C.

- 39,6 g (0,166 mol) 2-Methyl-5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodi-
30 oxool werden in 4 liter methanol met 4 g NaOCH₃ één uur onder terug-
vloeiing gekookt. Na de toevoeging van 5 ml ijsazijn werd de oplos-
sing onder verminderde druk ingedampt. De laatste sporen ijsazijn
verwijderde men door indampen met tolueen. Het residu loste men in
35 dichloormethaan op en men filtreerde door weinig SiO₂. Het ingedamp-
te filtraat werd uit isopropanol gekristalliseerd. Men verkreeg
29,3 g (90,1% van de theorie) 2-methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodi-
oxool met smeltpunt 139°C.

- 9,1 g (46,5 mmol) 2-Methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool
40 werden in 1 liter methanol met 5-procents palladium-kool gehydroge-

neerd. Na een waterstofopname van 3,2 liter scheidde men de katalysator af, voegde aan de oplossing 50 ml 5N HCl in ethylacetaat toe en dampte de oplossing in. Het residu werd in alcohol warm opgelost en met ether neergeslagen. Men verkreeg 9,9 g (89,1% van de theorie) 2-methyl-1,3-benzodioxol-5,6-diamine.2HCl met smeltpunt 228 - 230°C.

9,9 g (41,4 mmol) 2-Methyl-1,3-benzodioxool-5,6-diamine.2HCl werden in 125 ml isopropanol gesuspenderd. Onder roeren voegde men druppelsgewijze een oplossing van 4,75 g KOH (84,7 mmol) in 40 ml water toe en men roerde het mengsel 30 minuten bij omgevingstemperatuur verder. Na de toevoeging van 7,5 g (46,8 mmol) gezuiverd kaliumethylxanthogenaat werd de oplossing één nacht onder terugvloeiing gekookt, vervolgens met 125 ml water verdund en met weinig ijsazijn neutraal ingesteld. De afgekoelde suspensie zoog men af en men waste de kristallen met water goed na. Men verkreeg 7,5 g (87,4% van de theorie) 2-methyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool-6-thiol met een smeltpunt > 300°C.

Voorbeeld VIII.

Aan 4,45 g (20 mmol) 2,2-dimethyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool-6-thiol, in 100 ml alcohol gesuspenderd, werden onder roeren 1,63 g NaOH (40,7 mmol) in 50 ml water druppelsgewijze toegevoegd en na 30 minuten werden 3,4 g (29,7 mmol) 2-chloormethylpyridine.HCl toegevoegd. Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte vervolgens het mengsel in en nam het residu in 500 ml ethylacetaat op. Dit werd met 100 ml 3N NaOH, driemaal met 100 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het onzuivere produkt herkristalliseerde men uit acetonitrile. Men verkreeg 4,6 g (73,4% van de theorie) 2,2-dimethyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 210 - 211°C.

2,1 g Stof werden in 30 ml methanol opgelost en 25 ml 5N HCl in ethylacetaat werden toegevoegd. Na het indampen gaf de kristallisatie uit methanol-ether 2,2 g dihydrochloride met smeltpunt 251 - 253°C.

Analoog werd 2,2-dimethyl-6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool met smeltpunt 188 - 189°C en het dihydrochloride met smeltpunt 241 - 242°C bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукt.

In de oplossing van 110,1 g pyrocatechol (1,0 mol) in 370 ml aceton werd 2 uren onder roeren en koelen met ijs (temperatuur van

de oplossing 10 - 15°C), vervolgens nog 30 minuten bij 0°C, HCl-gas ingeleid. Het mengsel goot men op ijs/water, men maakte het mengsel alkalisch en men extraheerde driemaal met 1 liter ether. De organische fase werd driemaal met 500 ml water neutraal gewassen, boven
5 natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu destilleerde men onder verminderde druk (kookpunt bij 1,46 kPa/59 - 60°C). Men verkreeg 39,0 g (26,0% van de theorie) 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxool.

Aan 39,0 g (260 mmol) 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxool in 200 ml
10 ijsazijn werden bij 15 - 20°C 24 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 60 ml ijsazijn druppelsgewijs toegevoegd. Na 3 uren roeren bij omgevingstemperatuur goot men het mengsel op ijs/water en extraheerde het mengsel tweemaal met 1 liter dichloormethaan. De organische fase werd met water neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder vermin-
15 derde druk ingedampt. Het residu gaf, uit methanol herkristalliseerd, 17,0 g (33,5% van de theorie) 2,2-dimethyl-5-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt 88 - 90°C.

24,0 g (123 mmol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzodioxool werden in 1,2 liter methanol met 5-procents palladium-kool gehydrogeneerd.
20 Na een waterstofopname van 9,0 liter zoog men de katalysator af, filtreerde men het mengsel nog eens en dampte men het mengsel in. Het residu werd nog tweemaal met tolueen ingedampt, vervolgens in 200 ml tolueen warm opgelost, 15 ml azijnzuuranhydride werden toegevoegd en er werd 2 uren op het stoombad verhit. Het na het indampen verkregen
25 onzuivere produkt (27,3 g) werd in tolueen opgelost, op 300 g SiO_2 gebracht en met tolueen-ethylacetaat (9:1) geëluëerd. Uit de kristallisatie met laagkokende ethylacetaat-petroleumether verkreeg men 18,4 g (72,2% van de theorie) 2,2-dimethyl-5-aceetamino-1,3-benzodioxool met smeltpunt 103 - 105°C.

30 18,4 g (88,9 mmol) 2,2-dimethyl-5-aceetamino-1,3-benzodioxool werden in 90 ml ijsazijn door druppelsgewijze toevoeging van 9,5 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 30 ml ijsazijn bij 15 - 25°C genitreerd. Na 3 uren roeren bij omgevingstemperatuur goot men de suspensie op ijs/water en zoog de kristallen af. Deze werden met methanol tot een brij ge-
35 mengd en nogmaals afgezogen. Men verkreeg 22,0 g (98,2% van de theorie) 2,2-dimethyl-5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt 173 - 174°C.

22,0 g (87,2 mmol) 2,2-Dimethyl-5-aceetamino-6-nitro-1,3-benzodioxool werden in 1,1 liter methanol met 2,2 g NaOCH_3 (10 gew.%) één
40 uur onder terugvloeiing gekookt. Na het indampen van de oplossing

werd het residu in dichloormethaan opgelost, eerst door decaliet, daarna door SiO_2 gefiltreerd, ingedampt en uit isopropanol herkristalliseerd. Men verkreeg 17,0 g (92,8% van de theorie) 2,2-dimethyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool met smeltpunt $128 - 129^\circ\text{C}$.

5 17,0 g 2,2-Dimethyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool werden in 1 liter methanol met 5-procents palladium-kool gehydrogeneerd. Na een waterstofopname van 6,0 liter zoog men de katalysator af, filtreerde men de oplossing en voegde men aan het filtraat 200 ml 5N HCl in ethylacetaat toe. Tot de helft ingedampt kristalliseerde het
10 produkt door toevoeging van 500 ml ether. Men verkreeg 18,8 g (91,7% van de theorie) 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxool-5,6-diamine. 2HCl met smeltpunt $233 - 235^\circ\text{C}$.

Aan 18,8 g (74,3 mmol) 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxool-5,6-diamine. 2HCl in 250 ml isopropanol voegde men eerst een oplossing van
15 8,6 g KOH in 25 ml water en daarna 13,7 g kaliummethylxanthogenaat toe en men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken. Er werd met 250 ml water verdund, met ijsazijn geneutraliseerd en afgezogen. Men verkreeg 12,9 g (78,2% van de theorie) 2,2-dimethyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool-6-thiol met een smeltpunt $> 300^\circ\text{C}$.

20 Voorbeeld IX.

Aan 2,5 g (13,1 mmol) 1,5,6,7-tetrahydropyrrolo(2,3-f)benzimidazool-2-thiol, in 40 ml alcohol gesuspenderd, werden onder roeren
1,2 g NaOH in 20 ml water druppelsgewijze toegevoegd en werden na 30 minuten 2,4 g 2-chloormethylpyridine.HCl toegevoegd. Men liet het
25 mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte het mengsel vervolgens in en nam het residu in dichloormethaan op. De verkregen oplossing werd met 100 ml 3N NaOH en driemaal met 100 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Aan het onzuivere produkt voegde men in methanol opgelost 30
30 ml 5N HCl in ethylacetaat toe en men zoog de neergeslagen kristallen af. Men verkreeg 1,6 g (31,3% van de theorie) 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazool. 3HCl met smeltpunt $207 - 209^\circ\text{C}$.

Analoog werd 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]-
35 thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazool. 3HCl met smeltpunt $205 - 210^\circ\text{C}$ bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукt.

24,35 g (148 mmol) 5-Nitro-indoline werden in 1 liter methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na een waterstofopname van 10 liter
40 scheidde men de katalysator af, dampte men het filtraat in, loste men

het residu in 500 ml toluen op en men liet dit met 30,6 ml azijnzuuranhydride één uur op het stoombad verhitten. Het na het indampen verkregen onzuivere produkt werd uit acetonitrile herkristalliseerd. Men verkreeg 31,1 g (96,1% van de theorie) 1,5-diaacetamino-5 indoline met smeltpunt 217 - 218°C.

33 g (0,15 mol) 1,5-Diaacetamino-indoline werden in 120 ml ijsazijn bij 70°C opgelost en met 15 ml HNO_3 ($d = 1,4$) druppelsgewijze genitreerd. Bij de heftig verlopende reactie werd vervolgens methanol-ijskoeling toegepast. De neergeslagen kristallen zoog men af, 10 loste deze in dichloormethaan op en waste de kristallen neutraal. Na indampen en kristallisatie uit isopropanol verkreeg men 25 g (62,8% van de theorie) 1,5-diaacetamino-6-nitro-indoline met smeltpunt 212 - 213°C.

21,4 g (79,7 mmol) 1,5-Diaacetamino-6-nitro-indoline werden in 15 2,5 liter methanol opgelost en met 750 ml 4N HCl in methanol één nacht onder terugvloeiing gekookt en vervolgens ingedampt. Men verkreeg 14,2 g (82,5% van de theorie) 5-amino-6-nitro-indoline.HCl met smeltpunt 259°C.

18,4 g (85,6 mmol) 5-Amino-6-nitro-indoline werden in 900 ml 20 water en 900 ml methanol met 5-procents palladium-kool gehydrogeneerd. Na een waterstofopname van 6,1 liter werd de katalysator afgescheiden, werd het filtraat ingedampt en werd het residu na toevoeging van 5N HCl in ethylacetaat uit isopropanol-ether gekristalliseerd. Men verkreeg 14,6 g (76% van de theorie) 5,6-diamino-indo- 25 line.2HCl met smeltpunt 248 - 250°C.

Analoog aan de reactie met 1,3-benzodioxool-5,6-diamine.2HCl (voorbeeld V) werd uit 14,9 g 5,6-diamino-indoline.2HCl 6,0 g (54,0% van de theorie) 1,5,6,7-tetrahydropyrrolo(2,3-f)benzimidazool-2-thiol met smeltpunt > 300°C verkregen.

30 Voorbeeld X.

Aan 13,5 g (70,9 g mmol) 1,5,6,7-tetrahydroIndeno(5,6-d)imidazool-2-thiol, in 200 ml alcohol gesuspendeerd, werden onder roeren 5,9 g NaOH in 100 ml water druppelsgewijze toegevoegd en na 30 minuten werden 13,0 g 5-methyl-2-chloormethylpyridine.HCl toegevoegd. 35 Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte het mengsel vervolgens in en nam het residu in dichloormethaan op. Dit werd neutraal gewassen en na drogen boven natriumsulfaat onder verminderde druk ingedampt. Het residu gaf, uit acetonitrile herkristalliseerd, 11,9 g (56,9% van de theorie) 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(5- 40 methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazool met smeltpunt

157 - 158°C.

De ingedampde moederloog werd in methanol warm opgelost en 5N HCl in ethylacetaat werd toegevoegd. Men verkreeg 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazool.2HCl met 5 smeltpunt 246 - 247°C.

Analoog werden 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-indeno(5,6-d)imidazool met smeltpunt 135 - 136°C en 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazool.2HCl met smeltpunt 215 - 217°C verkregen.

10 Bereiding van het uitgangsprodukt.

Analoog aan 5-nitro-1,3-benzodioxool (voorbeeld V) werd 5-nitro-indaan gehydrogeneerd en aansluitend geacetyleerd. Men verkreeg 5-aceetamino-indaan met smeltpunt 111 - 112°C.

Analoog aan 5-aceetamino-1,3-benzodioxool (voorbeeld V) werd 5-15 aceetamino-indaan in ijsazijn genitreerd. Men verkreeg 5-aceetamino-6-nitro-indaan met smeltpunt 112 - 113°C.

14,6 g (66,6 mmol) 5-Aceetamino-6-nitro-indaan werden in 1,5 liter methanol met 300 ml 4N HCl in methanol één nacht onder terugvloeing gekookt en daarna ingedampt. 11,8 g Onzuiver produkt werden 20 uit acetonitrile herkristalliseerd. Men verkreeg 10,9 g (92,3% van de theorie) 5-amino-6-nitro-indaan met smeltpunt 131 - 132°C.

Door hydrogenering van 5-amino-6-nitro-indaan in alcohol boven Raney-nikkel verkreeg men 5,6-indaandiamine met smeltpunt 119 - 120°C. Het dihydrochloride vertoonde een smeltpunt van 287 - 288°C.

25 Analoog aan de werkwijze met 5,6-diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon (voorbeeld III) werd uit 5,6-indaandiamine 1,5,6,7-tetrahydroindeno(5,6-d)imidazool-2-thiol met een smeltpunt > 300°C bereid.

Voorbeeld XI.

Aan 6,7 g (22,7 mmol) 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyri-30 dyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazool, in 200 ml CH₂Cl₂ opgelost, werden 50 ml van een 10-procents oplossing van m-chloorperbenzoëzuur in ethylacetaat onder intensief roeren en bij 0 - 5°C druppelsgewijze toegevoegd. Na 3 uren roeren bij deze temperatuur goot men het mengsel in 1 liter dichloormethaan, waste het tweemaal met 250 g 2N 35 soda en daarna met water tot neutraal, droogde men boven natriumsulfaat en dampte men onder een verminderde druk in. 6,5 g Onzuiver produkt werden uit acetonitrile herkristalliseerd. Men verkreeg 4,6 g (65,1% van de theorie) 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)-methyl]sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazool met smeltpunt 190 - 191°C.

40 Analoog werd 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]-

8103690

indeno(5.6-d)imidazool met smeltpunt 173 - 174°C bereid.

Voorbeeld XII.

Aan 4,6 g (22 mmol) 6,7-dihydro-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool-2-thiol, in 50 ml alcohol gesuspenderd, werden onder roeren
5 1,8 g NaOH in 25 ml water druppelsgewijze toegevoegd en na 30 minuten werden 3,7 g 2-chloormethyl-pyridine.HCl toegevoegd. Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte het mengsel daarna in en men nam het residu in dichloormethaan op. Dit mengsel werd eerst met 3N NaOH en daarna met water tot neutraal gewassen,
10 boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Het onzuivere produkt werd uit ethylacetaat-petroleumether herkristalliseerd. 3,5 g (53% Van de theorie) 6,7-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool met smeltpunt 155 - 156°C werden verkregen.

15 Analooq werd 6,7-dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool met smeltpunt 155 - 156°C bereid.

Bereiding van het uitgangsprодукt.

Analooq aan de werkwijze met 5,6-diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon (voorbeeld III) werd uit 1,4-benzodioxan-6,7-diamine 6,7-dihydro-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool-2-thiol met een smeltpunt >
20 300°C bereid.

Voorbeeld XIII.

Aan 3,7 g (17,8 mmol) 1,8-dihydro-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool-2-thiol in 60 ml alcohol gesuspenderd, werden onder roeren 1,5 g
25 NaOH in 30 ml water druppelsgewijze toegevoegd en na 30 minuten werden 3,4 g 5-methyl-2-chloormethylpyridine.HCl toegevoegd. Men liet het mengsel één nacht onder terugvloeiing koken, dampte het mengsel daarna in en men nam het residu in dichloormethaan op. Dit mengsel werd eerst met 3N NaOH en daarna met water tot neutraal gewassen,
30 boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het onzuivere produkt loste men warm in weinig water op en men voegde 25 ml 5N HCl in ethylacetaat toe. Men verkreeg 1,8-dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool.2HCl met smeltpunt 153 - 155°C.

35 Analooq werd 1,8-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool.2HCl met smeltpunt 250 - 255°C verkregen.

Bereiding van het uitgangsprодукt.

100 g 6-Nitro-1,3-benzodioxan (97%) (0,535 mol) werden in 4 liter methanol opgelost en met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na een wa-
40 terstofopname van 37 liter (36 liter = theorie) zoog men de katalysa-

tor af en damp't men de oplossing in. Het residu werd in 1 liter to-
lueen opgelost en met 51 ml azijnzuuranhydride 3 uren op 80°C gehou-
den. Na indampen onder verminderde druk, onttleden van de overmaat
azijnzuuranhydride met methanol en opnieuw indampen werd het onzui-
5 vere produkt uit ethylacetaat-petroleumether (laagkokend) herkris-
talliseerd. 96,7 g (93,4% Van de theorie) 6-aceetamino-1,3-benzodi-
oxan met smeltpunt 133 - 134°C werden verkregen.

38,6 g (0,2 mol) 6-Aceetamino-1,3-benzodioxan werden in 150 ml
ijsazijn opgelost en met 18 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 60 ml ijsazijn bij
10 15 - 20°C genitreerd. Na 3 uren roeren bij omgevingstemperatuur zoog
men de neergeslagen kristallen af, loste deze in dichloormethaan op,
waste de kristallen met 3N NaOH en water, droogde deze boven natri-
umsulfaat en concentreerde de oplossing tot beginnende kristallisa-
tie, daarna voegde men dezelfde hoeveelheid isopropanol toe. De kris-
15 tallen werden na 30 minuten bewaren bij 0°C afgezogen. Verkregen
werden 9,3 g 6-aceetamino-7-nitro-1,3-benzodioxan (A) met smeltpunt
185 - 186°C. De moederloog werd onder verminderde druk ingedampt. De
ijsazijn- HNO_3 bevattende moederloog werd onder koeling met ijs met
geconcentreerd NaOH alkalisch gemaakt en vijfmaal met dichloormethaan
20 geëxtraheerd. De samengevoegde organische fasen werden boven natri-
umsulfaat gedroogd en zoals hiervoor beschreven behandeld. Men ver-
kreeg 14,6 g kristalmengsel van A en 6-aceetamino-5-nitro-1,3-benzo-
dioxan (B). Uit dit mengsel konden nog 2,4 g respectievelijk uit de
moederloog 1,1 g vrijwel zuiver A na oplossen in dichloormethaan,
25 concentreren, toevoegen van isopropanol en kristallisatie uit een
ultrageluidbad verkregen worden. De herkristallisatie gaf 2,4 g zui-
ver A. Totaal 11,7 g A (24,5% van de theorie). Uit een mengsel A:B
(1:4) werden door SiO_2 -chromatografie met dichloormethaan-ether (98:
2) 6,6 g zuiver 6-aceetamino-5-nitro-1,3-benzodioxan (B) met smelt-
30 punt 158 - 159°C afgescheiden. Alle andere frakties, alsmede de moe-
derlogen werden onder verminderde druk ingedampt en als mengsels voor
de volgende trap gebruikt en eerst dan gescheiden. De zuiverheid werd
met dunne-laag-chromatografie met tolueen-ether (1:1) gevolgd. Tota-
le opbrengst A + B 46,7 g (98,1% van de theorie), waarbij de verhou-
35 ding A : B (2 : 3) is.

De afsplitsing van de acetylgroepen had plaats in het geval van
6-aceetamido-7-nitro-1,3-benzodioxan (A) alsmede van A + B mengsels
analoog aan 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool (voorbeeld V). Voor het
6-aceetamido-5-nitro-1,3-benzodioxan (B) werd de werkwijze van 2-
40 methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxool (voorbeeld VII) toegepast.

8103690

Uit isopropanol werden het zuivere 6-amino-7-nitro-1,3-benzodioxan met smeltpunt 181°C (C) en 6-amino-5-nitro-1,3-benzodioxan met smeltpunt $148 - 150^{\circ}\text{C}$ (D) herkristalliseerd. Uit A + B verkregen mengsel van C en D werd door SiO_2 -chromatografie met dichloormethaan gesplitst. Daarbij werd het minder polaire D eerst geëluëerd. Bij mengfrakties, waarbij C of D (3:1) domineerden, kon men deze door kristallisatie uit dichloormethaan zo ver zuiveren, dat de herkristallisatie uit isopropanol zuiver C, respectievelijk D gaf. De zuiverheid werd door dunne-laag-chromatografie met tolueen-ethylacetat (1:1) gevolgd. De totale opbrengsten lagen boven 90% van de theorie.

14,4 g (73,4 mmol) 6-Amino-7-nitro-1,3-benzodioxan werden in 1 liter methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na beëindiging van de waterstofopname scheidde men de katalysator af, dampte men het oplosmiddel onder verminderde druk in en kristalliseerde men het residu uit isopropanol. 10,3 g (84,4% van de theorie) 1,3-benzodioxan-6,7-diamine met smeltpunt $156 - 158^{\circ}\text{C}$ werden verkregen.

21,2 g (128 mmol) 1,3-Benzodioxan-6,7-diamine werden in 300 ml alcohol warm opgelost, vervolgens met 75 ml water verdund, 23,6 g (147,5 mmol) kaliummethylxanthogenaat werden toegevoegd en er werd één nacht onder terugvloeiing gekookt. Aansluitend voegde men 300 ml water en bij $60 - 70^{\circ}\text{C}$ 20 ml ijsazijn toe. Na één uur roeren bij deze temperatuur werd de suspensie gekoeld, afgezogen en met water gewassen. 21,6 g (81,2% van de theorie) 1,8-dihydro-m-dioxino(4,5-f)-benzimidazool-2-thiol met smeltpunt $288 - 289^{\circ}\text{C}$ werden verkregen.

Voorbeeld XIV.

Analoog aan voorbeeld IX werden uit 4,5 g (20,2 mmol) 7,8-dihydro-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazool-2-thiol 5,5 g 7,8-dihydro-[[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazool met smeltpunt $159 - 160^{\circ}\text{C}$ en 7,8 dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazool met smeltpunt $179 - 180^{\circ}\text{C}$ verkregen.

Bereiding van het uitgangsprodukt.

110 g Pyrocatechol (1,0 mol), 276 g K_2CO_3 (2,0 mol) en 303 g 1,3-dibroompropaan (1,5 mol) werden in 800 ml absolute DMF 48 uren bij 120°C geroerd. Men zoog de afgekoelde suspensie af, waste deze met ether na en goot het filtraat in 4 liter water. Dit werd met ether geëxtraheerd. De etherextrakten waste men tweemaal met 3N NaOH en daarna met water tot neutraal, droogde deze boven natriumsulfaat en men dampte onder verminderde druk in. Het residu (146,6 g) werd

bij 1,46 kPa/118 - 120°C gedestilleerd. 61,9 g (41,2% Van de theorie) 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine werden verkregen.

30,0 g (0,2 mol) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepine werden in 160 ml ijsazijn en 4 ml geconcentreerd zwavelzuur door druppelsge-
5 wijze toevoegen van 18 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 50 ml ijsazijn bij 15 - 20°C genitreerd. Het mengsel roerde men één nacht bij omgevingstemperatuur en zoog daarna het mengsel af. Het afgezogen produkt werd uit methanol herkristalliseerd. Men verkreeg 27,6 g en uit de moederloog nog 3,3 g (79,2% van de theorie) 7-nitro-3,4-dihydro-2H-
10 1,5-benzodioxepine met smeltpunt 111 - 112°C.

15,7 g (80,5 mmol) 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine werden in 1 liter methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na voltooiing van de waterstofopname scheidde men de katalysator af, damp-
te men het filtraat in, verhitte men het residu in 200 ml tolueen
15 en 11,5 ml azijnzuuranhydride 3 uren op het stoombad. Na het indampen onder verminderde druk werd het onzuivere produkt nog tweemaal met tolueen ingedampt en daarna uit tolueen herkristalliseerd.
13,5 g (80,9% Van de theorie) 7-aceetamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine met smeltpunt 108 - 109°C werden verkregen.

20 13,5 g (65,1 mmol) 7-Aceetamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine waren in 50 ml ijsazijn vooraf aanwezig en bij 15 - 20°C werd met 7 ml HNO_3 in 20 ml ijsazijn door druppelsgewijze toevoeging genitreerd, waarbij de kristallen eerst na de toevoeging van 1/4 van het nitreerzuur in oplossing gingen. Het produkt sloeg neer, werd
25 echter nog 3 uren geroerd, daarna afgezogen en met water en methanol gewassen. 15,6 g (94,9% Van de theorie) 7-Aceetamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine met smeltpunt 139 - 140°C werden verkregen.

Aan 22,4 g (88,4 mmol) 7-Aceetamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-
30 benzodioxepine in 2000 ml methanol werden bij terugvloei temperatuur 400 ml 4N HCl in methanol druppelsgewijze toegevoegd, waarna één nacht verder werd gekookt. Na het indampen nam men het residu in dichloormethaan op, waste met 2N soda en tweemaal met water, droogde boven natriumsulfaat en dampte opnieuw in. Het onzuivere produkt
35 werd uit alcohol herkristalliseerd. 17,1 g (92,0% Van de theorie) 7-amino-8-nitro-3,4-dihydro-1H-1,5-benzodioxepine met smeltpunt 125 - 126°C werden verkregen.

10,2 g (48,5 mmol) 7-Amino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine werden in 500 ml methanol met Raney-nikkel gehydrogeneerd.
40 Na afscheiden van de katalysator dampte men de oplossing in en her-

kristalliseerde het residu uit ethylacetaat-petroleumether (laag kookend). 7,7 g 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodixepine-7,8-diamine (88,0% van de theorie) met smeltpunt 97 - 102°C werden verkregen.

Analoog aan de werkwijze met 5,6-diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon (voorbeeld III) werden uit 10,4 g (57,7 mmol) 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7,8-diamine 8,5 g (66,4% van de theorie) 7,8-dihydro-1H,6H-(1,4-dioxepino(2,3-f)benzimidazool-2-thiol met smeltpunt 297 - 298°C bereid.

Voorbeeld A.

10 Men vervaardigt tabletten met de volgende samenstelling, die als werkzame stof een verbinding met de formule 1 of een zuuradditie-zout daarvan bevatten:

werkzame stof	50,0 mg	100,0 mg
melksuiker, poeder	100,0 mg	150,0 mg
15 maiszetmeel, wit	48,0 mg	145,0 mg
magnesiumstearaat	<u>2,0 mg</u>	<u>5,0 mg</u>
	200,0 mg	400,0 mg
	=====	=====

Het mengsel van fijngemalen werkzame stof, melksuiker en een deel van het maiszetmeel wordt met een plaksel van water en een tweede deel van het maiszetmeel geknead, gegranuleerd, gedroogd en gezeefd. Het granulaat wordt dan eerst met de rest van het maiszetmeel en daarna met het magnesiumstearaat gemengd. Het mengsel wordt tot 20 tabletten van 200 mg respectievelijk 400 mg geperst.

C O N C L U S I E S

1. Tricyclische imidazoolderivaten met de algemene formule 1, waarin R^1 een eventueel met alkyl met een klein aantal koolstofatomen of alkoxy met een klein aantal koolstofatomen gesubstitueerde 2-pyridylrest, n het getal 0 of 1, R^2 waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen, R^3 en R^4 elk waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen, A een rest met de formule 5, 6, 7, 8, 9, 10 of 11, m het getal 2 of 3, R^5 , R^6 , R^7 en R^8 elk waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen en R^9 waterstof en R^{10} waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen of R^9 en R^{10} tezamen een oxogroep voorstellen, echter met dien verstande, dat ten minste één van de groepen R^3 en R^4 alkyl met een klein aantal koolstofatomen voorstelt, wanneer A een rest met de formule 5 of $-(CH_2)_4-$ voorstelt, en de zuuradditie-zouten ervan.
2. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin A een rest met de in conclusie 1 gedefinieerde formule 7 voorstelt, waarbij R^5 , R^6 , R^7 en R^8 alle dezelfde betekenis, namelijk waterstof of alkyl met een klein aantal koolstofatomen, bezitten, R^3 en R^4 elk waterstof voorstellen en R^9 en R^{10} de in conclusie 1 aangegeven betekenis bezitten.
3. Verbindingen volgens conclusie 2, waarin R^5 , R^6 , R^7 en R^8 alle waterstof of alle methyl voorstellen.
4. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin A een rest met de in conclusie 1 gedefinieerde formule 9, 10 of 11 voorstelt.
5. Verbindingen volgens conclusies 1 - 4, waarin R^2 waterstof voorstelt.
6. Verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 5, waarin R^1 2-pyridyl of 5-methyl-2-pyridyl voorstelt.
7. 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-indeno(5,6-f)imidazool-6(1H)-on.
8. 6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool.
9. 6-[[5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benzimidazool.
10. 6-[[5-Methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool.
11. 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[[5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-indeno(5,6-d)imidazool.
12. 4-Methyl-2-[[5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naft(2,3-d)-imidazool, 4-methyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naft-(2,3-d)imidazool, 4-methyl-2-[[1-(2-pyridyl)ethyl]thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool, 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-

8103690

naft-(2,3-d)imidazool, 5,6 7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naft(2,3-d)imidazool, 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno-(5,6-d)imidazool-6(1H)-on, 5,7-dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazool-6(1H)-on, 2-methyl-6-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool, 2,2-dimethyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool, 2,2-dimethyl-6-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazool, 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazool, 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazool, 1,5,6,7-tetrahydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]indeno-(5,6-d)imidazool, 1,5,6,7-tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazool, 6,7-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool, 6,7-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazool, 1,8-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool, 1,8-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazool, 7,8-dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazool en 7,8-dihydro-2-[[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazool.

13. Verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 12 als farmaceutisch werkzame stoffen.

25 14. Verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 12 als farmaceutisch werkzame stoffen voor de remming van maagzuursecretie en vermindering van ulcera.

15. Werkwijze ter bereiding van verbindingen volgens één van de conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men

30 a) ter bereiding van verbindingen met formule 1, waarin n het getal 0 voorstelt, een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^3 , R^4 en A de in conclusie 1 aangegeven en Y de hierna aangegeven betekenis bezitten, met een verbinding met de algemene formule 3, waarin R^1 en R^2 de in 35 conclusie 1 aangegeven en Y' de hierna aangegeven betekenis bezitten, omzet, waarbij één van de groepen Y en Y' een mercaptogroep en de andere een afsplitsbare groep voorstelt, of

b) ter bereiding van verbindingen met formule 1, waarin n het getal 1 voorstelt, een overeenkomstige verbinding met formule 1, 40 waarin n het getal 0 voorstelt, oxydeert,

desgewenst een eventueel verkregen diastereoïsomerenmengsel in de diastereoïsomere racematen en/of een eventueel verkregen racemaat in de beide antipoden splitst en/of een verkregen vrije base in een zuuradditiezout en/of een verkregen zuuradditiezout in de vrije base 5 of in een ander zuuradditiezout omzet.

16. Geneesmiddel, dat een imidazoolderivaat volgens één van de conclusies 1 - 12 bevat.

17. Middel voor het remmen van de maagzuursecretie, dat een imidazoolderivaat volgens één van de conclusies 1 - 12 bevat.

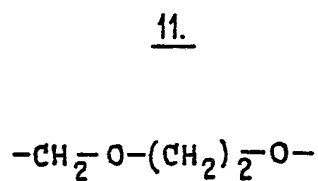
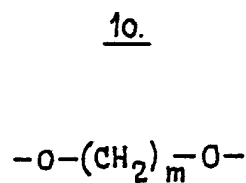
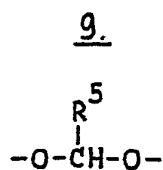
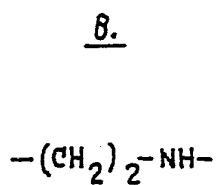
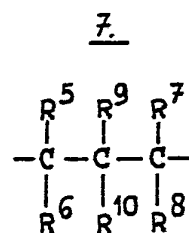
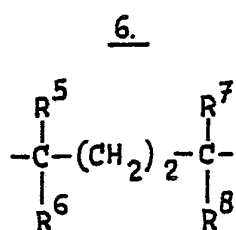
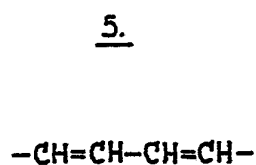
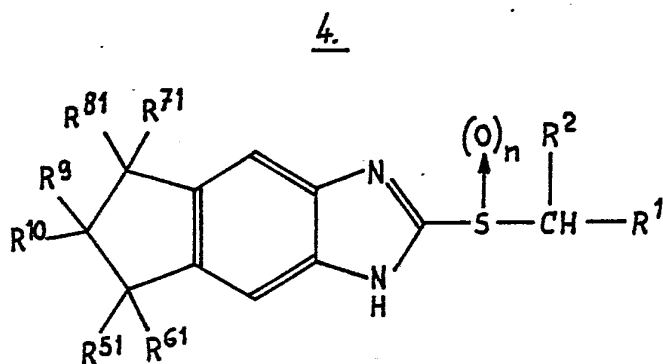
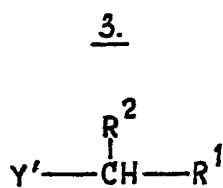
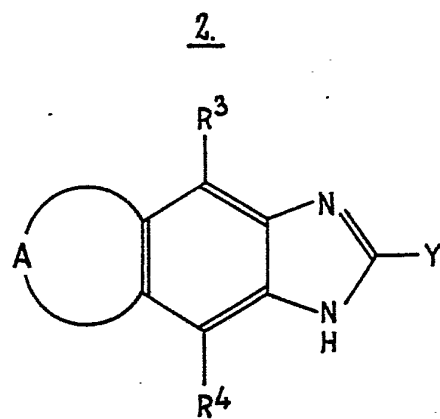
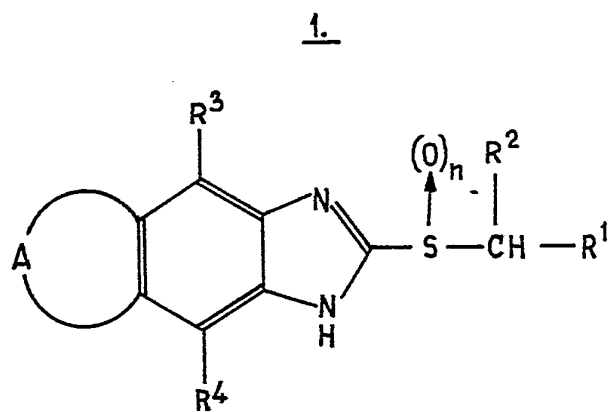
10 18. Anti-ulcusmiddel, dat een imidazoolderivaat volgens één van de conclusies 1 - 12 bevat.

19. Toepassing van een verbinding volgens één van de conclusies 1 - 12 bij de bestrijding respectievelijk voorkoming van ziekten.

15 20. Toepassing van een verbinding volgens één van de conclusies 1 - 12 bij de remming van de maagzuursecretie.

21. Toepassing van een verbinding volgens één van de conclusies 1 - 12 bij de verhindering van ulcera.

=====



8103690