



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 000 574
A1

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 78100489.0

Anmeldetag: 24.07.78

Int. Cl.²: C 07 D 235/24, C 07 D 235/12,
C 07 D 405/00, C 07 D 409/00,
C 07 D 401/00, A 61 K 31/415,
C 07 C 49/80, C 07 C 87/58,
C 07 C 49/76, C 07 C 87/52,

Priorität: 01.08.77 HU CI001761
27.02.78 CH 2094/78

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.02.79 Bulletin 79/3

Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Patentabteilung Postfach
CH-4002 Basel. (CH)

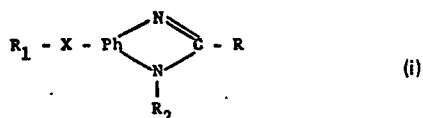
Erfinder: Habicht, Ernst, Dr.
Bienenstrasse 13
CH-4104 Oberwil. (CH)

Erfinder: Ferrini, Pier Giorgio, Dr.
Im Rehwechsel 22
CH-4102 Binningen. (CH)

Erfinder: Sallmann, Alfred, Dr.
Joachimackerstrasse 12
CH-4103 Bottmingen. (CH)

Benzimidazol-2-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft insbesondere antiallergisch wirk-
same *benz*-substituierte Benzimidazol-2- derivate der Formel



worin R eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe ist, R₁ einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, R₂ für Wasserstoff oder einen aliphatischen Rest steht, und Ph eine den Rest R₁-X enthaltende 1,2-Phenylengruppe darstellt, X Niederalkylen oder eine direkte Bindung bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie neue Verbindungen der Formel I und Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften, mit der Massgabe, dass R₁-X-Ph von in 4- und/oder 5-Stellung durch Methyl substituiertem 1,2-Phenylen verschieden ist, wenn R Carboxy, Carbamyl oder Hydroxymethyl darstellt und R₂ Wasserstoff bedeutet, und Analogieverfahren zu ihrer Herstellung.

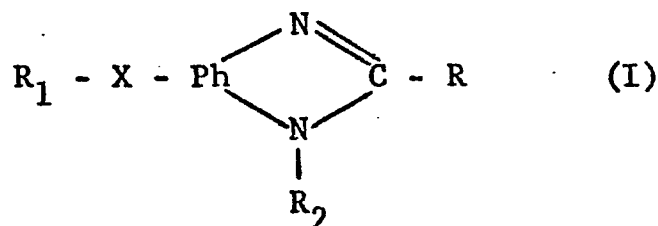
EP 0 000 574 A1

4-10672/+2/+

ZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

Neue substituierte Heterocyclverbindungen

Die Erfindung betrifft substituierte Heterocyclverbindungen, insbesondere benz-substituierte Benzimidazol-2-derivate der Formel



worin R eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe ist, R_1 einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, R_2 für Wasserstoff oder einen aliphatischen Rest steht, und Ph eine den Rest R_1 -X enthaltende 1,2-Phenylengruppe darstellt, X Niederalkyliden oder eine direkte Bindung bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie neue Verbindungen der Formel I und Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften, mit der Massgabe, dass R_1 -X-Ph von in 4- und/oder 5-Stellung durch Methyl substituiertem 1,2-Phenylen verschieden ist, wenn R Carboxy, Carbamyl oder Hydroxymethyl darstellt und R_2 Wasserstoff bedeutet, und

Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin R, R₁, Ph und R₂ die angegebenen Bedeutungen haben und entweder X Methylen bedeutet, wobei R₁ mindestens 2 Kohlenstoffatome aufweist, wenn Ph ansonsten unsubstituiert ist, R₂ Aethyl bedeutet und R Acetoxymethyl darstellt, oder X eine direkte Bindung bedeutet, wobei R₁ mindestens 2 Kohlenstoffatome aufweist, wenn Ph ansonsten unsubstituiert ist, und R₁-X-Ph- von in 4- und/oder 5-Stellung durch Methyl substituiertem 1,2-Phylen verschieden ist, wenn R Carboxy, Carbamyl oder Hydroxymethyl und R₂ Wasserstoff bedeutet, und Salze solcher Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung enthalten mit "nieder" bezeichnete organische Reste und Verbindungen insbesondere bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4 Kohlenstoffatome.

In verestertem Carboxy und veräthertem Hydroxymethyl R bedeutet die verätherte Hydroxygruppe beispielsweise eine durch einen aliphatischen oder araliphatischen Rest, wie einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, verätherte Hydroxygruppe, z.B. entsprechendes Niederalkoxy oder Phenylniederalkoxy. Substituenten von Niederalkoxy sind u.a. Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Diniederalkylamino, und solche von Phenylniederalkoxy, z.B. Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen, wobei einer oder mehrere Substituenten vorhanden sein können.

In amidiertem Carboxy bedeutet die Aminogruppe beispielsweise gegebenenfalls durch Hydroxy monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch Niederalkylen disubstituiertes Amino.

In verestertem Hydroxymethyl R bedeutet die veresterte Hydroxygruppe beispielsweise mit einer Carbonsäure, wie einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure verestertes Hydroxy, z.B. entsprechendes Niederalkanoyloxy oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Benzoyloxy. Niederalkanoyloxy ist z.B. Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Isobutyryloxy, Valeroyloxy, Caproyloxy oder Pivaloyloxy.

Aliphatische, cycloaliphatische, aromatische und araliphatische Reste R_1 bzw. R_2 sind in erster Linie gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie entsprechendes Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Phenylniederalkyl. Substituenten sind z.B. Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl- oder Phenylthio, Niederalkan- oder Benzolsulfinyl, oder Niederalkan- oder Benzolsulfonyl, insbesondere von Niederalkyl R_1 sowie Niederalkyl R_2 , ferner Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen, insbesondere von Phenyl oder Phenylniederalkyl R_1 . Heterocyclyl in einem heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest R_1 ist in erster Linie monocyclisches Heterocyclyl aromatischen Charakters mit einem Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, als Ringglied, wie Furyl, Thienyl oder Pyridyl. In einem heterocyclisch-aliphatischen Rest R_1 ist der aliphatische Teil z.B. ein entsprechender aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, insbesondere Niederalkyl.

Niederalkyliden X ist beispielsweise Methylen.

Ausser durch den Rest R_1 -X- kann 1,2-Phenylen zusätzlich, u.a. durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy und/oder Halogen, einfach oder mehrfach substituiert sein.

Niederalkoxy bedeutet z.B. Methoxy, Aethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, tert.-Butyloxy, n-Pentyloxy oder n-Hexyloxy.

Phenylniederalkoxy ist z.B. Benzyloxy oder 1- oder 2-Phenyläthoxy.

Hydroxy-, Niederalkoxy- bzw. Diniederalkylamino-niederalkoxy ist insbesondere 2- und/oder 3-Hydroxy-niederalkoxy, z.B. 2-Hydroxyäthoxy, 3-Hydroxypropyloxy oder 2,3-Dihydroxy-propyloxy, sowie 2- oder 3-Niederalkoxy-niederalkoxy, z.B. 2-Methoxyäthoxy, 2-Aethoxyäthoxy oder 3-Methoxypropyloxy, bzw. Diniederalkylaminoniederalkoxy, z.B. Dimethylamino- oder Diäthylaminoäthoxy.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, d.h. Fluor, Chlor oder Brom.

Niederalkylen ist z.B. 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen.

Niederalkenyl ist z.B. Vinyl, 1-Methyl-vinyl, 1-Aethyl-vinyl, Allyl, 2- oder 3-Methyl-allyl oder 3,3-Dimethyl-allyl.

Cycloalkyl enthält vorzugsweise 3 bis 8 Ringatome und ist z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Niederalkylthio ist z.B. Methylthio oder Aethylthio, während Niederalkansulfinyl und Niederalkansulfonyl z.B. Methansulfinyl, Aethansulfinyl, Methansulfonyl oder Aethansulfonyl bedeuten.

Durch Niederalkylthio, Niederalkansulfinyl oder Niederalkansulfonyl substituiertes Niederalkyl ist z.B. Methylthio- oder Aethylthiomethyl, 1- oder 2-Methylthio- oder 1- oder 2-Aethylthioäthyl, oder 2- oder 3-Methylthio- oder 2- oder 3-Aethylthiopropyl, Methansulfinyl- oder Aethansulfinylmethyl, 1- oder 2-Methansulfonyl- oder 1- oder 2-Aethansulfonyl-äthyl, oder 2- oder 3-Methansulfonyl oder 2- oder 3-Aethansulfonylpropyl. Durch Phenylthio,

Benzolsulfinyl oder Benzolsulfonyl substituiertes Niederalkyl ist z.B. Phenylthio-, Benzolsulfinyl- oder Benzolsulfonylmethyl, oder 1- oder 2-Phenylthio-, 1- oder 2-Benzolsulfinyl-, oder 1- oder 2-Benzolsulfonyläthyl.

Phenylniederalkyl ist z.B. Benzyl, 1- oder 2-Phenyläthyl oder 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl.

Furyl ist z.B. 2-Furyl, und Thienyl z.B. 2-Thienyl, während Pyridyl 2-, 3- oder 4-Pyridyl sein kann.

Furylniederalkyl, Thienylniederalkyl und Pyridylniederalkyl sind insbesondere entsprechend substituierte Methylreste, wie Furfuryl, 2-Thenyl oder Picolyl, z.B. 2- oder 4-Pyridylmethyl.

Salze sind z.B. solche von Verbindungen der Formel I, worin R für Carboxy steht, mit Basen. Solche Salze sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Salze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Ammoniumsalze mit Ammoniak oder Aminen, wie Niederalkylaminen, z.B. Trimethylamin oder Triäthylamin, oder Mineralsäure Salze von Verbindungen der Formel I mit basischer Seitenkette, z.B. entsprechende Hydrohalogenide, wie -chloride.

Die neuen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere weisen sie anti-allergische Wirkungen auf, die z.B. an der Ratte in Dosen von etwa 10 bis etwa 100 mg/kg bei oraler Verabreichung im passiven kutanen Anaphylaxie-Test (PCA-Reaktion), der analog der von Goose und Blair, Immunology, Bd. 16, S. 749 (1969) beschriebenen Methode durchgeführt wird, nachgewiesen werden können, wobei die passive kutane Anaphylaxie nach dem von Ovary, Prog. Allergy, Bd. 5, S. 459 (1958), beschriebenen Verfahren erzeugt wird. Die antiallergische, insbesondere die degranulationshemmende Wirkung kann in einem in vitro-Versuch auch anhand der Histaminfreisetzung aus Peritonealzellen der Ratte bei immuno-

gisch induzierter Freisetzung (wobei z.B. mit *Nippostronylus brasiliensis* infestierten Ratten verwendet werden) und bei chemisch induzierten Freisetzung (wobei diese z.B. mit einem Polymeren von N-4-Methoxy-phenyl-äthyl-N-methyl-amin bewirkt wird) festgestellt werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind deshalb als Hemmer von allergischen Reaktionen, z.B. in der Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen, wie Asthma, sowohl extrinsisch als auch intrinsisch Asthma, oder anderen allergischen Erkrankungen, wie allergischer Rhinitis, z.B. Heufieber, Konjunktivitis, oder allergischer Dermatitis, z.B. Urticaria oder Ekzeme verwendbar.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R für freies Carboxy oder Hydroxymethyl, als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy oder Diniederalkylaminoniederalkoxy aufweisendes verestertes Carboxy oder veräthertes Hydroxymethyl, als Aminogruppe Amino, Hydroxyamino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkylenamino aufweisendes amidiertes Carboxy oder als veresterte Hydroxygruppe Niederalkanoyloxy oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Benzoyloxy aufweisendes verestertes Hydroxymethyl steht, R_1 gegebenenfalls durch Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkansulfinyl, Niederalkansulfonyl, Phenylthio, Benzolsulfinyl oder Benzolsulfonyl substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl, oder Furylniederalkyl, Thienylniederalkyl oder Pyridylniederalkyl bedeutet, X Methylen bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und Ph für den Rest R_1 -X- enthaltende und gegebenenfalls durch Niederalkyl

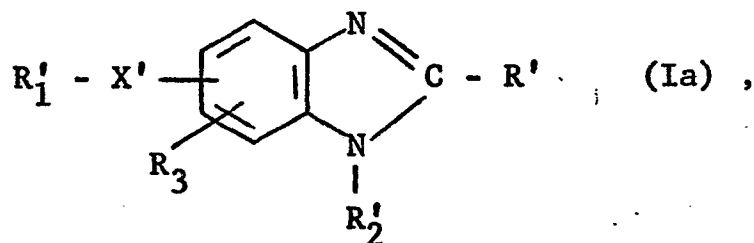
kyl, Niederalkoxy, Hydroxy und/oder Halogen substituier-
tes 1,2-Phenylen steht, z.B. solche, in denen R_1 mindestens
2 Kohlenstoffatome aufweist, wenn Ph ansonsten unsubsti-
tuiert ist, R_2 Aethyl bedeutet und R Acetoxymethyl dar-
stellt, und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten
Verbindungen, worin R für Carboxy steht, Verfahren zu
ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Prä-
parate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen
der Formel I, worin R für freies Carboxy, als verätherte
Hydroxygruppe Niederalkoxy oder Hydroxyniederalkoxy mit
bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Aethoxy,
2-Hydroxyäthoxy oder 2,3-Dihydroxypropyloxy, aufweisendes
verestertes Carboxy, oder als Aminogruppe Amino oder Hy-
droxyamino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, wo-
rin Niederalkyl bis und mit 4 Kohlenstoffatome enthält,
z.B. Methylamino, Aethylamino, Dimethylamino oder Diäthyl-
amino, aufweisendes amidiertes Carboxy steht oder Hydroxy-
methyl, als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis
zu 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy oder Aethoxy, oder
Diniederalkylaminoniederalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen im Alkyl- bzw. Alkoxyteil, wie Dimethylamino-
äthoxy, aufweisendes veräthertes Hydroxymethyl oder als
veresterte Hydroxygruppe Niederalkanoyloxy mit bis zu 7
Kohlenstoffatomen, z.B. Acetoxy, Propionyloxy oder Pivaloyl-
oxy, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl,
Niederalkoxy, z.B. Methoxy und/oder Halogen, z.B. Chlor
substituiertes Benzoyloxy aufweisendes verestertes Hydroxy-
methyl bedeutet, R_1 Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlen-
stoffatomen, z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-
Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl
oder n-Heptyl, Niederalkoxy-, Niederalkylthio-, Nieder-
alkansulfinyl- oder Niederalkansulfonyl-niederalkyl, worin
die einzelnen Niederalkylreste bis und mit 4 Kohlenstoff-

atome enthalten, z.B. Methoxy-, Aethoxy-, Methylthio-, Aethylthio-, Methansulfinyl-, Aethansulfinyl-, Methansulfonyl- oder Aethansulfonylmethyl, 1- oder 2-Methoxy-, 1- oder 2-Aethoxy-, 1- oder 2-Methylthio-, 1- oder 2-Aethylthio-, 1- oder 2-Methansulfinyl-, 1- oder 2-Aethansulfinyl-, 1- oder 2-Methansulfonyl- oder 1- oder 2- Aethansulfonyläthyl, oder 1-, 2- oder 3-Methoxy-, 1-, 2- oder 3-Aethoxy-, 1-, 2- oder 3-Methylthio-, 1-, 2- oder 3-Aethylthio-, 1-, 2- oder 3-Methansulfinyl-, 1-, 2- oder 3-Aethansulfinyl-, 1-, 2- oder 3-Methansulfonyl- oder 1-, 2- oder 3-Aethansulfonylpropyl, Phenylthio-, Benzolsulfinyl- oder Benzolsulfonyl-niederalkyl, worin der Niederalkylrest bis und mit 4 Kohlenstoffatome enthält, z.B. Phenylthio-, Benzolsulfinyl- oder Benzolsulfonylmethyl, 1- oder 2-Phenylthio-, 1- oder 2-Benzolsulfinyl- oder 1- oder 2-Benzolsulfonyläthyl, oder 1-, 2- oder 3-Phenylthio-, 1-, 2- oder 3-Benzolsulfinyl- oder 1-, 2- oder 3-Benzolsulfonylpropyl, Niederalkenyl mit bis und mit 5 Kohlenstoffatomen, z.B. 1-Methyl- oder 1-Aethyl-vinyl oder Allyl, Cycloalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Cyclopropyl oder Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, z.B. Chlor oder Brom, substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen im Niederalkylrest, z.B. Benzyl oder 1- oder 2-Phenyläthyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl, z.B. 2-Furyl, 2-Thienyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl, oder Furyl-, Thienyl- oder Pyridyl-niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen im Niederalkylrest, z.B. Furfuryl, 2-Thienyl oder 2- oder 4-Picolyl, bedeutet, X Methylen bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, darstellt, und Ph das den Rest der Formel R_1 -X- enthaltende, gegebenenfalls

durch Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Niederalkoxy mit bis zu und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Hydroxy und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, z.B. Chlor oder Brom, substituiertes 1,2-Phenylen darstellt, wobei der Rest der Formel R_1 -X- irgendeine zur Substitution geeignete Stellung, vorzugsweise die 4- oder 5-Stellung des 1,2-Phenylenrestes einnimmt, z.B. solche, in denen R_1 mindestens 2 Kohlenstoffatome aufweist, wenn Ph ansonsten unsubstituiert ist, R_2 Aethyl bedeutet und R Acetoxymethyl darstellt, und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen, worin R für Carboxy steht, mit Basen, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel



worin R' einerseits in erster Linie für Carboxy oder ferner für als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy oder Aethoxy, aufweisendes verestertes Carboxy steht und andererseits in erster Linie Hydroxymethyl oder ferner als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy oder Aethoxy, aufweisendes veräthertes Hydroxymethyl darstellt, und worin R'_1 Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Cycloalkyl mit bis und mit 6 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopropyl oder Cyclohexyl oder Phenyl darstellt, X' Methylen bedeutet, R'_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl,

steht, und R_3 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, z.B. Chlor, bedeutet, wobei der Rest der Formel R'_1-X' und die Gruppe R_3 , falls diese von Wasserstoff verschieden ist, vorzugsweise die 5- und die 6-Stellung des Benzimidazolrings einnehmen, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel Ia, in denen R' für Carboxy steht, mit Basen als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie Verbindungen der Formel Ia und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel Ia, worin R' Carboxy bedeutet, mit Basen selbst und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia, worin R' für Carboxy oder für als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy oder Aethoxy, aufweisendes verestertes Carboxy steht, und worin R'_1-X' Niederalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, Cycloalkylmethyl mit bis und mit 6 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopropyl- oder Cyclohexylmethyl, oder Benzyl bedeutet, R'_2 für Wasserstoff oder insbesondere für Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, steht, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Niederalkoxy

mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, z.B. Chlor, bedeutet, wobei die Reste R'_1-X' und R_3 vorzugsweise die 5- bzw. 6-Stellung des Benzimidazolrings einnehmen, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel Ia in denen R' für Carboxy steht, mit Basen als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie Verbindungen der Formel

Ia und pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel Ia, worin R' Carboxy, Hydroxymethyl oder Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxymethyl mit insgesamt bis zu 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy- oder Aethoxycarbonyl oder -methyl, bedeutet, R'_1 -X' Niederalkyl mit bis zu 8, beispielsweise mit bis zu 5, Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder n-Pentyl, bedeutet und R'_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, darstellen, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel Ia in denen R' für Carboxy steht, mit Basen als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie Verbindungen der Formel Ia und pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, worin R' Carboxy bedeutet, mit Basen selbst, mit der Massgabe, dass eine Methylgruppe R'_1 -X' nicht die 5(6)-Stellung des Benzimidazolringes einnimmt, wenn R_3 Wasserstoff oder in 6(5)-Stellung gebundenes Methyl ist, R'_2 Wasserstoff und R' Carboxy oder Hydroxymethyl darstellt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

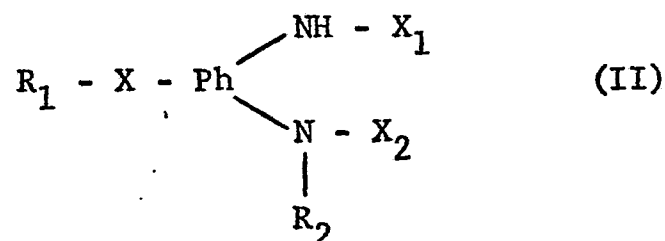
Die Erfindung betrifft in allererster Linie z.B. Verbindungen der Formel Ia, worin R' entweder für Carboxy oder für Niederalkoxycarbonyl mit insgesamt bis zu 5 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy- oder Aethoxycarbonyl, steht, und worin R'_1 -X' Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, darstellt und R'_2 und R_3 Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, darstellen, wobei der Rest R'_1 -X' die 5- und der Niederalkylrest R_3 die 6-Stellung des Benzimidazolringes einnimmt, und Sal-

ze von solchen Verbindungen, in denen R' Carboxy ist, mit Basen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, die genannten Verbindungen und pharmazeutisch verwendbare Salze solcher Verbindungen, in denen R' Carboxy bedeutet, mit Basen als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft in allerester Linie z.B. ferner Verbindungen der Formel Ia, worin R' für Carboxy steht, R₁ Niederalkyl mit bis zu 7, z.B. mit bis zu 4, Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl oder n-Butyl, darstellt, X' Methylen bedeutet, R₂ für Wasserstoff steht und R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, darstellt, wobei der Rest R₁-X'- die 5- und ein Niederalkylrest R₃ die 6-Stellung des Benzimidazolringes einnimmt, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, die genannten Verbindungen und pharmazeutisch verwendbare Salze solcher Verbindungen, in denen R' Carboxy bedeutet, mit Basen als Arzneimittel, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I.

Die neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man sie z.B. erhalten, indem man eine Verbindung der Formel II



worin einer der Reste X₁ und X₂ eine Gruppe der Formel -C(=O)-R und der andere Wasserstoff bedeutet, oder ein Salz davon cyclisiert, und, wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder eine erhaltene freie salzbildende

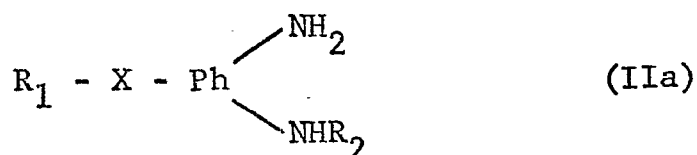
Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Als Salze von Ausgangsstoffen der Formel II kommen beispielsweise Säureadditionssalze, wie Hydrohalogenide, z.B. die Hydrochloride, von Verbindungen, in denen R gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxymethyl bedeutet, bzw. Alkalimetall- oder Ammoniumsalze, z.B. die Natriumsalze, von Verbindungen, in denen R Carboxy bedeutet, in Betracht.

Die Cyclisierung erfolgt in üblicher Weise, bei normaler oder insbesondere zur Herstellung von Verbindungen, in denen R gegebenenfalls veräthertes Hydroxymethyl bedeutet, erhöhter Temperatur, z.B. bei etwa 50°C bis etwa 160°C, vor allem bei etwa 110°C bis 140°C, erforderlichenfalls in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. von Salzsäure, und/oder eines wasserbindenden Mittels, z.B. von Dicyclohexylcarbodiimid, und vorteilhaft unter Inertgas, z.B. unter Stickstoff.

Die vorstehende Verfahrensvariante ist insbesondere geeignet zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R gegebenenfalls veräthertes Hydroxymethyl bedeutet, die anschliessend bequem in üblicher Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden können.

Die Ausgangsstoffe der Formel II werden zweckmässigerweise in situ hergestellt, beispielsweise indem man ein entsprechendes 1,2-Phenylendiamin, das durch den Rest R_1 -X- substituiert ist und gegebenenfalls noch weitere Substituenten enthalten kann, d.h. eine Verbindung der Formel

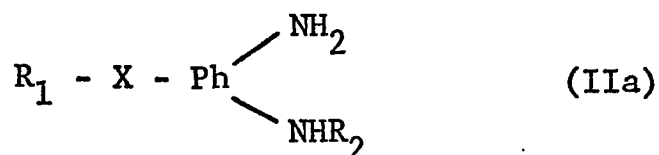


oder ein Säureadditionssalz davon, z.B. dessen Hydrochlorid, mit einer Säure der Formel $R\text{-COOH}$ (IIb) oder einem geeigneten reaktionsfähigen Derivat, vorzugsweise Ester, wie Niederalkylester, Amid, Anhydrid, wie Säurehalogenid, Iminoäther, wie Iminoniederalkyläther oder Iminoester, wie Iminochlorid, davon, z.B. mit der vorzugsweise verätherten Glykolsäure oder mit Chlor- bzw. Bromoxalsäureäthylester, umgesetzt, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, wie eines Niederalkanols, z.B. von Methanol oder Aethanol, und/oder unter Erwärmen auf etwa 50°C bis etwa 160°C , z.B. auf etwa 110°C bis etwa 140°C . Die dafür als Ausgangsstoffe zu verwendenden 1,2-Phenylendiamine können beispielsweise durch übliche Reduktion, z.B. Umsetzung mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Natriumdithionit, oder mit geeignet aktiviertem Wasserstoff, wie durch einen Edelmetallkatalysator in basischem Milieu, z.B. durch Raney-Nickel in Methanol oder Aethanol, katalytisch aktivierten Wasserstoff, der entsprechenden 1,2-Nitranilinverbindung erhalten werden. In einer Abwandlung dieser Methode kann man auch dieses 1,2-Nitranilin-zwischenprodukt mit der oben erwähnten Säure, z.B. mit Glykol- oder Oxalsäure, oder mit einem geeigneten Derivat davon, z.B. mit einem Aethoxyessigsäure- oder Chloroxalsäureniederalkylester, umsetzen und anschliessend die Nitrogruppe, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, reduzieren.

Die für die Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel II zu verwendenden 1,2-Nitranilinverbindungen können, sofern sie nicht bekannt sind, z.B. ausgehend von den entsprechenden Chlorbenzolen der Formel H-PhH-Cl hergestellt werden, indem man diese in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_1\text{-X-Hal}$ oder $\text{R}_1\text{-X-OH}$ bzw. mit einem entsprechenden Alken oder Cycloalken in Gegenwart von Aluminiumchlorid substituiert, die

so erhältliche Verbindung der Formel $R_1-X-PhH-Cl$ mit Salpetersäure/Schwefelsäure nitriert und die so erhältliche Chlornitroverbindung der Formel $R_1-X-Ph(Cl)-NO_2$ mit Ammoniak oder einem Amin der Formel R_2NH_2 umsetzt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des vorstehend beschriebenen Verfahrens besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel

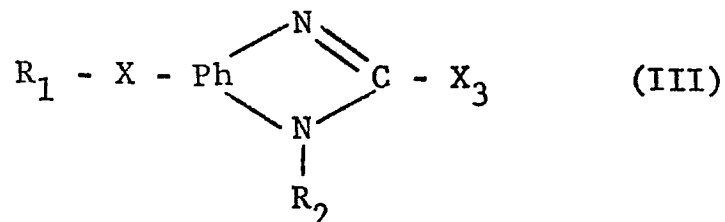


mit einer Säure der Formel $R-COOH$ (IIb) oder einem geeigneten funktionellen Derivat davon umsetzt, und, wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder eine erhaltene freie salzbildende Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Geeignete funktionelle Derivate von Säuren der Formel IIb sind dabei z.B. deren Ester, wie Niederalkylester, Amide oder Anhydride, wie Säurehalogenide. Als in der vorstehenden Verfahrensvariante einzusetzende Säuren der Formel IIb und deren funktionelle Derivate kommen beispielsweise die gegebenenfalls verätherte Glyoxylsäure und Chlor- bzw. Bromoxalsäureäthylester in Betracht.

Die Umsetzung erfolgt insbesondere in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, wie eines Niederalkanols, z.B. von Methanol oder Äthanol, erforderlichenfalls unter Erwärmen auf etwa 50°C bis 160°C, z.B. auf etwa 110°C bis etwa 140°C.

Die neuen Verbindungen können ferner hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel



worin X_3 einen in die Gruppe R überführbaren Rest darstellt, X_3 in die Gruppe R überführt, und, wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder eine freie salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.

Eine Gruppe X_3 ist in erster Linie ein oxydativ in die Carboxygruppe oder reduktiv in Hydroxymethyl R überführbarer Rest, und insbesondere die Formylgruppe, wobei diese auch in situ im Verlauf ————— der Oxidationsreaktion, z.B. aus der Methyl- oder Aminomethylgruppe oder einer mit einer anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. mit Chlorwasserstoffsäure, veresterten oder mit einem cyclischen 2-Hydroxyäther, z.B. mit 2-Hydroxytetrahydropyran, oder einem cyclischen 2- oder 4-Hydroxythioäther, z.B. mit 2-Hydroxytetrahydrothiopyran, 2-Hydroxytetrahydrothiophen oder 4-Hydroxy-4-methoxy-tetrahydrothiopyran, verätherten Hydroxymethylgruppe, gebildet oder aus einem ihrer Derivate, wie einem Niederalkylen- oder Diniederalkylacetal oder Imino, z.B. Benzylimin bzw. Imminiumsalz, wie N,N-Diniederalkyl-, z.B. N,N-Dimethylimminiumsalz, z.B. -chlorid oder -methosulfat, in Freiheit gesetzt werden kann. Ferner kann auch gegebenenfalls substituiertes, z.B. in 5-Stellung Diniederalkoxymethyl, enthaltendes, 2-Furyl oxidativ in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

Die Oxidation kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit einer oxidierenden Schwermetallverbindung, bei Ausgangsstoffen der Formel II, worin X_3 für die Formylgruppe oder einen oxidativ in diese überführbaren Rest, wie eine der genannten veresterten oder verätherten Hydroxymethylgruppen, oder für gegebenenfalls substituiertes 2-Furyl steht, vorzugsweise mit einer Chrom-VI- oder Mangan-VII-enthaltenden, oxidierenden Verbindung, z.B. Chromtrioxid oder insbesondere Kaliumpermanganat, und bei Ausgangsstoffen der Formel II, worin X_3 für eine der genannten verätherte Hydroxymethylgruppen steht, ferner mit einer Mangan-IV-enthaltenden, oxidierenden Verbindung, wie Mangandioxid, durchgeführt werden. Dabei arbeitet man vorteilhafterweise in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. von Aceton oder Pyridin, oder eines, vorzugsweise wässrigen, Gemisches davon, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 80°C .

Eine Formylgruppe kann z.B. auch durch Reduktion mit einem Leichtmetall- oder Dileichtmetallhydrid, wie einem Bor-, Natriumbor- oder Lithiumaluminiumhydrid, z.B. mit Natriumborhydrid oder mit Natriumcyanoborhydrid in einem Niederalkanol, Lithiumaluminiumhydrid in Aether, oder Diisoamylboran in Tetrahydrofuran, erforderlichenfalls unter Kühlen oder gelindes Erwärmen, z.B. bei etwa 0°C bis etwa 100°C , und/oder unter Inertgas, wie Stickstoff zu Hydroxymethyl reduziert werden.

Weitere, in die Gruppen der Formel R überführbare Reste X_3 sind von der gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxylgruppe der Formel R verschiedene und in diese überführbare funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie Cyano, Halogen-, z.B. Chlorcarbonyl, reaktive veresterte Carboxylgruppen, wie Mono-, Di- oder Trihalogen-, z.B. Chlor-, Di-chlor- oder Trichloräthoxycarbonyl, Phenoxy- oder 4-Nitro-

phenoxy- bzw. 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, oder reaktive Carbamylgruppen, wie Imidazolyl-2-carbonyl, offenkettige oder cyclische Iminoäthergruppen, z.B. Iminoniederalkyläthergruppen oder 4,4- oder 5,5-Dimethyl-4,5-dihydrooxazolyl-(2), oder 4,4,6-Trimethyl-5,6-dihydro-oxazinyl-(2); oder Triniederalkoxy- oder Trihalogenmethylgruppen, z.B. Trichlormethyl. Diese Gruppen können solvolysieren, z.B. hydrolytisch, üblicherweise in Gegenwart eines sauren oder vorzugsweise alkalischen Hydrolysemittels, wie einer organischen Sulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure oder Mesitylensulfonsäure, oder einer Mineralsäure, z.B. Schwefelsäure, oder eines Alkalimetallhydroxids, z.B. Natriumhydroxid, in die Carboxygruppe, eine Triniederalkoxymethyl- oder Iminoäthergruppe auch in verestertes Carboxy oder eine Cyano-Gruppe X_3 auch in die Carbamylgruppe übergeführt werden. Bei der Hydrolyse von Cyano und Trihalogenmethyl arbeitet man vorzugsweise basisch, bei der Hydrolyse von Iminoäthergruppen vorzugsweise sauer. Durch Behandeln eines Ausgangsmaterials der Formel II, worin X_3 für Halogencarbonyl oder eine der genannten reaktiven veresterten Carboxygruppen, mit einem Alkohol, z.B. einem Niederalkanol, Ammoniak oder einem entsprechenden Amin, erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Mittels, z.B. von Pyridin, gelangt man zu Verbindungen der Formel I, worin R für eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe, z.B. Niederalkoxycarbonyl, steht. Setzt man ein Ausgangsmaterial der Formel II, worin X_3 für Trihalogenmethyl, _____ insbesondere Trichlormethyl steht, mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, oder mit Ammoniak, Hydroxylamin oder einem primären oder sekundären Amin und anschliessend mit Wasser um, kann man direkt eine Verbindung der Formel I bilden, worin R für verestertes oder amidiertes Carboxy steht. Die genannten reaktiven veresterten Carboxylgruppen

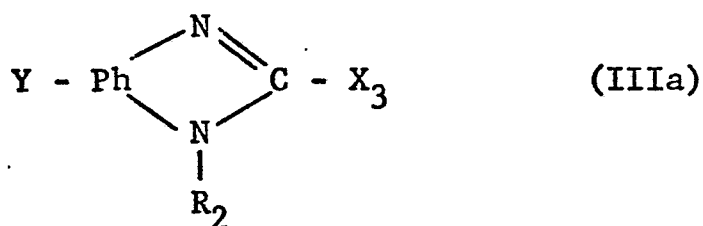
und Carbamylgruppen können ebenfalls durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem entsprechenden Amin zu amidierten Carboxygruppen solvolysiert werden. Die obigen Reaktionen können nach an sich bekannten Methoden, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches davon, und, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. einem Temperaturenbereich von etwa 0°C bis etwa 120°C, durchgeführt werden.

Weitere solvolytisch in Gruppen der Formel R überführbare Reste X_3 sind beispielsweise von gegebenenfalls verestertem oder veräthertem Hydroxymethyl verschiedene und solvolytisch in diese überführbare veresterte oder verätherte Hydroxymethylgruppen. Derartige veresterte Hydroxymethylgruppen sind beispielsweise mit anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren veresterte Hydroxymethylgruppen, z.B. Chlor- oder Brommethyl. Verätherte Hydroxymethylgruppen der vorstehend definierten Art sind beispielsweise mit einem cyclischen, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen 2- oder 4-Hydroxyäther oder -thioäther, z.B. mit 2-Hydroxytetrahydropyran, 2-Hydroxytetrahydrothiopyran, 2-Hydroxytetrahydrothiophen oder 4-Hydroxy-4-methoxy-tetrahydrothiopyran, oder mit einem Silanol, wie einem Triniederalkylsilanol, z.B. mit Trimethylsilanol, verätherte Hydroxymethylgruppen. Die genannten Gruppen können in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines sauren oder vor allem basischen Hydrolysemittels, wie einer organischen Sulfonsäure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure oder Mesitylensulfonsäure, oder einer Mineralsäure, z.B. von Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides, z.B. von Natriumhydroxid, zu Hydroxymethyl hydrolysiert werden. Bei der Hydrolyse von veresterten Hydroxymethylgruppen arbeitet man vorzugsweise basisch, z.B. in Natronlauge. Die Hydrolyse von mit Hydroxyäthern oder Hydroxythioäthern verätherten Hydroxymethylgruppen wird vor-

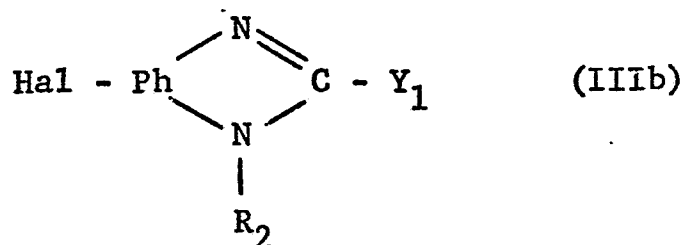
zugsweise mild-sauer bewirkt, z.B. mittels p-Toluolsulfonsäure in Methanol oder Toluol. Thioätherverbindungen können in Gegenwart von Silbersalze, wie Silbernitrat, auch neutral hydrolysiert werden. Für die Hydrolyse von Silanyloxymethylgruppen sind keine Hilfsmittel erforderlich. In der angegebenen Art veresterte Hydroxymethylgruppen können ferner durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol, wie einem Niederalkanol, oder vorzugsweise einem entsprechenden Metallalkoholat, wie einem Alkalimetall-, z.B. dem Natriumniederalkanolat, zu verätherten Hydroxymethylgruppen R solvolysiert werden.

Die Ausgangsstoffe können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Ausgangsstoffe der Formel II, in denen X_3 eine cyclische Iminoäthergruppe oder eine mit einem cyclischen 2- oder 4-Hydroxyäther oder 2- oder 4-Hydroxythioäther verätherte Hydroxymethylgruppe bedeutet, können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel



worin Y eine Gruppe -M-Hal oder -M/2, M ein Metallatom der Gruppe II der periodischen Systems der Elemente und Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einem Halogenid der Formel $\text{R}_1\text{-X-Hal}$ umsetzt und das Primärprodukt in üblicher Weise hydrolysiert. Die dafür als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel IIIa werden vorteilhaft in situ hergestellt, indem man in einer Verbindung der Formel



worin Hal Chlor, Brom oder Jod und Y_1 Carboxy, Cyano oder Hydroxymethyl bedeutet, zunächst die Gruppe Y_1 in einen Rest X_3 überführt und anschliessend Hal durch Umsetzung mit dem entsprechenden Metall, z.B. mit Magnesium, in die Gruppe Y, z.B. der Formel $-MgHal$, umwandelt. Verbindungen der Formel IIIa in denen Y von Magnesium verschieden ist und z.B. eine Gruppe $-Cd/2$ bedeutet, können ferner durch Umsetzung der entsprechenden Halogenmagnesiumverbindungen mit einem Salz der Formel $MHal_2$, z.B. mit Cadmiumchlorid, hergestellt werden. Die Ueberführung von Y_1 in die genannten Gruppen erfolgt in üblicher Weise. Carboxy kann beispielsweise entweder zunächst, z.B. mittels Thionylchlorid in Methylenchlorid, in Halogencarbonyl überführt und anschliessend durch Umsetzung mit dem betreffenden Aminoalkanol, z.B. mit Aminoisobutanol, oder durch Umsetzung mit dem betreffenden Aziridin, z.B. mit 2,2-Dimethylaziridin, und anschliessende säurekatalysierte Ringerweiterung, in eine der genannten Iminoäthergruppen, z.B. in 4,4- bzw. 5,5-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazolyl-(2), überführt werden. Cyano kann durch Umsetzung mit dem betreffenden Aminoalkanol oder Alkandiol, z.B. mit 4-Amino-2-methyl-pentan-2-ol oder 2-Methyl-pentan-2,4-diol, unter Säurekatalyse ebenfalls in eine Iminoäthergruppe, z.B. in 4,4,6-Trimethyl-5,6-dihydro-oxazinyl-(2), überführt werden. Hydroxymethyl kann beispielsweise durch Umsetzung mit einem Chlorsilan, z.B. mit Trimethylchlorsilan in Pyridin, veräthert oder mit einem entsprechenden ungesättigten cyclischen Aether bzw. Thioäther, z.B. mit Dihydropyran, Dihydrothiopyran, 2,3-Dihydrothiophen oder 4-Methoxy-1,2-dihydro- γ -thiopyran, unter Säurekatalyse, z.B. mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol oder Aceton, in mit einem cyclischen 2- oder 4-Hydroxyäther oder -thioäther veräthertes Hydroxymethyl, z.B. in 2-Tetrahydropyranyloxymethyl, 2-Tetrahydrothiopyranyloxymethyl, 2-Tetrahydrothienyloxymethyl oder 4-(4-Methoxy)-

tetrahydropyranyloxymethyl, überführt werden. Analog kann man auch Verbindungen der Formel III, in denen X_3 Formyl ist, herstellen, indem man in einer Verbindung der Formel IIIb, in der Y_1 acetalisiertes Formyl, wie Niederalkylen-dioxy- oder Diniederalkoxymethyl ist, Hal in eine Gruppe Y und anschliessend in eine Gruppe R_1 -X- überführt und die acetalisierte Formylgruppe, z.B. säurekatalytisch, hydrolysiert.

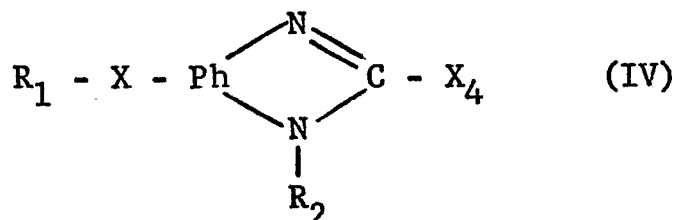
Andere Ausgangsstoffe der Formel III können ausgehend von den entsprechenden 1,2-Phenylendiaminen, die durch den Rest der Formel R_1 -X- substituiert sind und gegebenenfalls weitere Substituenten enthalten können und die aus den entsprechenden Nitroanilinoverbindungen durch Reduktion der Nitrogruppe, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, zugänglich sind, in analoger Weise hergestellt werden, wie für ihre Behandlung mit Glykolsäure oder einem geeigneten reaktionsfähigen Derivat davon beschrieben, z.B. durch Umsetzung mit einer Säure der Formel X_3 -COOH, wie einer Mono- oder Trihalogenessigsäure, Diniederalkoxyessigsäure oder 5-Diniederalkoxymethylfuran-2-carbonsäure, oder einem reaktiven Derivat, wie einem Niederalkylester davon.

Ferner kann man Ausgangsstoffe der Formel III, worin X_3 für Formyl oder Cyan steht, auch erhalten, indem man ein in 1- und 2-Stellung unsubstituiertes, im carbocyclischen Ring die Gruppe R_1 -X- enthaltendes und gegebenenfalls weiter substituiertes Benzimidazol mit 2-Chlor-1,1,2-trifluor-äthen umsetzt, und das so erhältliche, in 2-Stellung unsubstituierte 1-(2-Chlor-1,1,2-trifluor-äthyl)-benzimidazol, das im carbocyclischen Teil die Gruppe R_1 und gegebenenfalls weitere Substituenten enthält, mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, z.B. Aethanol, in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids, z.B. Natriumhydroxid, oder mit einem Hydroxylamin-säure-

additionssalz, z.B. dem Hydrochlorid, in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, umgesetzt. Man erhält so eine Verbindung der Formel III, worin X_3 für eine acetalisierte Formylgruppe, wie Diniederalkoxymethyl, z.B. Diäthoxymethyl, bzw. die Hydroximinomethylgruppe steht, die man in an sich bekannter Weise, z.B. durch Hydrolyse in die Formylgruppe X_3 bzw. durch Dehydratisierung, z.B. mit Phosphorpentoxid oder 4-Methylphenylsulfonylchlorid, in die Cyanogruppe X_3 umwandeln kann.

Ein Ausgangsmaterial der Formel III, worin X_3 für Cyano steht, kann z.B. auch durch Behandeln einer Verbindung der Formel III, worin X_3 Trihalogenmethyl, z.B. Trichlormethyl, bedeutet, mit wässrigem Ammoniak erhalten werden.

Die neuen Verbindungen, können ferner hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure, z.B. mit Kohlendioxid oder einer Verbindung der Formel $R-X_5$ (V) umgesetzt, worin X_4 ein Metallradikal und X_5 ein Halogenatom bedeutet, und wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder eine freie salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.

Metallradikale sind beispielsweise Gruppen $-M^I$, $-M^{II}$, Hal oder $-M^{II}/2$, worin M^I ein Metallatom der

Gruppe I, M^{II} ein Metallatom der Gruppe II des Periodischen Systems der Elemente und Hal Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet. Bevorzugte Metallradikale der genannten Art sind solche der Formeln $-Li$, $-MgHal$ und $-Cd/2$.

Verbindungen der Formel V sind beispielsweise entsprechende Halogenameisensäureester, z.B. Chlorameisensäureniederalkylester. Halogenatome sind beispielsweise Chlor-, Brom oder Jodatome.

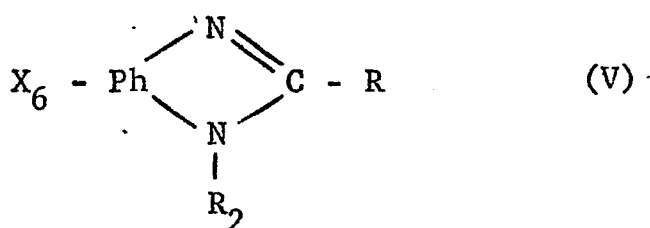
Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln IV und V erfolgt in üblicher Weise, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, oder Gemischen derselben, erforderlichenfalls unter Kühlen oder gelindem Erwärmen, z.B. bei etwa $-30^{\circ}C$ bis etwa $100^{\circ}C$, z.B. bei Siedetemperatur, und/oder unter Inertgas, z.B. unter Stickstoff. Bevorzugte Ausführungsformen dieses Verfahrens sind insbesondere die Umsetzung von Lithium- oder Halogenmagnesiumverbindungen der Formel IV mit Kohlendioxid, einem Halogen-, z.B. Chlor- oder Bromameisensäureniederalkylester oder einem Carbamylhalogenid, z.B. mit Carbamylchlorid oder N,N-Diniederalkylcarbamylchloriden.

Die Ausgangsstoffe der Formeln IV und V sind bekannt oder können, soweit neu, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden metallorganischen Verbindungen der Formel IV werden vorteilhaft in situ hergestellt, indem man eine entsprechende Halogen-, z.B. Chlor-, Jod- oder vor allem Bromverbindung, vorzugsweise in einem Aether, z.B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, mit Lithium oder vor allem Magnesium oder die entsprechende 2-unsubstituierte Verbindung in üblicher Weise, mit einer Kohlenwasserstoffmetallverbindung, wie Butyllithium, Butylmagnesiumbromid oder Phenyllithium, umsetzt. Andere metallorganische Verbindungen

können aus den so erhältlichen Halogen- vor allem Brom- magnesiumverbindungen, durch Umsetzung mit einem entsprechenden Metallhalogenid, z.B. mit Cadmiumchlorid, Kupferchlorid oder Zinkchlorid, erhalten werden. Die dafür zu verwendenden Halogenverbindungen können z.B. hergestellt werden, indem man ein entsprechendes, gegebenenfalls an einer Aminogruppe durch einen Rest R_2 substituiertes R_1 -X-1,2-phenylendiamin, zugänglich z.B. aus dem entsprechenden Halogendinitrobenzol durch Reduktion der Nitrogruppen, z.B. mit Wasserstoff und Raney-Nickel, mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure, z.B. mit einem Diniederalkylcarbonat oder mit Phosgen umsetzt und die primär erhaltene 2-Hydroxyverbindung in üblicher Weise, z.B. mit Phosphortri- oder -pentachlorid oder Thionylchlorid, halogeniert. In analoger Weise können auch Ausgangsstoffen der Formel IV entsprechende 2-unsubstituierte Verbindungen hergestellt werden, indem man einen entsprechenden 1,2-Diaminohalogenbenzol, Aminonitro- oder R_2 -Aminonitrohalogenbenzol mit Ameisensäure, oder einem Ester derselben umsetzt und gegebenenfalls die Nitrogruppe reduziert, wobei Ringschluss eintritt.

Die neuen Verbindungen, in denen R_1 -X- einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest bedeutet, können ferner hergestellt werden, indem man in einer entsprechenden Verbindung der Formel



worin X_6 einen zu der Gruppe der Formel R_1 -X reduzierbaren Rest bedeutet, oder einem Salz davon die Gruppe X_6 zur

gewünschten Gruppe der Formel R_1-X - reduziert, und wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder eine freie salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.

Zu den genannten Gruppen der Formel R_1-X - reduzierbare Reste sind beispielsweise im aliphatischen und/oder cycloaliphatischen Teil mindestens eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisende oder durch mindestens einen reduktiv durch Wasserstoff ersetzbaren Rest X_7 substituierte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste. Mindestens eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisende Reste der genannten Art sind beispielsweise entsprechende Alkenyl- oder Alkinylreste, Cycloalkenyl-, Cycloalkenylalkyl- oder Cycloalkenylalkenylreste, Aralkylreste oder Heteroarylalkenylreste. Durch mindestens einen reduktiv durch Wasserstoff ersetzbaren Rest X_7 , als welcher z.B. Hydroxy, Oxo und Halogen, wie Chlor, in Betracht kommt, substituierte Reste der genannten Art sind beispielsweise X_7 -Alkylreste, X_7 -Cycloalkylalkyl- oder Cycloalkyl- X_7 -alkylreste, Aryl- X_7 -alkylreste oder Heteroaryl- X_7 -arylreste, vorzugsweise der Formel $R_1-CH(X_7)-$, wie $R_1-CH(OH)-$.

Die Reduktion der Gruppe X_6 , wobei eine Hydroxy X_7 aufweisende Gruppe X_6 , z.B. der Formel $R_1-CH(OH)-$, auch in situ im Verlaufe der Oxydationsreaktion, z.B. aus der entsprechenden Oxo als Substituenten aufweisenden Gruppe, z.B. der Formel $R_1-C(=O)$, gebildet oder aus einem ihrer Derivate, wie Ester, z.B. Halogenwasserstoff- oder Niederalkansäureester, in Freiheit gesetzt werden kann, erfolgt in üblicher Weise. Als Reduktionsmittel kommt beispielsweise katalytisch erregter Wasserstoff, wie Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. eines

Platin-, Palladium- oder Nickelkatalysators, z.B. von Palladium auf Kohle, in Betracht. Dabei arbeitet man vorteilhafterweise in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, wie Aethanol, bei normaler Temperatur oder, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 80°C.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden Verbindungen der Formel VI können z.B. hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise ein entsprechendes Chlorbenzol der Formel H-PhH-Cl durch Umsetzung mit einer den Rest X_6 einführenden Verbindung, z.B. der Formel $\text{R}_1\text{-COHal}$ oder $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}$ in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid acyliert, die so erhältliche Verbindung der Formel $\text{X}_6\text{-PhH-Cl}$ mit Salpetersäure/Schwefelsäure nitriert und die so erhältliche Chlornitroverbindung der Formel $\text{X}_6\text{-Ph(Cl)-NO}_2$, z.B. der Formel $\text{R}_1\text{-CO-Ph(Cl)-NO}_2$, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel R_2NH_2 umsetzt, die so erhältliche Verbindung der Formel $\text{X}_6\text{-Ph(NHR}_2\text{)-NO}_2$ unter milden Bedingungen, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie Aethanol, gegebenenfalls in Gegenwart von Chlorwasserstoff und unter normalen Temperatur- und Druckbedingungen reduziert und die so erhältliche Verbindung $\text{X}_6\text{-Ph(NHR}_2\text{)-NH}_2$, z.B. der Formel $\text{R}_1\text{-CH(OH)-Ph(NHR}_2\text{)-NH}_2$, mit einer Säure der Formel R-COOH oder einem geeigneten funktionellen Derivat davon, z.B. deren Niederalkylester kondensiert.

Eine erfindungsgemäss erhältliche Verbindung der Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

So kann man in einer Verbindung der Formel I, worin R für Carboxy steht, dieses nach an sich bekannten Veresterungsverfahren in eine veresterte Carboxygruppe umwandeln. So kann man z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Diazoverbindung, wie einem Diazoniederalkan, mit einem geeigneten N,N-Diniederalkylformamidacetal, z.B.

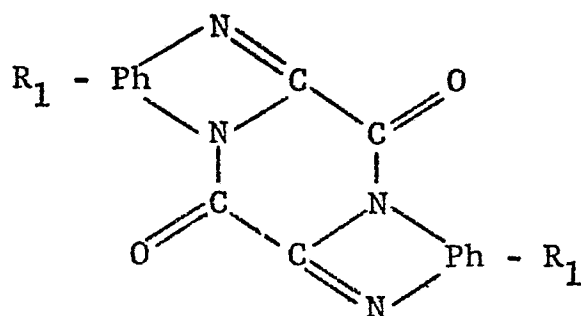
N,N-Dimethylformamiddiäthylacetal oder N,N-Dimethylformamid-methosulfat, oder einem Oxoniumsalz, wie mit einem Triniederalkyloxonium-tetrafluoroborat oder -hexafluorophosphat, mit einem Carbonat oder Pyrocarbonat, z.B. mit Diäthyl(pyro)carbonat, oder mit organischem Sulfit oder Phosphit, wie Diniederalkylsulfit oder Triniederalkylphosphit, in Gegenwart eines geeigneten sauren Mittels, wie p-Toluolsulfonsäure, oder mit einem Alkohol in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie eines dehydratisierenden Mittels, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, oder, zur Bildung einer Hydroxyniederalkylgruppe, mit einem Epoxyniederalkan, z.B. Äthylenoxyd, verestern. Ferner kann man eine Verbindung der Formel I, worin eine freie Carboxylgruppe R in Salzform, z.B. in der Alkalimetall-, wie Natriumsalzform, vorliegt, mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols, z.B. mit einer starken Säure, wie einem entsprechenden Halogenid, z.B. Chlorid, Bromid oder Jodid, oder Schwefelsäureester, oder eine Verbindung der Formel I, worin eine freie Carboxylgruppe R in einer Anhydridform, vorzugsweise als Halogencarbonyl-, z.B. Chlorcarbonylgruppe, vorliegt, die man z.B. durch Behandeln einer Verbindung der Formel I, worin R für Carboxy steht, mit einem Halogenierungsmittel, z.B. Thionylchlorid, bilden kann, mit einem Metallalkoholat oder einem Alkohol in Gegenwart einer säurebindenden Base umsetzen, und so zu einer Verbindung der Formel I gelangen, worin R für verestertes Carboxy steht. Dabei können in einem Veresterungsreagens gegebenenfalls vorhandene Substituenten in funktionell abgewandelter Form vorliegen und dann in einer Verbindung der Formel I, worin R z.B. für substituiertes Niederalkoxycarbonyl steht, in welchem Substituenten in funktionell abgewandelter Form vorliegen, freigesetzt werden. So kann man als Veresterungsreagens z.B. das 2,3-Epoxy-propylchlorid verwenden und im erhaltenen Ester

eine 2,3-Epoxy-propyloxygruppierung R nachträglich zur gewünschten 2,3-Dihydroxy-propyloxygruppierung hydrolysieren.

In einer Verbindung der Formel I, worin R für verestertes Carboxy, z.B. auch p-Nitro- bzw. 2,4-Dinitrophenoxy- oder -benzyloxycarbonyl steht, kann dieses durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, erforderlichenfalls in Gegenwart eines geeigneten Umesterungskatalysators, wie eines gegebenenfalls substituierten Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumalkanolats, in eine andere veresterte Carboxygruppe umgewandelt werden.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R für freies, anhydridisiertes oder verestertes Carboxy steht, kann dieses in an sich bekannter Weise ferner in gegebenenfalls substituiertes Carbamyl umgewandelt werden. So kann man eine Verbindung der Formel I, worin eine Carboxylgruppe R in einer Anhydridform, insbesondere als Halogencarbonyl-, z.B. Chlorcarbonylgruppe, oder in veresterter Form vorliegt, mit Ammoniak, Hydroxylamin oder einem primären oder sekundären Amin behandeln und so zu Verbindungen der Formel I gelangen, worin R für gegebenenfalls substituiertes Carbamyl steht. Ferner kann man das Ammoniumsalz oder ein Aminsatz einer Verbindung der Formel I, worin R für Carboxy steht, durch Dehydratisieren mit einem geeigneten Dehydratisierungsmittel, wie Schwefelsäure, in eine Verbindung der Formel I überführen, worin R gegebenenfalls substituiertes Carbamyl bedeutet.

Die erwähnten Verbindungen, in denen R in Halogenidform vorliegendes Carboxy ist, können ausgehend von Verbindungen der Formel I, worin R für Carboxy steht durch Behandeln mit einem Thionylhalogenid, wie Thionylchlorid hergestellt werden. Ist R_2 Wasserstoff, können diese zu Verbindungen der Formel



dimerisieren. Ein solches Zwischenprodukt kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Alkoholat, wie einem Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumalkoholat, oder mit einem Alkohol in Gegenwart einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoff, oder mit Ammoniak, Hydroxylamin oder einem primären oder sekundären Amin, in eine Verbindung der Formel I übergeführt werden, worin R für verestertes Carboxy bzw. gegebenenfalls substituiertes Carbamyl steht.

In einer Verbindung der Formel I kann man eine veresterte Carboxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamylgruppe R in üblicher Weise in die freie Carboxylgruppe überführen, z.B. durch Hydrolyse, normalerweise in einem alkalischen Medium, wie durch Behandeln mit Wasser in Gegenwart eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids, z.B. Natriumhydroxid.

In einer Verbindung der Formel I, worin R₂ für Wasserstoff steht, kann dieses, z.B. durch Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines entsprechenden Alkohols, wie einem Halogenid, in Gegenwart einer Base, z.B. eines Alkalimetallalkoholats, durch einen aliphatischen Rest ersetzt werden.

Eine gegebenenfalls veresterte oder in Halogenid- oder Salzform vorliegende Carboxygruppe R kann ferner durch Umsetzung mit einem Leichtmetallborhydrid oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators zu Hydroxymethyl reduziert werden. Zur Reduktion einer gegebenenfalls veresterten oder als Alkalimetall-, wie Natriumsalz, vorliegenden Carboxygruppe verwendet man vor-

zugsweise ein Leichtmetallhydrid, wie ein Boran, z.B. Diboran oder den Borantetrahydrofurankomplex oder ein Dileichtmetallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid. Halogencarbonylgruppen wie Chlorcarbonyl, reduziert man vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium, vorzugsweise auf einem Träger, wie Bariumsulfat, und erforderlichenfalls eines schwefelhaltigen Cokatalysators, z.B. von Thioharnstoff.

Ferner kann man in einer Verbindung der Formel I, worin R für Hydroxymethyl steht, dieses in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem veräthernden Mittel, in eine verätherte Hydroxymethylgruppe überführen. Veräthernde Mittel sind beispielsweise reaktive Ester entsprechender Alkohole, beispielsweise deren Ester mit anorganischen Säuren, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, z.B. mit Methan-, Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäure, ferner von entsprechenden 1,2-Diolen abgeleitete Epoxide. Die Umsetzung mit den genannten veräthernden Mitteln kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in Gegenwart eines Alkalimetallhydrides oder -alkoholates, z.B. von Natriumhydrid oder Natriummethanolat, oder indem man die zu veräthernde Verbindung als Salz, z.B. Natriumsalz, einsetzt. Ferner kann man in einer Verbindung der Formel I, in der R Hydroxymethyl ist, dieses in üblicher Weise verestern, z.B. durch direkte Veresterung mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart einer Mineralsäure, z.B. von Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder durch Umsetzung mit einem reaktiven Derivat, z.B. einem Anhydrid, wie dem Anhydrid oder Chlorid, oder einem Ester, wie Niederalkyl- oder o-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenylester, der Carbonsäure, erforderlichenfalls in Gegenwart eines sauren oder vor allem basischen Kondensationsmittels, bei der Umsetzung mit einem Säureanhydrid, z.B. von Pyridin, und bei der Umsetzung mit einem Ester, z.B. eines Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumalkoholates, in eine veresterte Hydroxymethylgruppe R überführen.

Die Verätherung bzw. Veresterung einer Hydroxymethylgruppe kann aber auch so durchgeführt werden, dass man diese zunächst in üblicher Weise, z.B. mit Phosphortribromid oder Thionylchlorid in eine Halogenmethylgruppe überführt und anschliessend mit einem Alkalimetall-, z.B. dem Natriumalkoholat, des entsprechenden Alkohols, oder einem Alkalimetall-, z.B. dem Natriumsalz der entsprechenden Carbonsäure umsetzt.

Gegebenenfalls veresterte Hydroxymethylgruppen R kann man weiterhin zu Carboxygruppen und verätherte Hydroxymethylgruppen zu veresterten Carboxygruppen oxydieren. Die Oxydation kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Umsetzung mit einer oxydierenden Schwermetallverbindung, ausgehend von Hydroxymethyl vorzugsweise mit einer Chrom-VI- oder Mangan-VII- enthaltenden oxydierenden Verbindung, z.B. mit Chromtrioxid oder insbesondere Kaliumpermanganat, ausgehend von veräthertem Hydroxymethyl R ferner mit einer Mangan-IV- enthaltenden Verbindung, wie Mangandioxid, durchgeführt werden. Dabei arbeitet man vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. von Aceton oder Pyridin, oder eines vorzugsweise wässrigen, Gemisches davon, wenn notwendig unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 80°C.

Erhaltene freie salzbildende Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in Salze übergeführt werden, Säuren z.B. mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure und Basen mit einer Mineralsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure.

Die Verbindungen, inklusive ihre Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf beliebiger Verfahrensstufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte ausführt, oder einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet oder in Form eines Derivates davon, gegebenenfalls eines Salzes, verwendet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten. Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, nasalen oder rektalen, sowie parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter, welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. bis etwa 95%, vorzugsweise von etwa 5% bis etwa 90%

des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate sind z.B. solche in Dosisseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, sowie Ampullen, ferner Inhalationspräparate, ferner topisch und lokal (z.B. zur Insufflation) verwendbare pharmazeutische Zubereitungen.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglycol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lö-

sungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner

Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Aethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Inhalationspräparate für die Behandlung der Atemwege durch nasale oder buccale Verabreichung sind z.B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit Puder-verteilenden Eigenschaften enthalten ausser dem Wirkstoff üblicherweise ein flüssiges Treibgas mit einem Siedepunkt unter der Raumtemperatur, sowie, wenn erwünscht, Trägerstoffe, wie flüssige oder feste nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel und/oder feste Verdünnungsmittel. Präparate in welchen der pharmakologische Wirkstoff in Lösung vorliegt, enthalten ausser diesem ein geeignetes Treibmittel, ferner, falls notwendig, ein zusätzliches Lösungsmittel und/oder einen Stabilisator. Anstelle des Treibgases kann auch Druckluft verwendet werden, wobei diese mittels einer geeigneten Verdichtungs- und Entspannungsvorrichtung nach Bedarf erzeugt werden kann.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z.B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremes, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder ölgiger Lösung enthalten und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die

aktive Verbindung in wässriger oder öligter Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Tragakanth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmackstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z.B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der neuen Verbindungen der Formel I oder Salzen davon als pharmakologisch aktive Verbindungen, insbesondere als Antiallergika, vorzugsweise in der Form von pharmazeutischen Präparaten. Die tägliche Dosis, die einem Warmblüter von etwa 70 kg verabreicht wird, beträgt je nach Applikationsform, von etwa 2 mg bis etwa 7000 mg.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

23 g rohes 4-Butyl-1,2-phenylen-diamin werden mit 20,8 g Aethoxyessigsäure versetzt und 90 Minuten auf 130° erhitzt. Man lässt abkühlen, nimmt mit Essigsäureäthylester auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend dreimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird an 600 g Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel chromatographiert. Nach wenig Vorlauf erhält man in der Hauptfraktion das 2-Aethoxymethyl-5-butyl-benzimidazol.

Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen hergestellt werden:

Eine Lösung von 18,3 g 4-Chlor-butyrophenon in 100 ml Schwefelsäure von -20° wird innerhalb von 5 Minuten bei -20 bis -15° mit einer Mischung von 40 ml Schwefelsäure und 21 ml rauchender Salpetersäure versetzt, wobei alles in Lösung geht. Man rührt bei -15° bis -10° 45 Minuten nach, giesst auf 1000 g Eis, saugt ab, wäscht mit Wasser nach, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft zur Trockne ein. Der Eindampfrückstand wird mit 25 ml Methanol digeriert. Man erhält das 4-Chlor-3-nitro-butyrophenon vom Smp. 52-54°.

Auf eine Lösung von 22,8 g 4-Chlor-3-nitro-butyrophenon in 300 ml Aethanol werden im Autoklaven 50 g Ammoniak aufgepresst. Es wird 10 Stunden auf 100° erwärmt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, mit 200 ml 2n-Salzsäure 1 Stunde auf 80-90° erwärmt, durch Zugabe von Eis auf 15° abgekühlt, abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das Nutschgut wird in 1000 ml Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, einge-

engt, mit Petroläther (Siedebereich 60-80°) versetzt und das Methylenchlorid vollends abgedampft. Das kristallin ausgefallene 4-Amino-3-nitro-butyrophenon wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es schmilzt bei 128-129°.

19,9 g 4-Amino-3-nitro-butyrophenon werden in etwa 300 ml Aethanol und 15 ml 12,8%-iger äthanolischer Salzsäure gelöst und nach Zugabe von Palladium 5%-ig auf Kohle (2g) bei etwa 30-35° bis zur Aufnahme von 11,2 l Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält das 4-Butyl-1,2-phenylendiamin, das ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt werden kann.

Beispiel 2

4,65 g 2-Aethoxymethyl-5-butyl-benzimidazol werden in 100 ml Aceton und 5 ml Wasser gelöst, mit 5 g Kaliumpermanganat versetzt und 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei in etwa halbstündigen Abständen je 1 g Kaliumpermanganat (insgesamt 10 g) zugegeben werden. Dann wird heiss filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester aufgenommen, mit Eis versetzt und mit schwach angesäuerter Natriumbisulfitlösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält den 5-Butyl-benzimidazol-2-carbonsäure-äthylester in Form eines gelblichen Oels, welches nach einigen Stehen spontan kristallisiert (Smp. 129-130°).

Beispiel 3

25 g 5-Butyl-6-methyl-2-methylaminoanilin-bishydrochlorid werden in 150 ml 2n Salzsäure gelöst, mit 15,6 g

Aethoxyessigsäure versetzt und 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, versetzt mit Eis, macht mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit Essigsäureäthylester. Der Auszug wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält das 2-Aethoxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Die gelbe Suspension von 900 ml 3-Chlor-toluol und 367,5 g Aluminiumchlorid (fein pulverisiert) wird innerhalb einer Stunde mit 266 g Buttersäurechlorid versetzt. Während des Zutropfens entwickelt sich Chlorwasserstoffgas; die Reaktion ist exotherm (man lässt die Temperatur auf 70° steigen) und das Aluminiumchlorid löst sich auf. Nach Beendigung der Zugabe des Buttersäurechlorids wird das Reaktionsgemisch bis zum Aufhören der Gasentwicklung bei 70° gehalten (etwa 45 Minuten), kühlt dann auf 50° und giesst auf 2500 g Eis aus.

Je zwei gleiche Ansätze werden zusammengenommen und mit Essigsäureäthylester extrahiert; der organische Extrakt wird zweimal mit 2-n. Salzsäure, einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung, zweimal mit einer 2-n. wässrigen Natriumcarbonatlösung und einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhältliche braune, ölige Rückstand wird destilliert; man erhält das Gemisch des 4-Chlor-2-methyl-butyrophenons und des 2-Chlor-4-methyl-butyrophenons bei 160-164°/14 mmHg.

Konzentrierte Schwefelsäure (1275 ml), mittels eines Kohlendioxid/Chloroform-Gemisches auf -20° bis -25° gekühlt, wird unter gutem Rühren innerhalb von 10 Minuten tropfenweise mit 285,5 g des Gemisches von 4-Chlor-2-methyl-butyrophenon und 2-Chlor-4-methyl-butyrophenon versetzt. Die entstandene Lösung wird bei -20° bis -25° innerhalb von 30 Minuten mit einem

Gemisch von 240 ml konzentrierter Schwefelsäure und 75 ml 100%-iger Salpetersäure (d:1,52) behandelt und anschliessend während 15 Minuten weitergerührt, wobei man die Temperatur auf -15° erhöhen lässt. Man giesst auf 8000 ml Eiswasser aus; das ausgefallene Öl wird mit Chloroform extrahiert. Der organische Extrakt wird einmal mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in der doppelten Menge heissem Methanol gelöst und während 16 Stunden stengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 100 mm Hg und Raumtemperatur während 18 Stunden getrocknet. Man erhält so das 4-Chlor-2-methyl-5-nitro-butyrophenon, das bei $71-72^{\circ}$ schmilzt.

Ein Gemisch von 24,1 g 4-Chlor-2-methyl-5-nitro-butyrophenon und 250 ml einer 33%-igen Lösung von Methylamin in Äthanol wird bei Raumtemperatur stengelassen; das kristalline Ausgangsmaterial löst sich langsam auf, wobei Gelbfärbung eintritt. Die Reaktion ist schwach-exotherm; man kühlt deshalb mit einem Wasserbad, um ein zu starkes Entweichen von Methylamin zu verhindern. Nach 20 Minuten tritt vollständige Lösung ein, dann beginnt ein Niederschlag auszufallen. Man lässt während 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen und dampft dann unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Diäthyläther (etwa 1000 ml), Eis und Natriumcarbonat versetzt, durchgeschüttelt und die organische Schicht abgetrennt. Diese wird zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrige Lösung mit Diäthyläther zurückgewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf ein Volumen von etwa 300 ml eingedampft, dann mit 100 ml Petroläther verdünnt und gekühlt. Das gelbe, kristalline 2-Methyl-4-methylamino-5-nitro-butyrophenon fällt aus, wird abfiltriert, mit Petroläther gewaschen und an der Luft getrocknet, F. $107-108^{\circ}$.

Die Ueberführung von 4-Chlor-2-methyl-5-nitro-butyrophenon in 4-Amino-2-methyl-5-methylamino-butyrophenon kann auch folgendermassen durchgeführt werden, wobei man auch von einem rohen Isomerengemisch ausgehen kann.

241 g rohes Chlor-methyl-nitrobutyrophenon (etwa 75%ig an 4-Chlor-2-methyl-5-nitro-butyrophenon) werden in 1200 ml Aethanol suspendiert und mit 1200 ml 33%-iger Methyaminlösung versetzt, worauf unter exothermer Reaktion Auflösung erfolgt. Man lässt 2 Tage stehen, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein, versetzt mit 600 ml 2n-Salzsäure und erwärmt 1 Stunde auf 80-90°. Man kühlt durch Zugabe von Eis auf etwa 15° ab, saugt den kristallinen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach, nimmt in Methylenchlorid auf, trocknet über Natriumsulfat, dampft unter vermindertem Druck, zuletzt unter Zugabe von Cyclohexan und Petroläther (Siedebereich 60-80°), das Methylenchlorid ab, kühlt und saugt das 2-Methyl-4-methylamino-5-nitrobutyrophenon vom Smp. 105-107° ab.

23,6 g 2-Methyl-4-methylamino-5-nitro-butyrophenon werden in 240 ml Aethanol und 57 ml 12,8%-iger äthanolischer Salzsäure gelöst, mit 5%-iger Palladiumkohle (7,4 g) versetzt und bei 30-35° bis zur Aufnahme von 11,6 Liter Wasserstoff hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein, suspendiert in Toluol, destilliert das Wasser azeotrop ab und filtriert die Kristalle des 4-Butyl-6-methyl-2-methylamino-anilin-bis-hydrochlorid vom Smp. über 160° ab.

Beispiel 4

27,0 g rohes 2-Aethoxymethyl-5-butyl-1,6-dimethylbenzimidazol werden in analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben mit 50 g Kaliumpermanganat zum 5-Butyl-1,6-dimethylbenzimidazol-2-carbonsäureäthylester vom Smp. 56-57° oxydiert.

Beispiel 5

45 g rohes 4-Butyl-2-methylamino-anilin-bishydrochlorid werden in 200 ml 2n-Salzsäure gelöst, mit 23,4 g Aethoxyessigsäure versetzt und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, fügt bis zur deutlich alkalischen Reaktion konzentrierte Natronlauge hinzu und extrahiert dreimal mit Essigsäureäthylester. Die Auszüge werden vereinigt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus wenig Petroläther umkristallisiert. Man erhält das 2-Aethoxymethyl-5-butyl-1-methyl-benzimidazol vom Smp. 55-58°.

Das Ausgangsmaterial kann in analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben ausgehend von Chlorbenzol über 4-Chlorbutyrophenon und 4-Chlor-3-nitrobutyrophenon hergestellt werden.

Beispiel 6

8,9 g 2-Aethoxymethyl-5-butyl-1-methyl-benzimidazol werden in 180 ml Aceton und 9 ml Wasser gelöst, mit 10 g Kaliumpermanganat versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird etwa 7 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei in etwa halbstündigen Abständen jeweils 2 g Kaliumpermanganat zugegeben wird (insgesamt 22 g). Man lässt abkühlen, filtriert über Diatomeenerde, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein und nimmt in Essigsäureäthylester auf. Die Lösung wird mit Natriumbisulfitlösung ausgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Chloroform, Petroläther und Essigsäureäthylester als Laufmittel chromatographiert. Man erhält den 5-Butyl-1-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester vom Smp. 49-50°.

Beispiel 7

7 g 5-Butyryl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäure-äthylester werden in 140 ml Aethanol gelöst und nach Zugabe von 5%-iger Palladiumkohle (3,5 g) bei 20-50° hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft zur Trockne ein und chromatographiert an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäure-äthylester (1:1) als Laufmittel. Man erhält den 5-Butyl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester vom Smp. 123-125°.

Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen hergestellt werden:

22,2 g 4-Amino-2-methyl-5-nitro-butyrophenon werden in 230 ml Methanol gelöst, mit 2 g Raney-Nickel versetzt und bei 15-25° bei Normaldruck bis zur Aufnahme von 4,9 Liter Wasserstoff hydriert. Man gibt unter Stickstoff 20,8 g Aethoxyessigsäure hinzu, filtriert vom Katalysator ab, dampft unter vermindertem Druck ein und erhitzt 3 Stunden auf 130°. Nach dem Abkühlen löst man in 200 ml 2n-Salzsäure, wäscht zweimal mit Essigsäureäthylester, macht in der Kälte mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert zweimal mit Essigsäureäthylester, trocknet über Natriumsulfat, dampft ein und chromatographiert an 300 g Silicagel. Man eluiert zunächst einen Vorlauf mit 1200 ml Chloroform und dann mit 1200 ml Chloroform/Aethanol (24:1) das 2-Aethoxymethyl-5-butyryl-6-methyl-benzimidazol.

Zu einer auf 10° gekühlten Lösung von 18,9 g 2-Aethoxymethyl-5-butyryl-6-methyl-benzimidazol in 380 ml Aceton, 9,5 ml Pyridin und 5,7 ml Wasser werden unter Rühren 15 g Kaliumpermanganat hinzugefügt. Man lässt 1 Stunde unter Eiskühlung und 40 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, filtriert, dampft im Unterdruck zur Trockne ein, nimmt mit Essigsäureäthylester auf, wäscht nacheinander mit auf $P_H=6$ gepufferter Natriumhydro-

gencarbonatlösung und zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter vermindertem Druck ein. Dann nimmt man in 30 ml warmen Essigester auf, lässt über Nacht stehen und saugt den kristallinen 5-Butyryl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester vom Smp. 137-139° ab. Aus der Mutterlauge kann weiteres Produkt vom Smp. 129-132° gewonnen werden. Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester/Methylenchlorid erhöht den Smp. 146-147°.

Beispiel 8

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 25 g 5-Butyl-6-methyl-2-methylamino-anilin-bis-hydrochlorid mit 11,5 g Glykolsäure das 2-Hydroxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol in Form eines viskosen Oeles.

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man durch Oxydation von 8,5 g 2-Hydroxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol mit 24 g Kaliumpermanganat in 200 ml 95%-igem wässrigen Aceton die 5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure.

Beispiel 10

Eine zur Inhalation geeignete, 2%-ige wässrige Lösung des Natriumsalzes der 5(6)-Methyl-benzimidazol-2-carbonsäure kann wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung: (für 100 ml)

Natriumsalz der 5(6)-Methyl-benzimidazol-2-carbonsäure	2.000 g
Dinatriumsalz der Aethylendiamin-tetra-essigsäure (Stabilisator)	0,010 g
Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel)	0,010 g
Wasser, destilliert	ad 100 ml

Das Natriumsalz der 5(6)-Methyl-benzimidazol-2-carbonsäure wird in frisch destilliertem Wasser gelöst, und die Lösung mit dem Dinatriumsalz der Aethylendiamin-tetra-essigsäure und dem Benzalkoniumchlorid (Gemisch von Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchloriden, worin Alkyl von 8 bis 18 Kohlenstoffatome enthält) versetzt. Nach vollständiger Auflösung der Komponenten wird die erhaltene Lösung mit Wasser auf ein Volumen von 100 ml gebracht, abgefüllt und gasdicht verschlossen.

Analog können 2%-ige wässrige Inhalationslösungen des Natriumsalzes von 5,6-Dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure oder 5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure hergestellt werden.

Beispiel 11

Zur Insufflation geeignete 0,025 g der 5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester enthaltende Kapseln können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung: (für 1000 Kapseln)

5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester	25,00 g
Lactose, gemahlen	25,00 g

Die 5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester und die Lactose (feinst gemahlen) werden gut miteinander vermischt. Das erhaltene Pulver wird dann gesiebt und die Portionen zu je 0,05 g in Gelatinekapseln abgefüllt.

In analoger Weise kann man auch Insufflationskapseln enthaltend je 0,025 g

2-Aethoxymethyl-5-butyl-1-methyl-benzimidazol,

2-Aethoxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol,

2-Aethoxymethyl-5-butyl-benzimidazol,

5-Butyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,

5-Butyl-1-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester und

5-Butyl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester herstellen.

Beispiel 12

Tabletten enthaltend 100 mg Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester (Wirkstoff) können beispielsweise in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

<u>Zusammensetzung</u>	<u>Pro Tablette</u>
5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester	100 mg
Milchzucker	50 mg
Weizenstärke	73 mg
Kolloidale Kieselsäure	13 mg
Talk	12 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	250 mg

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker, einem Teil der Weizenstärke und mit kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist. Die Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite getrieben, getrocknet und das trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt. Die erhaltene Mischung wird zu Tabletten von 250 mg mit Bruchkerbe(n) verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten enthaltend jeweils 100 mg einer der nachfolgenden aufgeführten Verbindungen hergestellt werden, wobei diese auch in Form pharmazeutisch verwendbarer Salze, z.B. im Falle von Carbon säuren, Salzen mit Base, wie Natriumsalze verwendet werden können:

5-Butyl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
5(6)-Butyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
2-Aethoxymethyl-5-butyl-1-methyl-benzimidazol,
2-Aethoxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol,
2-Aethoxymethyl-5-butyl-benzimidazol bzw.
5-Butyl-1-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester.

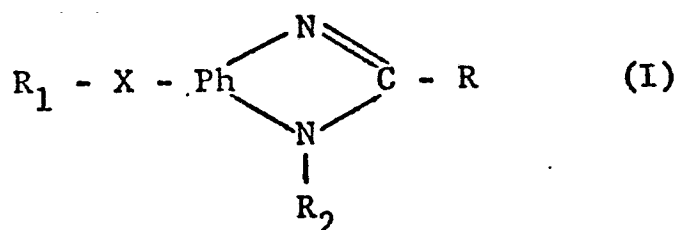
Beispiel 13

In analoger Weise wie in den Beispielen 11 und 12 beschrieben kann man entsprechende pharmazeutische Präparate mit

2-Hydroxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol,
5(6)-Methyl-benzimidazol-2-carbonsäure,
5,6-Dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure,
5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure,
2-Hydroxymethyl-5(6)-methyl-benzimidazol oder
5,6-Dimethyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol, gegebenenfalls
in Salzform, z.B. als Natriumsalz, als Wirkstoff herstel-
len.

Patentansprüche

1. Neue Benzimidazol-2-derivate der Formel



worin R eine gegebenenfalls veresterte oder amidierete Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe ist, R_1 einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, R_2 für Wasserstoff oder einen aliphatischen Rest steht, und Ph eine den Rest $\text{R}_1\text{-X}$ enthaltende 1,2-Phenylengruppe darstellt, X Niederalkyliden oder eine direkte Bindung bedeutet, mit der Massgabe, dass $\text{R}_1\text{-X-Ph-}$ von in 4- und/oder 5-Stellung durch Methyl substituiertem 1,2-Phenylen verschieden ist, wenn R Carboxy, Carbamyl oder Hydroxymethyl darstellt und R_2 Wasserstoff bedeutet und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel

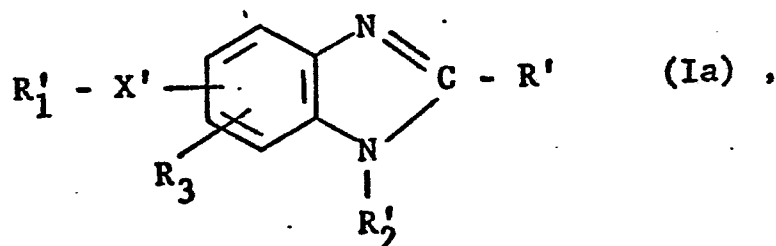
I, worin R für freies Carboxy oder Hydroxymethyl, als verätherte Hydroxygruppe Niederalkyl, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy oder Diniederalkylaminoniederalkoxy aufweisendes verestertes Carboxy oder veräthertes Hydroxymethyl, als Aminogruppe Amino, Hydroxyamino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkylenamino aufweisendes amidiertes Carboxy oder als veresterte Hydroxygruppe Niederalkanoyloxy oder gegebenenfalls

durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Benzoyloxy aufweisendes verestertes Hydroxymethyl steht, R_1 gegebenenfalls durch Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Phenylthio, Phenylsulfinyl oder Phenylsulfonyl substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl, oder Furylniederalkyl, Thienylniederalkyl oder Pyridylniederalkyl bedeutet, X Methylen bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und Ph für den Rest R_1 -X- enthaltende und gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy und/oder Halogen substituiertes 1,2-Phenylen steht, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R für freies Carboxy, als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy oder Hydroxyniederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen aufweisendes verestertes Carboxy oder als Aminogruppe Amino oder Hydroxyamino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, worin Niederalkyl bis und mit 4 Kohlenstoffatome enthält, aufweisendes amidiertes Carboxy steht oder Hydroxymethyl, als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Diniederalkylaminoniederalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Alkoxyteil aufweisendes veräthertes Hydroxymethyl oder als veresterte Hydroxygruppe Niederalkanoyloxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy und/oder Halogen, z.B. Chlor substituiertes Benzoyloxy aufweisendes verestertes Hydroxymethyl bedeutet, R_1 Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, Nie-

deralkoxy-, Niederalkylthio-, Niederalkansulfinyl- oder Niederalkansulfonyl-niederalkyl, worin die einzelnen Niederalkylreste bis und mit 4 Kohlenstoffatomen enthalten, Phenylthio-, Benzolsulfonyl- oder Benzolsulfonyl-niederalkyl, worin der Niederalkylrest bis und mit 4 Kohlenstoffatome enthält, Niederalkenyl mit bis und mit 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen im Niederalkylrest; Furyl, Thienyl oder Pyridyl oder Furyl-, Thienyl- oder Pyridyl-niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen im Niederalkylrest bedeutet, X Methylen bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen darstellt, und Ph das den Rest der Formel R_1-X - enthaltende, gegebenenfalls durch Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkoxy mit bis zu und mit 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes 1,2-Phenylen darstellt, wobei der Rest der Formel R_1-X - irgendeine zur Substitution geeignete Stellung einnimmt, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

4. Neue Benzimidazol-2-derivate der Formel



worin R' für Carboxy, für als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen aufweisendes verestertes Carboxy steht oder Hydroxymethyl oder als verätherte Hydroxygruppe Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen aufweisendes veräthertes Hydroxymethyl darstellt, und worin R₁' Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit bis und mit 6 Ringkohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt, X' Methylen bedeutet, R₂' für Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkoxy mit bis und mit 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel Ia mit salzbildenden Eigenschaften.

5. Verbindungen gemäss Anspruch 4 der Formel Ia, worin R' Carboxy, Hydroxymethyl oder Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxymethyl mit insgesamt bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₁'-X' Niederalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₂' und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen darstellen, mit der Massgabe, dass eine Methylgruppe R₁'-X'- nicht die 5(6)-Stellung des Benzimidazolringes einnimmt, wenn R₃ Wasserstoff oder in 6(5)-Stellung gebundenes Methyl ist, R₂' Wasserstoff und R' Carboxy oder Hydroxymethyl bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften.

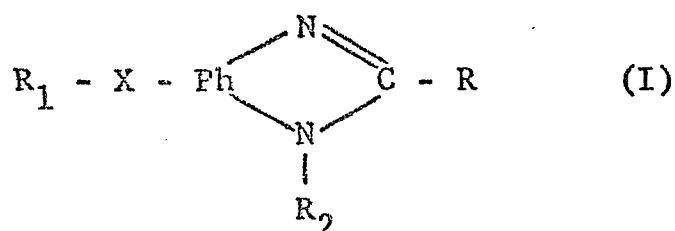
6. Verbindungen gemäss Anspruch 4 der Formel Ia, worin R' für Carboxy oder für Niederalkoxycarbonyl mit insgesamt bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, worin $R_1'-X'$ -Niederalkyl mit bis und mit 7 Kohlenstoffatomen darstellt und R_2' und R_3 Niederalkyl mit bis und mit 4-Kohlenstoffatomen darstellen und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen, in denen R' Carboxy ist, mit Basen.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 4 der Formel Ia, worin R' für Carboxy steht, R_1' Niederalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen darstellt, X' Methylen bedeutet, R_2' für Wasserstoff steht und R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Rest $R_1'-X'$ - die 5- und ein Niederalkylrest R_3 die 6-Stellung des Benzimidazolringes einnimmt, und ihre Salze.

8. 2-Aethoxymethyl-5-butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol.

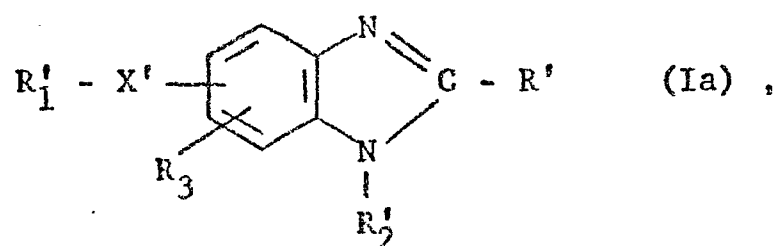
9. 2-Aethoxymethyl-5-butyl-benzimidazol,
5-Butyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
2-Aethoxymethyl-5-butyl-1-methyl-benzimidazol,
5-Butyl-1-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
5-Butyl-6-methyl-benzimidazol-2-carbonsäureäthylester,
5-Butyl-1,6-dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure
und ihre pharmazeutisch verwendbare Salze und
1,6-Dimethyl-5-butyl-2-hydroxymethyl-benzimidazol.

10. Benzimidazol-2-derivate der Formel



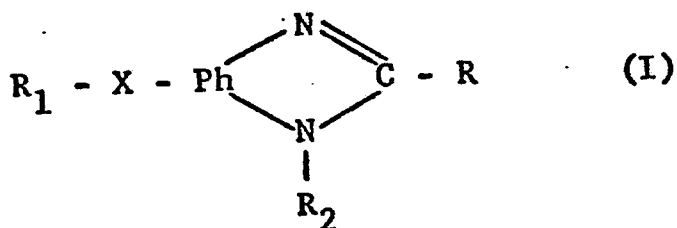
worin R eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe ist, R_1 einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, R_2 für Wasserstoff oder einen aliphatischen Rest steht, und Ph eine den Rest R_1 -X enthaltende 1,2-Phenylengruppe darstellt, X Niederalkyliden oder eine direkte Bindung bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften als Arzneimittel.

11. Benzimidazol-2-derivate der Formel



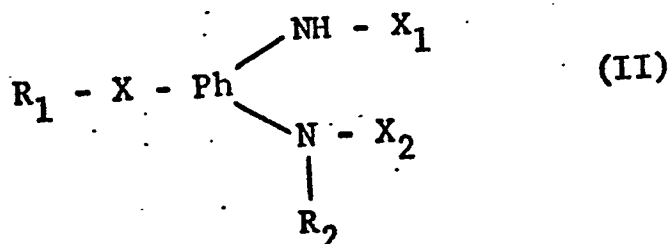
worin R' Carboxy, Hydroxymethyl oder Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxymethyl mit insgesamt bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, R'_1 -X' Niederalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und R'_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen darstellen, und pharmazeutisch verwendbare Salze der genannten Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften als Arzneimittel.

- 12.. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-9 als Arzneimittel.
13. 5-Methyl-benzimidazol-2-carbonsäure oder 5,6-Dimethyl-benzimidazol-2-carbonsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon mit einer Base als Arzneimittel.
14. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 13 neben üblichen pharmazeutischen Träger- und/oder Hilfsstoffen.
15. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 13 als Arzneimittel oder zur Herstellung eines Arzneimittels auf nicht-chemischem Wege.
16. Verfahren zur Herstellung neuer Benzimidazol-2-derivate der Formel

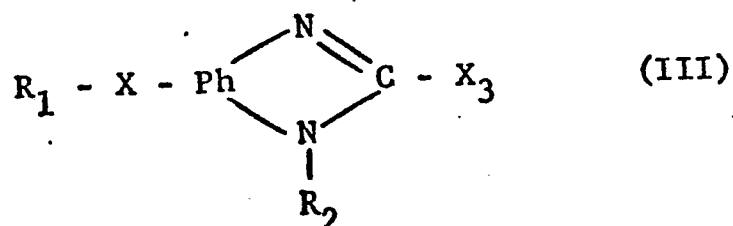


worin R eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe ist, R_1 einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, R_2 für Wasserstoff oder einen aliphatischen Rest steht, und Ph eine den Rest R_1-X enthaltende 1,2-Phenylengruppe darstellt, X Niederalkyliden oder eine direkte Bindung bedeutet, mit der Massgabe, dass R_1-X-Ph von in 4- und/oder 5-

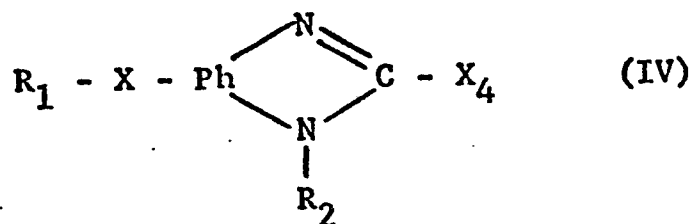
Stellung durch Methyl substituiertem 1,2-Phenylen verschieden ist, wenn R Carboxy, Carbamyl oder Hydroxymethyl darstellt und R_2 Wasserstoff bedeutet und Salzen der genannten Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



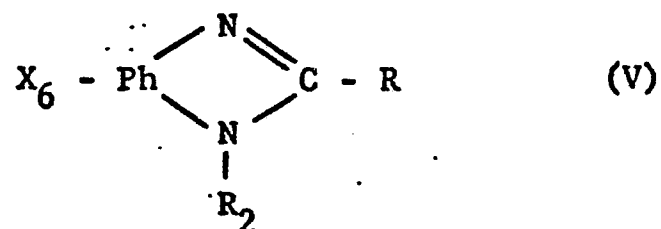
worin einer der Reste X_1 und X_2 eine Gruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ und der andere Wasserstoff bedeutet, oder ein Salz davon cyclisiert oder in einer Verbindung der Formel



worin X_3 einen in die Gruppe R überführbaren Rest darstellt, X_3 in die Gruppe R überführt oder eine Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure, z.B. mit Kohlendioxid oder einer Verbindung der Formel $\text{R}-\text{X}_5$ (V) umgesetzt, worin X_4 ein Metallradikal und X_5 ein Halogenatom bedeutet, oder in einer Verbindung der Formel



worin X_6 einen zu der Gruppe der Formel $\text{R}_1\text{-X}$ reduzierbaren Rest bedeutet, oder einem Salz davon die Gruppe X_6 zur gewünschten Gruppe der Formel $\text{R}_1\text{-X}$ reduziert, und wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz und/oder eine freie salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0000574

Nummer der Anmeldung

EP 78 10 0489

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<u>CH - A - 362 411</u> (CHEMIE GRUENEN- THAL) * Seite 1, Zeile 22 bis Seite 2, Zeile 3 *	1-5, 11, 14, 16	C 07 D 235/24 C 07 D 235/12 C 07 D 405/00 C 07 D 409/00 C 07 D 401/00 A 61 K 31/415 C 07 C 49/80 C 07 C 87/58 C 07 C 49/76 C 07 C 87/52
A	<u>CH - A - 356 461</u> (CHEMIE GRUENEN- THAL) * Seite 1, Zeilen 22 bis 54 *	1-5, 11, 14, 16	
A	<u>CH - A - 356 460</u> (CHEMIE GRUENEN- THAL) * Seite 1, Zeilen 22 bis 54 *	1-5, 11, 14, 16	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			C 07 D 235/24 C 07 D 235/12 C 07 D 405/00 C 07 D 409/00 C 07 D 401/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	27-10-1978	DE BUYSER	