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

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 235/18, A61K 31/415, A61K 7/44 — **A3**

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 93/15061**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. August 1993 (05.08.93)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00179

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1993 (27.01.93)

(30) Prioritätsdaten:
P 42 03 072.2 4. Februar 1992 (04.02.92) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Straße 250, Postfach 41 19, D-6100 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* HEYWANG, Ulrich [DE/DE]; Zimmermannweg 7, D-6100 Darmstadt (DE). STEIN, Ingeborg [DE/DE]; Industriestraße 3, D-6106 Erzhausen (DE). FECHTEL, Ulrich [DE/DE]; Potsdamer Straße 20, D-6105 Ober-Ramstadt (DE). CASUTT, Michael [DE/DE]; Nelkenweg 19, D-6148 Heppenheim (DE). FALLER, Gerald [DE/DE]; Erlenhauptstraße 12, D-6140 Bensheim (DE). HÄRTNER, Hartmut [DE/DE]; Mathildenweg 9, D-6109 Mühltal (DE).

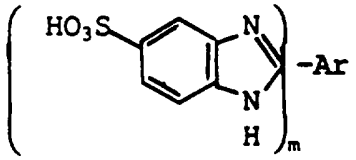
(81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

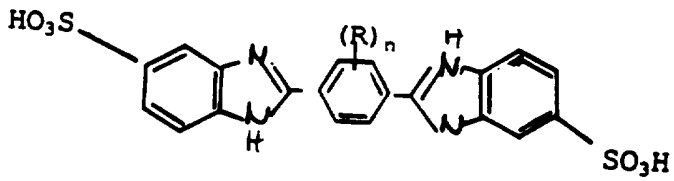
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. Oktober 1993 (14.10.93)

(54) Title: METHOD OF PREPARING 2-ARYLBENZIMIDAZOLE 5-SULPHONIC ACIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-ARYLBENZIMIDAZOL-5-SULFONSÄUREN



(I)



(Ia)

(57) Abstract

The invention concerns an improved method of preparing 2-arylbenzimidazole 5-sulphonic acids of formula (I), in which Ar is an unsubstituted phenyl group or a phenyl group substituted by one or more C_1-C_6 alkyl or alkoxy groups and m is 1, 2 or 3. O-phenylenediamine is reacted, at a temperature between room temperature and 250 °C, in the presence of sulphuric acid, with a benzoic-acid derivative of the formula Ar-X_m, in which Ar and m are as defined above and X is COO-alkyl (alkyl being *n*-alkyl with 1 to 6 C-atoms), COOH, COCl, COBr or CN. The invention also concerns arylbenzimidazole acids or formula (Ia), in which R and n are as defined in the claim.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-Arylbenzimidazol-5-sulfonsäuren der Formel (I), worin Ar unsubstituiertes oder durch eine oder mehrere C_1-C_6 Alkyl- oder Alkoxygruppen substituiertes Phenyl, und m 1, 2, oder 3 bedeuten, wobei man o-Phenylendiamin in Gegenwart von Schwefelsäure mit einem Benzoesäurederivat der Formel (II) Ar(-$X)_m$, wobei Ar und m die angegebene Bedeutung besitzen und X COO Alkyl, worin Alkyl n-Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, COOH, COCl, COBr oder CN bedeutet, zwischen Raumtemperatur und 250 °C umsetzt, sowie neue Arylbenzimidazolsäuren der Formel (Ia), worin R und n die im Anspruch gegebene Bedeutung besitzen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich			**MR**	Mauritanien
AU	Australien	**FR**	Frankreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GA**	Gabon	**NL**	Niederlande
BE	Belgien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**NO**	Norwegen
BF	Burkina Faso	**GN**	Guinea	**NZ**	Neuseeland
BG	Bulgarien	**GR**	Griechenland	**PL**	Polen
BJ	Benin	**HU**	Ungarn	**PT**	Portugal
BR	Brasilien	**IE**	Irland	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**IT**	Italien	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**JP**	Japan	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SK**	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kasachstan	**SN**	Senegal
CM	Kamerun	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DK	Dänemark	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	**ML**	Mali	**VN**	Vietnam
FI	Finnland	**MN**	Mongolei		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP93/00179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl^5 : C07D 235/18; A61K 31/415; A61K 7/44

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl^5 : C07D; A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, A, 1450505 (CHIMETRON S.A.R.L.) 26 August 1966 *see the whole document* ---	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, No. 7, 14 August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract No. 30963t, K.K. PREOBRAZHENSKII ET AL. '2-Alkylbenzimidazoles and their sulfo derivatives' page 454; see abstract & Zh. Prikl. Khim. (Leningrad) 48 (10) 2241-4 (1975) ---	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 48, Columbus, Ohio, US; L.S. EFROS "Imidazole derivatives. VII. Preparation of sulfonic acids of benzimidazole by baking method" column 4524; see abstract & Zhur. Obshchei Khim. 23, 835-41 (1953) ---	1-11
A	US, A, 4309551 (HOECHST AG) 5 January 1982 *see the whole document* ---	12-22

./.

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 July 1993 (23.07.93)	13 September 1993 (13.09.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP93/00179

C (Continuation). **DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 3655632 (KURARAY CO.,LTD.) 11 April 1972 *see the whole document*	12-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP93/00179

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims 1 - 11 Method for the manufacture of arylbenzimidazole sulphonic acids
2. Claims 12 - 22 Arylbenzimidazole sulphonic acids and use thereof

For further information see form PCT/ISA/206 dated 18/05/93

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9300179
SA 69503

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/07/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-1450505		None	
US-A-4309551	05-01-82	DE-A- 2939916	23-04-81
		EP-A- 0027897	06-05-81
		JP-A- 56057851	20-05-81
US-A-3655632	11-04-72	None	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/00179

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

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

Int.Kl. 5 C07D235/18; A61K31/415; A61K7/44

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff [7]

Klassifikationssytem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C07D ; A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen [8]

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN [9]

Art.°	Kennzeichnung der Veröffentlichung [11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile [12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
A	FR,A,1 450 505 (CHIMETRON S.A.R.L.) 26. August 1966 * gesamtes Dokument * ---	1-11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 7, 14. August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 30963t, K.K. PREOBRAZHENSKII ET AL. '2-Alkylbenzimidazoles and their sulfo derivatives' Seite 454 ; see abstract & Zh. Prikl. Khim. (Leningrad) 48 (10) 2241-4 (1975) --- -/--	1-11

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen [10] :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23.JULI 1993	13 SEP 1993
Internationale Recherchenbehörde	**Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten**
EUROPAISCHES PATENTAMT	HERZ C.P.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 48 Columbus, Ohio, US; L.S. EFROS 'Imidazole derivatives. VII. Preparation of sulfonic acids of benzimidazole by baking method' Spalte 4524 ; siehe Zusammenfassung & Zhur. Obshchei Khim. 23, 835-41 (1953)	1-11
A	US,A,4 309 551 (HOECHST AG) 5. Januar 1982 * gesamtes Dokument *	12-22
A	US,A,3 655 632 (KURARAY CO., LTD.) 11. April 1972 * gesamtes Dokument *	12-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...ternationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/00179

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

- Method for the manufacture of arylbenzimidazole sulphonic acids
- arylbenzimidazole sulphonic acids and use thereof

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Patentansprüche 1 - 11 Verfahren zur Herstellung von Arylbenzimidazolsulfonsäuren
2. Patentansprüche 12 - 22 Arylbenzimidazolsulfonsäuren und ihre Verwendung

Für weitere Angaben siehe Formblatt PCT/ISA/206 vom 18/05/93
See form PCT... dated 12... for further information.

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...ternationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/00179

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Patentansprüche 1 - 11 Verfahren zur Herstellung von Arylbenzimidazolsulfonsäuren
2. Patentansprüche 12 - 22 Arylbenzimidazolsulfonsäuren und ihre Verwendung

Für weitere Angaben siehe Formblatt PCT/ISA/206 vom 18/05/93

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300179
SA 69503

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 23/07/93
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-1450505		Keine	
US-A-4309551	05-01-82	DE-A- 2939916	23-04-81
		EP-A- 0027897	06-05-81
		JP-A- 56057851	20-05-81
US-A-3655632	11-04-72	Keine	

EPO FORM P0473