



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.08.78 (P. 216 363)

Pierwszeństwo: 27.02.78 dla zastrz. 1—3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 24.03.1983

Int. Cl.³
C07D 235/24

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych w pierścieniu benzenowym pochodnych benzimidazolu-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza rodnik alifatyczny ewentualnie podstawiony zwłaszcza grupą hydroksylową, alkoksylową, tioalkilową, fenylotio, grupą sulfinylową lub sulfonylową ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym, grupą benzosulfinylową lub benzosulfonylową, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny, Ph oznacza zawierający grupę R₁ rodnik 1,2-fenilenowy ewentualnie dodatkowo podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, alkoksylowym, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową z tym, że jeśli R₂ oznacza atom wodoru to ugrupowanie o wzorze R₁Ph jest różne od podstawionego rodnikiem metylowym w pozycji 4 i/lub 5 rodnika 1,2-fenilenowego, oraz dających się farmaceutycznie stosować soli związków o wzorze 1 o właściwościach solotwórczych.

Wynalazek dotyczy na przykład sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R, R₁, Ph i R₂ mają wyżej podane znaczenie, przy czym R₁ zawiera co najmniej 2 atomy węgla jeśli Ph jest niepodstawiony, R₂ oznacza rodnik etylowy a R grupę acetoksymetylową, przy czym R₁ zawiera co najmniej 2 atomy węgla jeśli Ph jest niepodstawiony, a R₁—Ph— różny od podstawionego rodnikiem metylowym w pozycji 4 i/lub 5 rodnika 1,2-fenilenowego jeśli R₂ oznacza wodór

2

oraz soli tego rodzaju związków o właściwościach solotwórczych.

W niniejszym opisie organiczne rodniki i związki określone jak „niższe” zawierają w szczególności od 7 włącznie a korzystnie do 4 włącznie atomów węgla.

Alifatycznymi rodnikami R₁ lub R₂ są przede wszystkim ewentualnie podstawione rodniki alifatyczne jak np. odpowiedni niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkenylowy. Podstawnikami są np. grupa hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkilotio, niższa grupa alkilowa lub grupa fenylotio, niższa grupa alkanosulfinylowa lub benzenosulfinylowa albo niższa grupa alkanosulfonylowa lub benzenosulfonylowa.

Rodnik 1,2-fenilenowy może być oprócz rodnika R₁ — dodatkowo jednokrotnie lub wielokrotnie podstawiony między innymi niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem.

Niższą grupą alkoksylową jest np. grupa metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa, izobutoksylowa, III-rzęd-butoksylowa, n-pentoksylowa lub n-heksyloksylowa.

Grupą hydroksy-, niskoalkoksy- lub dwuniskoalkiloamino-niskoalkoksylową jest zwłaszcza grupa 2- i/lub 3-hydroksyniskoalkoksylowa np. 2-hydroksyetoksylowa, 3-hydroksypropoksylowa lub 2,3-dwuhydroksypropoksylowa jak również 2- lub

3-niskoalkoksylniskoalkoksylova np. 2-metoksyetoksylova, 2-etoksyetoksylova lub 3-metoksypropoksylova albo dwuniskoalkiloammoniskoalkoksylova np. dwumetyloamino- lub dwumetyloaminoetoksylova.

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

Chlorowcem jest w szczególności chlorowiec o liczbie atomowej do 35 włącznie to znaczy fluor, chlor lub brom.

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

Niższą grupą alkilotio jest np. grupa metylotio lub etylotio natomiast niższą grupą alkanosulfinylową i niższą grupą alkanosulfonylową jest np. grupa metanosulfinylowa, etanosulfinylowa, metanosulfonylowa lub etanosulfonylowa.

Niższym rodnikiem alkilowym podstawionym niższą grupą alkilotio, niższą grupą alkanosulfinylową lub niższą grupą alkanosulfonylową jest np. rodnik metylotio- lub etylotiometylowy, 1- lub 2-metylotio- albo 1- lub 2-etylotioetylowy, albo 2- lub 3-metylotio albo 2- lub 3-etylotiopropylowy, metanosulfinylo- lub etanosulfinylometylowy, 1- lub 2-metanosulfinylo- albo 1- lub 2-etanosulfinylo- albo 1- lub 2-etylotioetylowy albo 2- lub 3-etanosulfinylopropylowy. Niższym rodnikiem alkilowym podstawionym grupą fenylotio, benzenosulfinylową lub benzenosulfonylową jest np. rodnik fenylotio-, benzenosulfinylo- lub benzenosulfonylometylowy, albo 1- lub 2-fenylotio, 1- lub 2-benzenosulfinylo- albo 1- lub 2-benzenosulfonyloetylowy.

Nowe związki mają cenne właściwości farmakologiczne. W szczególności mają one działanie przeciwalergiczne. Działanie to może być wykazane np. na szczurze w dawkach od około 10 do około 100 mg/kg przy doustnym podawaniu w biernym skróconym teście anafilaktycznym (reakcja PCA) przeprowadzanym analogicznie do metody opisanej przez Goose i Blaira, Immunology tom 16, str. 749 (1969) przy czym bierną anafilaksję skrótną wytwarza się sposobem opisanym przez Ovary, Prog. Allergy, tom 5, str. 459 (1958).

Działanie przeciwalergiczne a zwłaszcza działanie hamujące degranulację można stwierdzić w próbie in vitro także przy pomocy wyzwalania histaminy z komórek otrzewnowych szczura w przypadku immunologicznie wzbudzonego wyzwalania (przy czym używa się szczurów zakażonych np. Nippostrongylus brasiliensis) oraz w przypadku wyzwalania wzbudzonego chemicznie (przy czym zostaje ono wywołane np. za pomocą polimeru N-4-metoksyfenyloetylo-4-metyloaminy). Dla tego też związki według wynalazku można stosować jako substancje hamujące reakcje alergiczne np. w leczeniu i profilaktyce schorzeń alergicznych takich jak astma zarówno zewnętrzna jak i wewnętrzna albo innych schorzeń alergicznych jak alergiczny nieżyt nosa np. gorączka sienna,

zapalenie spojówek lub alergiczne zapalenie skóry np. Urticaria lub egzemy.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza hydroksymetylową grupę, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, niższy rodnik alkilotio, niższy rodnik alkanosulfinylowy, alkanosulfonylowy, niższy rodnik fenylotioalkilowy, benzenosulfinyloalkilowy lub benzenosulfonyloalkilowy, lub 10 niższy rodnik alkenylowy, R₂ oznacza atom wodoru, lub niższy rodnik alkilowy, a Ph oznacza zawierający grupę R₁- i ewentualnie niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, hydroksylową i/lub chlorowcem, podstawiony rodnik 1,2-fenyleneowy.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający do 7 włącznie atomów węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, III-rzęd-butylowy, n-pentylowy, neopentylowy, n-heksylowy lub n-heptylowy, niskoalkoksy-, niskoalkilotio-, niskoalkanosulfinylo- lub niskoalkanosulfonyloniskoalkilowy, w którym poszczególne niższe rodniki alkilowe zawierają aż do 4 włącznie atomów węgla, np. rodnik metoksy-, etoksy-, metylotio-, etylotio-, metanosulfinylo-, etanosulfinylo-, metanosulfinylo- lub etanosulfonylometylowy, 1- lub 2- 20 -metoksy-, 1- lub 2-etoksy-, 1- lub 2-metylotio, 1- lub 2-metylotio, 1- lub 2-metanosulfinylo-, 1- lub 2-metanosulfinylo- albo 1- lub 2-etanosulfinyloetylowy lub 1-, 2- lub 3-metoksy-, 1-, 2- lub 3-etoksy-, 1-, 2- lub 3-metylotio, 1-, 2- lub 3-metanosulfinylo-, 1-, 2- lub 3-etanosulfinylo, 1-, 2- lub 3-metanosulfinylo- lub 1-, 2- albo 3-etanosulfinylopropylowy, rodnik fenylotio-, benzenosulfinylo- lub benzenosulfonyloniskoalkilowy, w którym rodnik niskoalkilowy zawiera do 4 włącznie atomów węgla np. rodnik fenylotio, benzenosulfinylo- lub benzenosulfonylometylowy, 1- lub 2-fenylotio-, 1- lub 2-benzenosulfinylo- albo 1- lub 2-benzenosulfonyloetylowy, albo 1-, 2- lub 3-fenylotio, 1-, 2- lub 3-benzenosulfinylo- albo 1-, 2- lub 3-benzenosulfonylopropylowy, 25 niższy rodnik alenylowy zawierający do 5 włącznie atomów węgla, np. 1, metylo- lub 1-etylowinylowy albo alilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy zawierający do 4 włącznie atomów węgla np. metylowy zaś Ph oznacza zawierający grupę o wzorze R₁-, ewentualnie niższym rodnikiem alkilowym mającym do 4 włącznie atomów węgla np. metylowym, niższą grupą alkoksylową mającą do 4 włącznie atomów węgla np. metoksylova, hydroksylową i/lub chlorowcem o liczbie atomowej do 35 włącznie np. chlorem lub bromem podstawiony rodnik 1,2-fenyleneowy, przy czym grupa o wzorze R₁- zajmuje jakąkolwiek pozycję odpowiednią do podstawienia, korzystnie pozycję 4 lub 5 rodnika 1,2-fenyleneowego.

Wynalazek dotyczy w pierwszym rzędzie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę hydroksymetylową i R'₁ oznacza 30 niższy rodnik alkilowy mający do 7 włącznie

atomów węgla np. metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, III-rzęd-butylowy, R'_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy zawierający do 4 atomów węgla np. metylowy zaś R_3 oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy zawierający do 4 włącznie atomów węgla np. metylowy, niższą grupę alkoksylową, zawierającą do 4 atomów węgla np. metoksylową lub etoksylową albo chlorowięc o liczbie atomowej do 35 włącznie np. chlor, przy czym grupa o wzorze R'_1 i grupa R_3 , jeśli nie jest wodorem, zajmuje korzystnie pozycję 5 i 6 w pierścieniu benzimidazolowym.

Wynalazek dotyczy w pierwszym rzędzie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę hydroksymetylową, R'_1 — oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający do 8, przykładowo do 5 atomów węgla np. metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy lub n-pentylowy zaś R'_2 i R_3 niezależnie od siebie oznaczają wodór lub niższy rodnik alkilowy zawierający aż do 4 atomów węgla np. metylowy, przy czym rodnik metylowy R'_1 — nie zajmuje pozycji 5(6) w pierścieniu benzimidazolowym jeżeli R_3 stanowi wodór lub związany w pozycji 6(5) rodnik metylowy i R'_2 oznacza wodór.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania wymienionego w przykładzie związku o wzorze 1.

Nowe związki można wytwarzać znaną metodą. Tak więc można je otrzymać np. wtedy gdy związek o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową lub występującą w postaci soli lub halogenkowej grupy karboksylowej grupę X poddaje się redukcji do grupy hydroksymetylowej i/lub otrzymując sól przekształca się w wolny związek lub w inną sól i/lub wolny tworzący sole związek przeprowadza się w sól.

Grupę formylową można również wytworzyć in situ w trakcie reakcji redukcji np. ze zestryfikowanej grupy karboksylowej występującej w postaci halogenku lub soli jak grupa karboksylowa, karboksylowa w postaci soli metalu alkalicznego lub amoniowej, niższaalkoksykarbonylowa lub chlorokarbonylowa albo uwolniona z jednej z jej pochodnych jak np. niskoalkileno- lub dwuniskoalkiloacetalu lub grupy iminowej np. benzyloiminowej lub soli iminowej jak np. soli N,N-dwuniskoalkilo- np. N,N-dwumetyloiminowej np. -chloru lub -metanosiarczanu.

Grupę formylową X można zredukować do grupy hydroksymetylowej np. też poprzez redukcję za pomocą wodoru lub dwuwodoru metalu lekkiego jak np. wodoru boru, borowodoru sodu lub wodoru litowo-glinowego np. borowodorkiem sodu lub bromowodorkiem cyjano-sodowym w niższym alkanolu, wodorkiem litowo-glinowym w eterze albo dwuizooamylboranem w czterowodorofuranie w razie potrzeby stosując chłodzenie lub łagodne ogrzewanie np. w temperaturze od około 0°C do około 100°C i/lub w atmosferze gazu obojętnego np. azotu.

Ewentualnie będącą w postaci halogenku lub soli grupę karboksylową X można zredukować do grupy hydroksymetylowej przez podanie reakcji borowodorkiem metalu lekkiego lub z wodorem w

obecności katalizatora uwodornienia. Do redukcji grupy karboksylowej ewentualnie znajdującej się w postaci soli metalu alkalicznego np. soli sodowej stosuje się korzystnie wodorek metalu lekkiego jak np. borowodór np. boroetan lub kompleks borowodoru z czterowodorofuranem albo dwuwodorek metalu lekkiego jak wodorek glinowo-litowy, borowoderek sodu lub borowoderek cyjano-sodowy. Grupy chlorowcokarbonylowe jak np. chlorokarbonylową redukuje się korzystnie wodorem w obecności palladu, korzystnie na nośniku takim jak siarczan baru i w razie potrzeby w obecności katalizatora zawierającego siarkę, np. tiomocznika.

Związki wyjściowe są związkami nowymi i można wytworzyć je stosując metody znane jako takie.

Wychodząc z odpowiednich 1,2-fenilenodwumiamin, które są podstawione grupą o wzorze R_1 — oraz ewentualnie mogą zawierać dalsze podstawniki i które otrzymuje się z odpowiednich związków nitroaminowych poprzez redukcję grupy nitrowej np. wodorem w obecności niklu Raney'a, można w analogiczny sposób wytworzyć substancje wyjściowe o wzorze 2, jak w sposób opisany dla ich traktowania kwasem glikolowym lub jego odpowiednią reaktywną pochodną np. przez reakcję z kwasem o wzorze $X-COOH$ jak np. z kwasem chlorowcoctowym, kwasem dwuniskoalkoksyoctowym lub jego reaktywną pochodną jak np. niższym estrem alkilowym.

Ponadto można substancje wyjściowe o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową otrzymać także wtedy gdy niepodstawiony w pozycji 1 i 2, zawierający w pierścieniu karbocyklicznym grupę R_1 — i ewentualnie dalej podstawiony benzimidazol poddaje się reakcji z 2-chloro-1, 1,2-trójfliuoroeteno-benzimidazolem i tak uzyskany, niepodstawiony w pozycji 2 1/2-chloro-1,1,2-trójfliuoroetylo/-benzimidazol, zawierający w części karbocyklicznej grupę R_1 i ewentualnie dalsze podstawniki, poddaje się reakcji z alkoholem, np. niższym alkanolem jak np. etanolem w obecności zasady takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodu albo z kwaśną solą addycyjną hydroksyloaminy np. chlorowodorkiem w obecności zasady np. pirydyn.

Otrzymuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza zacetalizowaną grupę formylową jak np. dwuniskoalkoksyformylową np. dwuetoksyformylową względnie hydroksyiminometylową, którą można znanym sposobem np. przez hydrolizę przekształcić w grupę formylową X.

Otrzymane wolne związki solotwórcze o wzorze 1 można znanym sposobem przeprowadzić w sole, np. za pomocą kwasu nieorganicznego, zazwyczaj w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

Związki włącznie z ich solami mogą być otrzymywane również w postaci ich wodnianów lub mogą zawierać rozpuszczalnik użyty do krystalizacji.

Wskutek ściślejszej zależności pomiędzy nowymi związkami w postaci wolnej oraz w postaci ich soli należy powyżej i poniżej pod pojęciem wol-

nych związków lub ich soli rozumieć według sensu i celu ewentualnie także odpowiednie sole lub wolne związki.

Wynalazek dotyczy także takich wariantów sposobu, w których substancję wyjściową wytwarza się in situ, albo stosuje się ją w postaci jej pochodnej lub w postaci soli.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substancje wyjściowe, które prowadzą do wytworzenia związków określonych na wstępie, jako szczególnie wartościowe.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować do wytwarzania farmaceutycznych preparatów. Preparaty wytwarza się w ogólnie znanych postaciach odpowiednich do podawania dojelitowego jak np. doustnego, donosowego lub doodbytniczego jak również do pozajelitowego lub miejscowego. Preparaty te zawierają farmakologiczną substancję czynną samą lub wraz z farmaceutycznie dającym się zastosować nośnikiem. Dawkowanie substancji czynnej zależy od rodzaju istot stałocieplnych, wieku i stanu indywidualnego jak też od metody aplikowania.

Nowe preparaty farmaceutyczne zawierają np. do około 95, korzystnie od około 5 do około 90% substancji czynnej. Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w postaci dawek jednostkowych takich jak drażetki, tabletki, kapsułki lub czopki jak też ampułki, a następnie preparaty do inhalacji, ponadto preparaty farmaceutyczne dające się stosować miejscowo i lokalnie (np. do insuflacji).

Preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanym sposobem np. za pomocą konwencjonalnych metod mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania lub liofilizowania. Preparaty farmaceutyczne do stosowania doustnego można więc otrzymać wtedy gdy substancję czynną łączy się ze stałymi nośnikami, uzyskaną mieszaninę ewentualnie granuluje i mieszaninę ich granulatu, jeśli to potrzebne lub konieczne, po dodaniu odpowiednich środków pomocniczych przerabia na tabletki lub rdzenie drażetek.

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza substancje wypełniające jak cukier np. laktoza, sacharoza, mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe np. fosforan trójwapniowy albo jednowodorofosforan wapniowy, ponadto środki wiążące jak klaster skrobiowy z użyciem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyna, tragant, metyloceluloza i/lub poliwinylpirolidon i/lub jeśli potrzeba środki rozsadzające jak wyżej wymienione rodzaje skrobi, ponadto karboksymetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy lub jego sól, jak np. aginian sodowy.

Środkami pomocniczymi są przede wszystkim środki regulujące płynięcie i środki smarujące np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub polietylenoglikol. Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie powłoki ewentualnie odporne na sok żołądkowy, przy czym między innymi stosuje się: stężone roztwory cukru ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, polietylenoglikol i/lub dwutlenek tytanu, roztwory laków

w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników, albo w celu wytworzenia powłok odpornych na sok żołądkowy, roztwory odpowiednich preparatów celulozowych takich jak ftalan acetylocelulozowy lub ftalan hydroksypropylometylocelulozowy. Do tabletek lub powłok drażetek mogą być dodawane barwniki lub pigmenty np. celem identyfikacji lub oznaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Dalszymi doustnie stosowanymi preparatami farmaceutycznymi są kapsułki nasadzone z żelatyny jak też miękkie, zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza takiego jak gliceryna lub sorbitol. Kapsułki nasadzone mogą zawierać substancję czynną w postaci granulatu np. w mieszaninie z substancjami wypełniającymi jak np. laktozę, środkami wiążącymi jak skrobia i/lub środkami poślizgowymi jak talkiem lub stearynianem magnezu i ewentualnie stabilizatorami. W miękkich kapsułkach substancja czynna jest korzystnie rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach takich jak tłuste oleje, olej parafinowy lub ciekłe palietylenoglikole przy czym mogą być dodawane także stabilizatory.

Jako preparaty farmaceutyczne stosowane do odbytniczo wchodzi w rachubę np. czopki, składające się z połączenia substancji czynnej z podłożem dla czopków. Jako podłoża dla czopków nadają się np. naturalne albo syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, polietylenoglikole lub wyższe alkohole. Ponadto można stosować także żelatynowe kapsułki doodbytnicze zawierające połączenie substancji czynnej z podłożem, przy czym podłożem mogą być np. ciekłe trójglicerydy, polietylenoglikole lub węglowodory parafinowe.

Do podawania pozajelitowego nadają się w pierwszym rzędzie wodne roztwory substancji czynnej w postaci rozpuszczalnej w wodzie np. soli rozpuszczalnej w wodzie, ponadto zawiesiny substancji czynnej jak np. odpowiednie oleiste zawiesiny do wstrzykiwań, przy czym stosuje się odpowiednie lipofilowe rozpuszczalniki lub podłoża jak oleje tłuszczowe np. olej sezamowy albo syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylu lub trójglicerydy albo wodne zawiesiny do wstrzykiwań zawierające substancje zwiększające lepkość np. karboksymetylocelulozę, sodową, sorbit i/lub dekstran, oraz ewentualnie także stabilizatory.

Preparatami do inhalacji dla leczenia dróg oddechowych za pomocą podawania przez nos lub doustnego są np. aerozole lub spraye, które mogą rozdzielać farmakologiczną substancję czynną w postaci proszku lub w postaci kropelek roztworu albo zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozdzielania proszku zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy o temperaturze wrzenia niższej od temperatury pokojowej jak również, jeśli potrzeba, nośniki jak np. ciele lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo-czynne i/lub stałe rozcieńczalniki. Preparaty, w których farmakologiczna substancja czynna znajduje się w roztworze, zawierają oprócz niej odpowiedni środek napędowy a ponadto jeśli

zachodzi potrzeba, dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędowego można także stosować sprężone powietrze, przy czym ono może być w razie potrzeby wytwarzane za pomocą odpowiedniego urządzenia sprężającego i rozprężającego.

Preparatami farmaceutycznymi do stosowania miejscowego i lokalnego są np. dla leczenia skóry leki płynne do zmywań i kremy zawierające cieklą lub półcieklą emulsję typu „olej w wodzie” lub „woda w oleju” oraz maści (przy czym korzystnie zawierają one środek konserwujący) a dla leczenia oczu krople do oczu zawierają substancję czynną w roztworze wodnym lub olejowym oraz maści do oczu wytwarzane korzystnie w postaci wyjałowionej zaś dla leczenia nosa proszki, aerozole i spraye (podobne do wyżej opisanych dla leczenia dróg oddechowych), jak też grubsze proszki, które można podawać otworami nosa poprzez szybkie wdychanie oraz krople do nosa, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub olejowym albo dla lokalnego leczenia jamy ustnej cukierki do ssania, które zawierają substancję czynną w masie składającej się przeważnie z cukru i gumy arabskiej lub tragantu, do której mogą być dodane substancje smakowe jak również pastylki zawierające substancję czynną w obojętnej masie złożonej np. z żelatyny i gliceryny albo cukru i gumy arabskiej.

Nowe związki o wzorze 1 lub ich sole można stosować jako związki farmakologicznie czynnych, zwłaszcza jako środki przeciwalergiczne korzystnie w postaci preparatów farmaceutycznych. Dawka dzienna podawana w istocie stałocieplnej o wadze około 70 kg wynosi w zależności od postaci aglikowania od około 2 mg do około 7000 mg.

Poniższy przykład objaśnia wyżej opisany wynalazek. Temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład. 5 g surowego aldehydu 5-butylo-1,6-dwumetylo-benzimidazolu-2 w 30 ml etanolu i 20 ml trójmidu kwasu heksametylofosforowego wkrapla się do mieszanej pod azotem, oziębionej do 10° zawiesiny 1 g borowodorku sodu w 50 ml etanolu. Następnie miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i jeszcze godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 10 ml wody, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się 5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazolu-2-metanol o temperaturze topnienia 90—92°.

Mieszanie 24,1 g 2-chloro-4-metylo-5-butylo-nitro-benzenu i 250 ml 33% roztworu metyloaminy w etanolu pozostawia się do odstawiania w temperaturze pokojowej, krystaliczny produkt wyjściowy powoli rozpuszcza się przy czym występuje żółte zabarwienie. Reakcja jest lekko egzotermiczna, dlatego oziębia się na łaźni wodnej, aby uniknąć silnego wywiązywania się metyloaminy. Po 20 minutach następuje całkowite rozpuszczenie, po czym rozpoczyna się wytrącanie osadu. Odstawia się na 16 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się

eterem etylowym (około 1000 ml) lodem i węglanem sodu, wytrząsa i oddziela warstwą organiczną. Przemycza ją dwukrotnie wodą i wodny roztwór ponownie przemycza eterem etylowym. Połączone organicznie roztwory suszy się nad siarczanem sodu, sączy i odparowuje do objętości około 300 ml następnie rozcieńcza 100 ml eteru naftowego i oziębia. Wytrąca się krystaliczny 5-butylo-4-metylo-2-metyloamino-nitrobenzen, odsącza się go, przemycza eterem naftowym i suszy na powietrzu.

Roztwór zawierający 4,7 g powyższego związku w 40 ml dioksanu rozcieńcza się wodą i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, następnie w ciągu 10 minut traktuje roztworem 16 g dwutlenianu sodu w 70 ml wody, przy czym występuje żółte zabarwienie mieszaniny reakcyjnej. Ogrzewa się dalej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, ustala wartość pH na 3 przez dodanie około 30 ml 6 n kwasu solnego i refleksuje ponownie w ciągu 15 minut, w czasie których uwalnia się SO₂. Wartość pH mieszaniny ustawia się na 2, ponownie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut i odparowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałego roztworu wytrąca się chlorowodorem 5-amino-2-metylo-4-metyloaminobutylofenonu; zawieszinę oziębia się, alkalizuje stężonym, wodnym roztworem NaOH i ekstrahuje chloroformem. Organiczny ekstrakt przemycza dwukrotnie wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Otrzymuje się 5-butylo-4-metylo-2-metyloamino-amininę.

6,6 g tejże miesza się z 2,3 g kwasu glikoksyłowego i ogrzewa 2 godziny do 120°. Przenosi się do 100 ml eteru, przemycza dwukrotnie porcjami po 10 ml 2n — ługu sodowego, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje do suchości. Otrzymuje się aldehyd 5-butylo-1,6-dwumetylo-benzimidazolu-2, który surowy można dalej przerabiać.

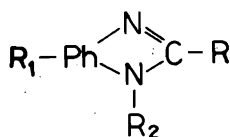
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza rodnik alifatyczny ewentualnie podstawiony, zwłaszcza grupą hydroksylową, alkoksylową, tioalkilową, fenylotio, grupą sulfinyłową lub sulfonyłową ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym, grupą benzosulfinyłową lub benzosulfonyłową, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny zaś Ph oznacza zawierający grupę R₁ rodnik 1,2-fenylenowy ewentualnie dodatkowo podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, alkoksylowym, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową z tym, że ugrupowanie o wzorze R₁Ph jest różne od podstawionego rodnikiem metylowym w pozycji 4 i/lub 5 rodnika 1,2-fenilenowego, jeśli R₂ oznacza atom wodoru, oraz soli wymienionych związków o właściwościach solotwórczych, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową lub karboksylową w postaci soli lub w postaci halogenkowej grupę X redukuje się do grupy hydroksymetylowej.

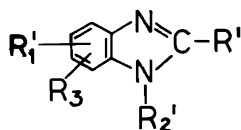
jako substrat stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza grupę formylową lub karboksylową występującą ewentualnie w postaci soli lub halogenku, R_1 oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksyniskoalkilową, niższą grupę alkilotio-nisko-alkilową, niższą grupę alkilosulfonyl-niższą-alkilową, fenylotio-niższą-alkilową, fenylsulfonyl-niższą-alkilową lub fenylsulfonyl-niższą alkilową lub niższą-alkenylową, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy alkil, Ph oznacza zawierającą resztę R_1 grupę 1-2-fenylową ewentualnie podstawioną niższym alkilem, niższym alkoxylenem, hydroksylenem i/lub atomem chlorowca.

3 Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 2a, w którym X oznacza grupę karboksylową albo grupę formylową, albo grupę karboksylową w postaci soli względnie halogenku, R'_1 oznacza niższy alkil o do 7 atomach C, R'_2 atom wodoru lub niższy alkil do 4 atomów C, R_3 oznacza wodór, niższy alkil do 4 atomów C, niższy alkoksyl do 4 atomów C lub chlorowiec o liczbie atomowej do 35.

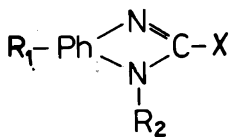
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się aldehyd 1,6-dwumetylo-5-butylobenzimidazolu-2.



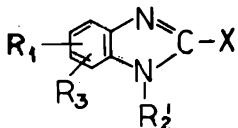
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2



Wzór 2a