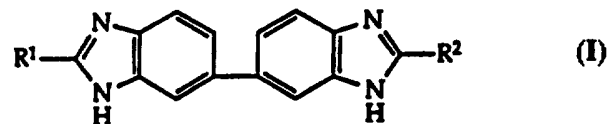


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07D 235/18, A61K 31/415, C07D 405/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/16042 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Mai 1996 (30.05.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH95/00255 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. November 1995 (02.11.95) (30) Prioritätsdaten: 3459/94-0 17. November 1994 (17.11.94) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse, 124, CH-4002 Basel (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAESLER, Walter [CH/CH]; Riehentorstrasse 28/12, CH-4058 Basel (CH). JI, Yu-Hua [CN/CH]; Riehenring 28, CH-4058 Basel (CH). LEUPIN, Werner [CH/CH]; Bündtenstrasse 16, CH-4401 Liestal (CH). (74) Anwälte: GROSSNER, Lutz usw.; Postfach 3255, CH-4002 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: ANTIBACTERIAL DIBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**(54) Bezeichnung:** ANTIBAKTERIELLE DIBENZIMIDAZOL-DERIVATE**(57) Abstract**

The invention concerns novel and known dibenzimidazoles of formula (I), in which R¹ and R² may be the same or different and are C₆H₄R³-, C₆H₃(OH)R⁴ or heterocyclyl, R³ represents hydroxy, amino, lower alkoxy or cyano, and R⁴ is halogen, lower alkyl or lower alkoxy, and pharmaceutically useful salts of compounds of general formula (I) which have an antibacterial effect, in particular against Staphylococcus, Enterococcus and Helicobacter pylori.

**(57) Zusammenfassung**

Neue und bekannte Dibenzimidazole der Formel (I), worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und C₆H₄R³-, C₆H₃(OH)R⁴- oder Heterocyclyl, R³ Hydroxy, Amino, niederes Alkoxy oder Cyano und R⁴ Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeuten, sowie pharmazeutisch anwendbare Salze von Verbindungen der (I), sind antibakteriell, besonders gegen Staphylococcus, Enterococcus und Helicobacter pylori.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

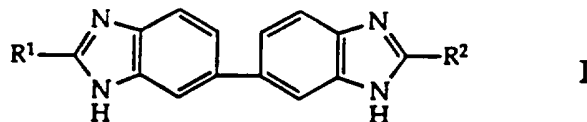
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

ANTIBAKTERIELLE DIBENZIMIDAZOL-DERIVATE

Die Erfindung betrifft Dibenzimidazol-Derivate. Im speziellen betrifft sie 2,2'-bis-substituierte 6,6'-Dibenzimidazole der allgemeinen Formel



worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und $C_6H_4R^3$ -,
 $C_6H_3(OH)R^4$ - oder Heterocyclyl,

R^3 Hydroxy, Amino, niederes Alkoxy oder Cyano und

10 R^4 Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeuten,
 sowie pharmazeutisch anwendbare Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Diese Verbindungen sind neu, mit Ausnahme des

15 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenols,
 3-[2'-(3-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenols,
 4-[2'-(4-Amino-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamins
 und des
 4-[2'-(4-Cyano-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitrils.

20 Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch
 anwendbaren Salze zeigen eine sehr gute antibakterielle Aktivität, vor
 allem gegen Gram-positive Pathogene wie Staphylococcus und

Enterococcus faecalis. Ferner zeigen sie auch eine gute Aktivität gegen Helicobacter pylori.

Sie sind daher für die Verhütung und Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch solche Krankheitserreger hervorgerufen werden.

Symmetrische bis-Benzimidazole sind in der Literatur als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Polybenzimidazolen beschrieben worden (J. Org. Chem., 42, 3485-3491 [1977]). Die Verwendung dieser Verbindungen als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere zur Verhütung oder Behandlung bakterieller Erkrankungen, ist neu.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch anwendbare Salze davon zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere als Wirkstoffe gegen bakterielle Krankheitserreger; Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder pharmazeutisch anwendbare Salze davon; die Verwendung dieser Verbindungen bei der Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten, die durch bakterielle Pathogene hervorgerufen werden und zur Herstellung von Heilmitteln für die erwähnten Indikationen; sowie die neuen Verbindungen der Formel I, deren pharmazeutisch anwendbaren Salze sowie die Herstellung der neuen Verbindungen und Salze.

Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "niederes Alkyl" bezeichnet zweckmässigerweise solche mit bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl, t-Butyl und dergleichen.

Halogen bedeutet Chlor, Brom, Fluor oder Jod.

Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bezeichnet einen über ein Sauerstoffatom gebundenen niederen Alkylrest.

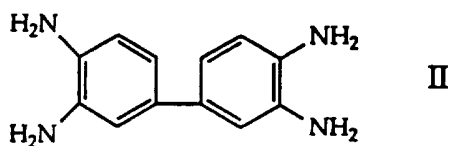
Im Sinne der vorliegenden Beschreibung bedeutet der Ausdruck "Heterocyclyl" einen 5- oder 6-gliedrigen ungesättigten Ring mit mindestens einem Heteroatom wie O, S oder N, beispielsweise Furyl, Pyranyl, Thienyl, Pyrrolyl oder Pyridyl.

Besonders bevorzugt zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe sind solche Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und $C_6H_4R^3$ - oder $C_6H_3(OH)R^4$ - bedeuten, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und worin ein Substituent vorzugsweise eine 4- oder gegebenenfalls eine 3-Stellung am Phenylring einnimmt.

Es wurde festgestellt, dass die antibakterielle Wirkung besonders hoch ist, wenn sich die Substituenten R^3 oder R^4 oder die Hydroxygruppe in $C_6H_3(OH)R^4$ - für R^1 oder R^2 in 4-Stellung befinden. Ganz besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen, worin sich eine Hydroxygruppe in 4-Stellung am Phenylring befindet. Die folgenden Verbindungen sind für eine Anwendung als therapeutische Wirkstoffe besonders bevorzugt:

- 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
- 3-[2'-(3-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
- 4-[2'-(4-Amino-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamin;
- 2-Fluor-4-[2'-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
- 4-[2'-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol;
- 5-[2'-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol;
- 2,2'-bis-(4-Methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
- 2,2'-bis-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
- 4-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
- 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril.

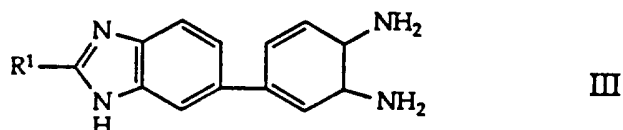
Die symmetrisch substituierten Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung besitzen, können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel



mit einem Ueberschuss einer reaktiven, den Rest R^1 oder R^2 liefernden Verbindung umsetzt.

Die unsymmetrisch substituierten Verbindungen der Formel I, worin R¹ und R² nicht die gleiche Bedeutung besitzen, können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel II gleichzeitig mit zwei verschiedenen reaktiven, die Reste R¹ und R² liefernden Verbindungen umsetzt.

Eine weitere Möglichkeit, symmetrische oder unsymmetrische Verbindungen der Formel I herzustellen, besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel



worin R¹ die obige Bedeutung hat, mit einem reaktiven, die Reste R¹ oder R² liefernden Mittel umsetzt.

Sowohl die symmetrisch substituierten Verbindungen als auch die unsymmetrisch substituierten Verbindungen der Formel I können erwünschtenfalls in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt werden.

Als reaktive Verbindungen, die für die Herstellung der Verbindungen der Formel I geeignet sind, können beispielsweise die folgenden verwendet werden:

3- oder 4-Hydroxy-benzaldehyd,
 Ethyl-imid-ester der 4-Hydroxy-benzoessäure,
 4-Amino-benzaldehyd,
 3-Fluor-4-hydroxy-benzaldehyd,
 4-Hydroxy-3-methyl-benzaldehyd,
 4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd,
 4-Methoxy-benzaldehyd,
 4-Ethoxy-benzaldehyd,
 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd,
 Ethyl-imid-ester der Furancarbonsäure,
 4-Cyano-benzaldehyd.

Geeignet sind auch andere, entsprechend substituierte Aldehyde, Säuren, Ester, Anhydride, Alkylimide oder Acylhalogenide (beschrie-

ben in Chem. Rev. 74, 279-314; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Part I, Vol. 40, pp. 1-286, 1981; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5, pp. 457-487).

5 Bei der Herstellung der symmetrisch substituierten Verbindungen der Formel I wird 3,3'-Diamin-benzidin (II) mit einer reaktiven, den Rest R¹ oder R² liefernden Verbindung umgesetzt.

10 Zweckmässigerweise geht man dabei so vor, dass das 3,3'-Diamin-benzidin mit der 2-fachen Menge des reaktiven Derivates in einem Lösungsmittel, z.B. Ethanol, mehrere Stunden bei Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels umgesetzt wird.

15 Als Zusatz für die Herstellung der Verbindungen der Formel I eignen sich besonders Na₂S₂O₅ oder Nitrobenzol, wenn als reaktive Derivate Aldehyde verwendet werden. Werden Säuren, Ester, Anhydride, Alkylimide oder Acylhalogenide verwendet, eignen sich HCl (J. Chem. Soc., 2393-2399, [1928]), Polyphosphorsäure (J. Amer. Chem. Soc. 79, 427-429 [1957]) oder gegebenenfalls Nitrobenzol (Synth. Commun. 20, 955-963 [1990]).

Die Herstellung unsymmetrisch substituierter Dibenzimidazole kann auf ähnliche Weise erfolgen.

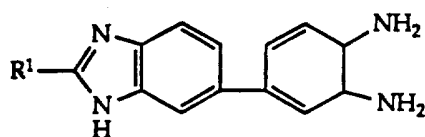
20 Ausgehend vom 3,3'-Diamin-benzidin (II) erfolgt die Umsetzung mit zwei verschiedenen reaktiven Verbindungen, beispielsweise mit zwei unterschiedlich substituierten Aldehyden.

25 So erhält man die Verbindung 4-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol beispielsweise durch Umsetzung von 3,3'-Diaminbenzidin mit 4-Hydroxy-benzaldehyd und 4-Ethoxy-benzaldehyd in Ethanol und Zugabe von Na₂S₂O₅ nach mehrstündigem Rühren am Rückfluss.

30 Die Reaktionslösung enthält ausser den unsymmetrisch substituierten Dibenzimidazolen auch die entsprechenden symmetrischen Verbindungen.

Symmetrisch oder unsymmetrische substituierte Dibenzimidazol-Derivate erhält man auch, wenn man eine Verbindung der Formel

- 6 -



III

mit einer oben genannten reaktiven Verbindung umgesetzt, die den Rest R¹ oder R² liefert. Die Umsetzung erfolgt analog dem oben beschriebenen Verfahren.

5 Die pharmazeutisch anwendbaren Salze können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Die freien Basen der Formel I können beispielsweise mit folgenden anorganischen oder organischen Säuren in die entsprechenden Salze überführt werden: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,
10 Citronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

Bevorzugte Salze sind die Hydrochloride, die aus den basischen Verbindungen der Formel I, z.B. mit einer methanolischen HCl-Lösung, hergestellt werden können.
15

Die für die Herstellung der Verbindungen der Formel I benötigten Ausgangsverbindungen sind bekannte Handelsprodukte, z.B. die Verbindung II, oder können nach an sich bekannten Methoden leicht hergestellt werden.

20 So kann man z.B. die Verbindung III durch Umsetzung von 3-Amino-3'-nitro-benzidin mit einer reaktiven, den Rest R¹ liefernden Verbindung, beispielsweise mit 4-Hydroxy-benzaldehyd, erhalten, indem anschliessend die Nitrogruppe des isolierten Zwischenproduktes zur Aminogruppe hydriert wird. Die Hydrierung erfolgt
25 nach in der Literatur beschriebenen Verfahren, beispielsweise mit Wasserstoff oder Hydrazin im Beisein von Raney-Nickel.

Die erhaltene Verbindung III kann dann, wie beschrieben, mit einer weiteren, den Rest R¹ oder R² liefernden Verbindung, zu den Dibenzimidazolen der Formel I umgesetzt werden. Alle für die
30 Herstellung der Verbindung I benötigten reaktiven Verbindungen, die die Reste R¹ oder R² enthalten, sind bekannte Verbindungen und/oder

können nach in der Literatur beschriebenen Verfahren auf analoge Weise hergestellt werden.

Beispielsweise kann der Ethyl-imid-ester der 4-Hydroxybenzoesäure wie folgt hergestellt werden:

5 4-Hydroxy-benzonitril wird in einem Lösungsmittelgemisch, beispielsweise in einem Chloroform-Ethanol-Gemisch, bei Raumtemperatur mehrmals mit trockenem HCl-Gas behandelt, wobei das entstandene Hydrochlorid zwischendurch abgetrennt wird. Der entstandene Ester kann dann ohne weitere Reinigung zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

10

Wie eingangs erwähnt, haben die substituierten 6,6'-Dibenzimidazole der Formel I und deren pharmazeutisch anwendbaren Salze äusserst wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Ihre Wirkung gegen verschiedene Bakterienstämme, vor allem ihre sehr gute Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien, zeigt die Tabelle 1 (in vitro).

15

Bewertung der antibakteriellen Aktivität

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) der untersuchten Substanzen gegen gram-positive und gram-negative Stämme wurde mit Standard-Agar-Methoden bestimmt. Die Verbindungen wurden in einer geringen Menge Dimethylsulfoxid gelöst, mit Wasser verdünnt und in verflüssigtem DST-Agar bei 50°C inkorporiert. Die so hergestellten Agarplatten wurden unmittelbar nachher im Versuch verwendet. Die Testkonzentrationen lagen zwischen 128 und 0,06 µg/ml. Die bakteriellen Impflösungen wurden aus über Nacht bebrüteten Vorkulturen zubereitet, verdünnt und auf die Agar-Oberfläche mit einem Beimpfungsgerät (Denley A400) aufgetragen. Die Platten wurden 20 Stunden bei 35°C inkubiert. Die MHK wurde ermittelt als niedrigste Substanzkonzentration, die ein sichtbares Wachstum verhindert. Eine kaum sichtbare Trübung und das Wachstum von weniger als 5 Kolonien wurden vernachlässigt. Die Bestimmungen der antibakteriellen Aktivitäten (Tab. 1) wurden sowohl für die freien Basen als auch für das Hydrochlorid-Salz einer jeden

20

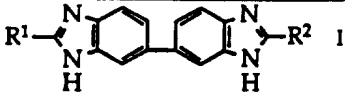
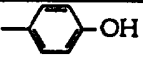
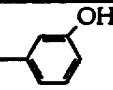

25

30


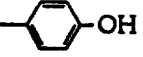
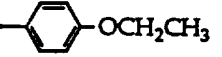

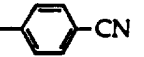
Verbindung durchgeführt. Innerhalb des experimentellen Fehlers wurden die gleichen Werte erhalten.

Die antibakteriellen Aktivitäten gegen *Helicobacter pylori* wurden analog der oben beschriebenen Methode durchgeführt, mit den
5 folgenden Änderungen: Die Verbindungen wurden in Müller-Hinton Agar mit 5% Schafblutzusatz inkorporiert. Die Testkonzentrationen lagen zwischen 10 und 0,1 µg/ml. Die Vorinkubationszeit betrug 5 Tage, die Inkubationszeit 4 Tage für *H. pylori* K 1585 und 7 Tage für *H. pylori* PN 81.

Tabelle 1 Antibakterielle Aktivität in vitro
Minimale Hemmkonzentration (MHK) in µg/ml

	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²
			
Bakterienstämme	Beispiel 5	Beispiel 6	Beispiel 7
E. coli 1346	≤0,12	2,00	≤0,12
E. coli DC2	≤0,12	1,00	≤0,12
E. coli 25922	>128	>128	>128
E. coli 1527 E	>128	>128	>128
E. coli 159 R	>4		
E. coli B	≤0,12	0,50	0,25
E. coli K12 KEA-12 (GyrA)	>128	>128	>128
E. coli H560	>128	>128	>128
E. coli AS-19	0,25	1,00	4,00
K. oxytoca 1082E	>128	>128	>128
S. marcescens	>128	>128	>128
E. cloacae P 99	>128	>128	>128
P. aeruginosa 799/61	>128	>128	>128
P. aeruginosa 3351	>128	>128	>128
P. aeruginosa BA	>128	>128	>128
Helicobacter pylori K 1585	1		
Helicobacter pylori PH 81	<0,1		
Staph. aureus 887	≤0,12	2,00	2,00
Staph. aureus 25923	≤0,12	2,00	1,00
Staph. haemolyticus 75	≤0,06	1,00	>0,12
E. faecalis 6	≤0,06	2,00	≤0,12
B. subtilis ATCC 585369	≤0,12	2,00	2,00
S. aureus 101	>32	0,12	
S. aureus 853	0,25		
S. haemolyticus 91	0,12		

R ¹ = R ²	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²	R ¹ = R ²
Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Beispiel 8	Beispiel 9
	2,00	64,00	≤0,25	8,00	16,00
32,00	4,00	8,00	2,00	64,00	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
8,00	0,50	16,00	≤0,25	8,00	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
8,00	4,00	>128	1,00	32,00	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	>128	>128	>128	>128	>128
>64	1	>128	>128	>128	>128
>64	< 0,1	>128	>128	>128	>128
16,00	≤0,25	8,00	0,50	0,50	≤0,5
8,00	≤0,25	4,00	0,50	1,00	2,00
0,25	≤0,25	4,00	≤0,25	≤0,25	1,00
2,00	≤0,25	4,00	32,00	>128	64,00
8,00	0,50	32,00	≤0,25	0,50	≤0,5
16,00	≤0,25				
8,00	≤0,25				

$R^1 = R^2$ 	$R^1 =$  $R^2 =$ 	$R^1 =$  $R^2 =$ 
Beispiel 10	Beispiel 11	Beispiel 12
8,00 1,00 >128 >128 >128 >128 0,50 >128 >128 >128 >128 >129 >128	0,25 1,00 >128 >128 0,50 >128 >128 0,50 >128 >128 >128 >128 >128 1 < 0,1	1,00 8,00 >128 >128 2,00 >128 >128 32,00 >128 >128 >128 >128 >128 >128
2,00 4,00 0,25 >128	0,25 0,25 0,12 0,50 0,25 0,50 0,25	2,00 1,00 0,25 4,00 2,00 4,00 2,00

Die erfindungsgemässen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die parenterale oder enterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Anästhetika oder Puffer. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze kommen vorzugsweise für die parenterale Applikation in Betracht und werden zu diesem Zweck bevorzugt als Lyophilisate oder Trockenpulver zur Verdünnung mit üblichen Agenzien wie Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung, zubereitet.

Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutisch verträglichen Salze davon mit Basen kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten und dem zu bekämpfenden Krankheitserreger anzupassen.

Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon und gegebenenfalls eine oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

Synthese der symmetrisch-substituierten bis-BenzimidazoleBeispiel 12-Fluor-4-[2'-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol5 Methode A

0,43 g (2 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin und 0,56 g (4 mmol) 3-Fluor-4-hydroxy-benzaldehyd wurden in 50 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung aus 0,38 g (2 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ und 5 ml Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden unter Rückfluss gerührt.

10 Unlösliche Produkte wurden abfiltriert. Durch Zugabe von 60 ml Wasser wurde das Produkt ausgefällt, abfiltriert und mit 100 ml heissem Methanol behandelt. Die methanolische Lösung wurde filtriert und das Filtrat mit einer methanolischen HCl-Lösung versetzt. Nach teilweiser Abdestillation des Lösungsmittels fiel das

15 Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle aus. Ausbeute: 610 mg (58%).

Beispiel 22.2'-Dimethyl-6.6'-dibenzimidazol-2.2'-ylen-diphenol

2,14 g (10 mmol) 3,3'-Diaminobenzidin, 2,72 g (20 mmol) 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd und 1,9 g (10 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ergaben analog Method A 1,1 g Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle.

20 Ausbeute: 47%.

Beispiel 34-[2'-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol

25 1,07 g (5 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 1,54 g (10 mmol) 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd und 0,95 g (5 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ergaben analog Methode A 0,2 g Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 8%.

- 14 -

Beispiel 45-[2'-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol

5 1,07 g (5 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 1,54 g (10 mmol) 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd und 0,95 g (5 mmol) Na₂S₂O₅ ergaben analog Methode A 0,4 g Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 17%.

Beispiel 54-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol

10 4,29 g (20 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 4,88 g (40 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 3,8 g (20 mmol) Na₂S₂O₅ ergaben analog Methode A 2,09 g Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 25%.

Methode B

15 2,14 g (10 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin und 4.05 g (20 mmol) des Ethyl-imido-ester-hydrochlorids der 4-Hydroxy-benzoesäure wurden in 300 ml Ethanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde anschliessend auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser fiel ein feiner weisser Niederschlag
20 aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus einer methanolischen HCl-Lösung umkristallisiert. Das Dihydrochlorid wurde in Form beiger Kristalle erhalten. Ausbeute: 1,45 g (25%).

Beispiel 63-[2'-(3-Hydroxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol

25 1,07 g (5 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 1,22 g (10 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd und 0,95 g (5 mmol) Na₂S₂O₅ ergaben analog Methode A 1,2 g Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 57%.

Beispiel 74-[2'-(4-Amino-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamin

5 5,35 g (25 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 5,55 g (50 mmol) 4-Amino-benzaldehyd und 4,75 g (25 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ergaben analog Methode A 0,35 g Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute: 5%.

Beispiel 82.2'-bis-(4-Methoxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol

10 1,07 g (5 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 1,36 g (10 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd und 0,95 g (5 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ergaben analog Method A 0,41 g Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle. Ausbeute: 18%.

Methode C

15 Eine Mischung aus 1,07 g (5 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin und 1,49 g (11 mmol) 4-Methoxy-benzaldehyd, gelöst in 50 ml Nitrobenzol, wurde bei 140°C 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung durch Vakuumdestillation eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch über eine Florosil-Säule gereinigt. Als Eluierungsmittel wurde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (98:2 - 90:10) verwendet. Die entsprechende Fraktion
20 wurde gesammelt und ergab 1,34 g 2,2'-bis-(4-Methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol in Form eines beigen Feststoffs. Ausbeute: 56%.

Beispiel 92.2'-bis-(4-Ethoxy-phenyl)-6.6'-dibenzimidazol

25 2,14 g (10 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 3,0 g (20 mmol) 4-Ethoxybenzaldehyd und 1,9 g (10 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ergaben analog Methode A 3,4 g Dihydrochlorid in Form weisser Kristalle. Ausbeute: 72%.

- 16 -

Beispiel 102,2'-Difuran-2-yl-6,6'-dibenzimidazol

0,64 g (3 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin und 1,05 g (6 mmol) Ethyl-
imido-ester der Furan-2-carbonsäure ergaben analog Methode B 0,16 g
5 Dihydrochlorid in Form beiger Kristalle. Ausbeute 12%.

Synthese der asymmetrisch-substituierten bis-BenzimidazoleBeispiel 114-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol

3,15 g (15 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 1,83 g (15 mmol) 4-
10 Hydroxybenzaldehyd und 2,75 g (15 mmol) 4-Ethoxybenzaldehyd
wurden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 2,85 g (15 mmol) Na₂S₂O₅,
gelöst in 20 ml Wasser, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24
Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend filtriert. Zum Filtrat
gab man 100 ml Wasser, um das Produkt auszufällen. Der Feststoff
15 wurde abfiltriert und durch Säulenchromatographie gereinigt (400 g
Silicagel; Methylenchlorid:Methanol (9:1) wurde als Eluierungsmittel
verwendet). Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Es
bildeten sich 0,4 g gelbliche Kristalle von 4-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-
dibenzimidazol-2-yl]-phenol. Ausbeute: 6%.

20

Beispiel 124-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril

4,28 g (20 mmol) 3,3'-Diamino-benzidin, 2,44 g (20 mmol) 4-
Hydroxybenzaldehyd und 2,62 g (20 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd wurden
in 500 ml Ethanol gelöst und mit 3,8 g (20 mmol) Na₂S₂O₅, gelöst in 100
25 ml Wasser, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden am
Rückfluss gekocht und anschliessend wurde filtriert. Durch Zugabe
von 500 ml Wasser zum Filtrat wurde das Produkt ausgefällt und
abermals filtriert. Das Rohprodukt (6,7 g) wurde durch Säulen-
chromatographie gereinigt (Silicagel; Methylenchlorid:Methanol (9:1)
30 wurde als Eluierungsmittel verwendet). Das Produkt wurde aus
Methanol umkristallisiert. Es entstanden 0,8 g gelbliche Kristalle von

4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril.
Ausbeute: 10%.

Herstellung der Zwischenprodukte

Beispiel 13

5 Ethyl-imido-ester der 4-Hydroxy-benzoesäure

22,4 g (188 mmol) 4-Hydroxybenzonnitril wurden in 200 ml Chloroform und 50 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren und Kühlen (die Temperatur der Lösung sollte nie 20°C übersteigen) wurde trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Das Hydrochlorid fiel als
10 weisser kristalliner Niederschlag aus. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionslösung filtriert und das Rohprodukt in 150 ml Ethanol suspendiert. Unter Rühren und Kühlung (die Temperatur der Lösung sollte ca. 20°C betragen) wurde nochmals trockenes HCl-Gas in die
15 Lösung bis zur Sättigung eingeleitet. Die weissen Kristalle wurden abfiltriert und ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Ausbeute: 18,0 g. Smp. 207-209°C (Zers.).

Beispiel 14

Ethyl-imido-ester der Furan-2-carbonsäure

Die Synthese erfolgte in Analogie zu Beispiel 13.

20 9,3 g (0,2 Mol) 2-Cyano-furan ergaben 4,8 g farblose Kristalle. Ausbeute: 27% des entsprechenden Hydrochlorids des Imido-esters. Smp. 117-119°C.

Tabelle 2 Charakteristik der Verbindungen der Beispiele 1-12

Beispiel Nr. freie Base; Hydrochlorid	¹ H-NMR Spektren *	Rf- Werte **	m.p. (°C)
4 4 (2HCl)	6,94 (d,4H); 7,52 (dd,2H); 7,63 (dd,2H); 7,78 (s,2H), 8,04 (d,4H). 7,11 (d,4H); 7,89 (s,4H); 8,01 (s, 2H); 8,26 (d,4H)	0,09 (9:1) 0,77 (3:1)	> 260
5 5 (2HCl)	6,92 (dd,2H); 7,37 (t,2H); 7,55 -7,70 (m,8H); 7,84 (s,2H) 7,19 (dd,2H); 7,53 (t,2H); 7,73 (s,2H); 7,82 (d,2H); 7,94 (m,4H); 8,07 (s,2H)	0,29 (9:1)	> 260
6 6 (2HCl)	6,74 (d,4H); 7,68 (m,4H); 7,86 (s,2H); 7,91 (d,4H) 6,80 (d,4H); 7,84 (s,4H); 7,95 (s,2H); 8,09 (d,4H)	0,09 (9:1) 0,63 (3:1)	> 260
1 2 (2HCl)	7,12 (t,2H); 7,54 (d,2H); 7,65 (d,2H); 7,81 (s,2H); 7,88 (dd,2H); 7,96 (dd,2H) 7,29 (t,2H); 7,88 (s,4H); 8,00 (s,2H); 8,09 (dd,2H); 8,27 (dd,2H)	0,15 (9:1)	> 260
2 2 (2HCl)	2,24 (s,6H); 6,94 (d,2H); 7,50 (dd,2H); 7,61 (dd,2H), 7,77 (s,2H); 7,86 (dd,2H); 7,95 (s,2H) 2,25 (s,6H); 7,12 (d,2H); 7,86 (s,4H); 7,97 (s,2H); 8,11 (dd,2H); 8,16 (d,2H)	0,0 (0:1) 0,80 (3:1)	> 260
3 3 (2HCl)	3,91 (s,6H); 6,94 (d,2H); 7,52 (dd,2H); 7,6-7,7 (m,4H); 7,78 (d,4H) 3,96 (s,6H); 7,10 (d,1H); 7,85-7,92 (m,6H); 8,01 (s,2H); 8,09 (d,2H)	0,2 (9:1)	> 260
7 7 (2HCl)	3,87 (s,6H); 7,11 (d,2H); 7,50-7,70 (m,10H) 3,93 (s,6H); 7,28 (d,2H); 7,72 (s,2H); 7,82 (d,2H); 7,86 (s,4H); 7,99 (s,2H)	0,20 (9:1)	> 260
8 8 (2HCl)	3,86 (s,6H); 7,13 (d,4H); 7,53 (d,2H); 7,66 (d,2H); 7,82 (s,2H); 8,16 (d,4H) 3,92 (s,6H); 7,30 (d,4H); 7,88 (q,4H); 8,00 (s,2H); 8,37 (d,4H)	0,59 (9:1)	> 260
9 9 (2HCl)	1,38 (t,6H); 4,13 (q,4H); 7,12 (d,4H); 7,55 (dd,2H); 7,66 (d,2H); 7,82 (s,2H); 8,14 (d,4H) 1,39 (t,6H); 4,18 (q,4H); 7,25 (d,4H); 7,84 (q,4H); 7,97 (s,2H); 8,32 (d,4H)	0,41 (9:1)	> 260

10 10 (2HCl)	6,80 (d,2H); 7,37 (d,2H); 7,62 (d,2H); 7,70 (d,2H); 7,85 (s,2H); 8,04 (s,2H) 6,95 (dd,2H); 7,79 (d,2H); 7,85 (s,4H); 7,98 (s,2H); 8,26 (dd,2H)	0,45 (9:1)	> 260
11 11 (2HCl)	1,38 (t,3H); 4,17 (q,2H); 7,06 (d,2H); 7,20 (d,2H); 7,70-7,70 (m,4H); 7,94 (s,2H); 8,18 (d,2H); 8,25 (d,2H) 1,39 (t,3H); 4,19 (q,2H); 7,11 (d,2H); 7,27 (d,2H); 7,88 (s,4H); 8,00 (s,2H); 8,26 (d,2H); 8,35 (d,2H)	0,25 (9:1)	> 260
12 12 (2HCl)	6,94 (d,2H); 7,54 (dd,1H); 7,62 (t,2H); 7,75 (breites s, 1H); 7,82 (s,2H); 8,04 (d,2H); 8,06 (d,2H); 8,38 (d,2H) 7,12 (d,2H); 7,74 (d,1H); 7,85 (d,1H); 7,90 (s,2H); 8,01 (s,2H); 8,12 (d,2H); 8,24 (d,2H); 8,45 (d,2H)	0,22 (9:1)	> 260

* ¹H-NMR-Spektren wurden bei 250 MHz in DMSO-d₆ bei einer Temperatur von 298°k aufgenommen. Die Konzentration der Verbindungen lag bei 2 mmol. Die chemischen Verschiebungen δ (\pm 0,02 ppm) wurden gemessen relativ zu δ (TMS) = 0,0 ppm; s = Singulet, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplet.

** Die R_f-Werte wurden auf einer mit Si-beschichteten Glasplatte (Merck) gemessen. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus 9 Volumenteilen Methylenchlorid und 1 Teil Methanol (9:1) oder eine Lösung aus 3 Volumenteilen Methylenchlorid und 1 Teil Methanol (3:1) verwendet.

- 20 -

Beispiel A

Es werden in üblicher Weise Ampullen für eine intramuskuläre Verabreichung hergestellt:

Ein Lyophilisat von 1 g 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol-hydrochlorid (1:2) wird auf übliche Art und Weise hergestellt und in eine Ampulle gefüllt. Vor der Verabreichung wird das Lyophilisat mit 2,5 ml 2%iger Lidocain-Hydrochloridlösung behandelt.

Beispiel B

Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

	<u>mg/Tablette</u>
4-[2'-(4-Amino-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamin	1
15 Milchzucker	103
Maisstärke	25
Mikrokristalline Cellulose	70
Magnesiumstearat	<u>1</u>
	Total 200

20 Beispiel C

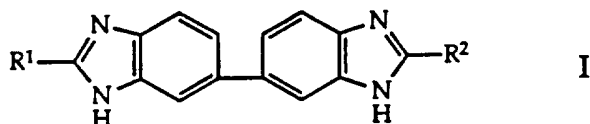
Es werden Kapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

	<u>mg/Kapsel</u>
2,2'-Dimethyl-6,6'-dibenzimidazol-2,2'-ylen-diphenol	1
Milchzucker	164
25 Maisstärke	30
Talk	<u>5</u>
	Total 200

Der Wirkstoff, Milchzucker und Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt. Man bringt das Gemisch wieder in den Mischer zurück, gibt den Talk zu und vermengt gründlich. Das Gemisch wird maschinell in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

- 5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und $C_6H_4R^3$ -,
 $C_6H_3(OH)R^4$ - oder Heterocyclyl,
 R^3 Hydroxy, Amino, niederes Alkoxy oder Cyano und
 R^4 Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeuten,
 10 sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon, zur Anwendung als
 therapeutische Wirkstoffe, insbesondere als Wirkstoffe gegen
 bakterielle Krankheitserreger.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^1 und R^2 gleich
 oder verschieden sein können und $C_6H_4R^3$ oder $C_6H_3(OH)R^4$ bedeuten,
 R^3 und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin
 15 ein Substituent vorzugsweise eine 4- oder gegebenenfalls eine 3-
 Stellung am Phenylring einnimmt.

3. 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
 3-[2'-(3-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
 4-[2'-(4-Amino-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamin;
 20 2-Fluor-4-[2'-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-
 phenol;
 4-[2'-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-
 methoxy-phenol;
 5-[2'-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-
 25 methoxy-phenol;
 2,2'-bis-(4-Methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
 2,2'-bis-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
 4-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril

- 30 als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

4. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, ausgenommen

- 5 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol,
 3-[2'-(3-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol,
 4-[2'-(4-Amino-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenylamin,
 4-[2'-(4-Cyano-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril

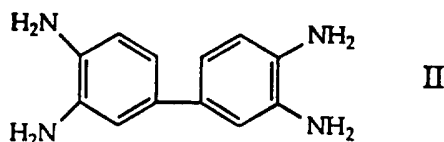
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

5. Verbindungen gemäss Anspruch 4, worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und C₆H₄R³ oder C₆H₃(OH)R⁴ bedeuten, R³ und R⁴ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und wovon ein Substituent vorzugsweise eine 4- oder gegebenenfalls eine 3-Stellung am Phenylring einnimmt.

6. 2-Fluor-4-[2'-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
 15 4-[2'-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol;
 5-[2'-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-2-methoxy-phenol;
 2,2'-bis-(4-Methoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
 20 2,2'-bis-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol;
 4-[2'-(4-Ethoxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-phenol;
 4-[2'-(4-Hydroxy-phenyl)-6,6'-dibenzimidazol-2-yl]-benzonnitril.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Ansprüchen 4-6, dadurch gekennzeichnet, dass man

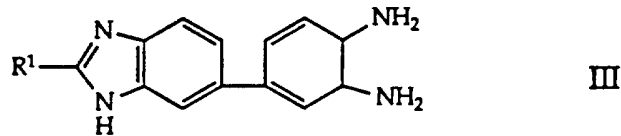
- 25 a) die Verbindung der Formel



mit einem Ueberschuss einer reaktiven, den Rest R¹ oder R² liefernden Verbindung umsetzt, oder

- 30 b) die Verbindung der Formel II gleichzeitig mit zwei verschiedenen reaktiven, die Reste R¹ und R² liefernden Verbindungen umsetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel



5 worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer reaktiven, den Rest R¹ oder R² liefernden Verbindung
umsetzt, und

d) erwünschtenfalls eine basische Verbindung mittels einer Säure
in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt.

10 8. Arzneimittel, insbesondere antibakterielle Mittel, enthaltend
eine oder mehrere Verbindungen der in Anspruch 1 definierten
allgemeinen Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon,
und ein oder mehrere therapeutisch inerte Excipientien.

15 9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und
pharmazeutisch annehmbare Salze davon zur Herstellung von Heil-
mitteln zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen, insbesondere
Infektionen mit Staphylococcus, Enterococcus faecalis und
Helicobacter pylori.

20 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon bei der Bekämpfung
von Krankheiten bzw. der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere
bei der Verhütung oder Behandlung bakterieller Erkrankungen bzw.
zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

25 11. Verbindungen nach Anspruch 4-6, sofern nach dem
Verfahren gemäss Anspruch 7 oder einem dazu äquivalenten
Verfahren hergestellt.

12. Die Erfindung, wie sie hervor beschrieben ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 95/00255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D235/18 A61K31/415 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 18, 3 May 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 143422g, K. NIUME ET AL. 'Novel thermostable polymers from bis-o-aminophenylbenzimidazoles and aromatic tetracarboxylic dianhydrides.' page 7 ;column 2 ; see the abstract and the compound of general formula I & J. POLYM. SCI., POLYM. CHEM. ED., vol.19, no.7, 1981 pages 1745 - 1755 <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	4,5,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 1996

Date of mailing of the international search report

14.02.1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No
PCT/CH 95/00255

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, DALTON TRANSACTIONS, no.3, 7 February 1994, LETCHWORTH GB pages 263 - 272 M. HAGA ET AL. 'Synthesis and Proton-coupled Redox Properties of Mononuclear or Asymmetric Dinuclear Complexes of Ruthenium, Rhodium and/or Osmium containing 2,2'-Bis(2-pyridyl)-6,6'-Bibenzimidazole' see page 263, column 2, the compound H2L and the last 3 lines this page ---</p>	4,5,7
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26, 29 December 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no. 125250d, J. PRESTON 'Polyamides containing heterocyclic groups.' page 31 ;column 1 ; see column 2, lines 11-12 & FR,A,1 566 254 (MONSANTO CO.) 9 May 1969 ---</p>	4,5
A	<p>US,A,3 592 821 (M. SCHELLENBAUM ET AL.) 13 July 1971 see the whole document -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 95/00255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-1566254	09-05-69	AT-A- 300369	15-06-72
		AT-A- 295856	15-12-71
		BE-A- 709304	12-07-68
		CA-A- 924842	17-04-73
		DE-A- 1745165	05-08-71
		GB-A- 1220455	27-01-71
		GB-A- 1222050	10-02-71
		NL-A- 6800542	15-07-68
		US-A- 3484407	16-12-69

US-A-3592821	13-07-71	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00255

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07D235/18 A61K31/415 C07D405/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 18, 3. Mai 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 143422g, K. NIUME ET AL. 'Novel thermostable polymers from bis-o-aminophenylbenzimidazoles and aromatic tetracarboxylic dianhydrides.' Seite 7 ;Spalte 2 ; siehe den abstract und die Verbindung der allgemeinen Formel I & J. POLYM. SCI., POLYM. CHEM. ED., Bd.19, Nr.7, 1981 Seiten 1745 - 1755 --- -/--	4,5,7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
24. Januar 1996	14.02.1996
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Fink, D

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Anales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00255

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, DALTON TRANSACTIONS, Nr.3, 7. Februar 1994, LETCHWORTH GB Seiten 263 - 272 M. HAGA ET AL. 'Synthesis and Proton-coupled Redox Properties of Mononuclear or Asymmetric Dinuclear Complexes of Ruthenium, Rhodium and/or Osmium containing 2,2'-Bis(2-pyridyl)-6,6'-Bibenzimidazole' siehe Seite 263, Spalte 2, die Verbindung H2L und die letzten 3 Zeilen dieser Seite ---	4,5,7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26, 29. Dezember 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no. 125250d, J. PRESTON 'Polyamides containing heterocyclic groups.' Seite 31 ;Spalte 1 ; siehe die Spalte 2, Zeilen 11-12 & FR,A,1 566 254 (MONSANTO CO.) 9. Mai 1969 ---	4,5
A	US,A,3 592 821 (M. SCHELLENBAUM ET AL.) 13. Juli 1971 siehe das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00255

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-1566254	09-05-69	AT-A- 300369 AT-A- 295856 BE-A- 709304 CA-A- 924842 DE-A- 1745165 GB-A- 1220455 GB-A- 1222050 NL-A- 6800542 US-A- 3484407	15-06-72 15-12-71 12-07-68 17-04-73 05-08-71 27-01-71 10-02-71 15-07-68 16-12-69
US-A-3592821	13-07-71	KEINE	