



Erfnungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

644 116

⑯ Gesuchsnummer: 6321/80

⑬ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑭ Anmeldungsdatum: 21.08.1980

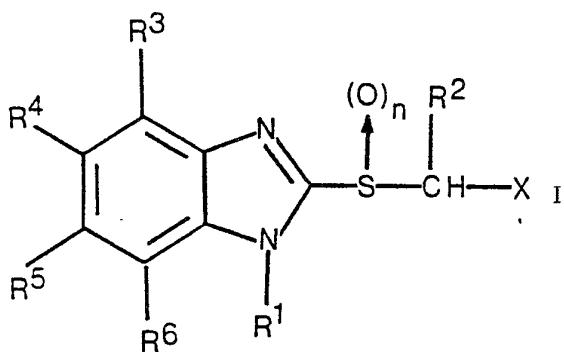
⑮ Patent erteilt: 13.07.1984

⑯ Erfinder:
Dr. Anna Krasso, Basel
Prof. Dr. Henri Ramuz, Birsfelden

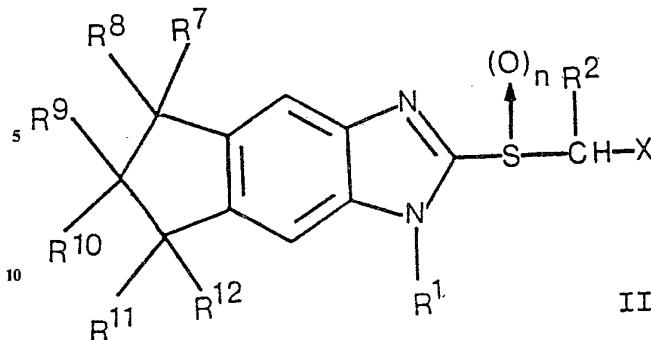
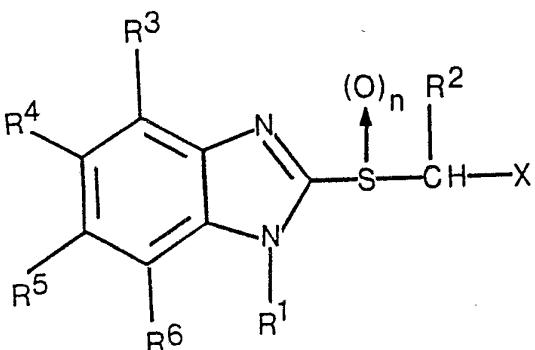
⑭ Imidazolderivate.

⑮ Imidazolderivate der Formel

verschiedenen Methoden hergestellt und in galenische Darreichungsformen gebracht werden, und sie eignen sich zur Verwendung als Heilmittel.



worin zwei nebeneinanderliegende Substituenten R³, R⁴, R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden und die zwei übrigen Substituenten R¹, R², R³, R⁴ und R⁶ sowie R¹, R², n und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, hemmen die Magensäuresekretion und die Entstehung von Ulcera. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind neu. Sie können nach



I in welcher R¹, R², n und X die in den Ansprüchen 1 bis 5
15 angegebene Bedeutung besitzen; R⁷, R⁸, R¹¹ und R¹² alle die
gleiche Bedeutung besitzen, nämlich Wasserstoff, Alkyl,
Alkenyl oder Arylalkyl; R⁹ für Wasserstoff oder Hydroxy
steht; und R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, oder Aryl darstellt
20 oder R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an
welches sie gebunden sind, eine Keto-, Thioketo-, Vinyliden-,
Bis-methyl-mercaptomethylen-, bis-Alkoxymethylen-,
1,3-Dithiolan- oder m-Dithiangruppe bedeuten; und deren
Säureadditionssalze.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, in welchem R⁷, R⁸,
25 R¹⁰ und R¹¹ alle Wasserstoff oder alle Methyl bedeuten.

10. 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridyl-
methyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on als Verbindung
nach Anspruch 1.

11. 6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)-benz-
30 imidazol als Verbindung nach Anspruch 1.

12. 6-{{(5-Methyl-2-pyridyl)methyl}thio}-5H-1,3-di-
oxolo(4,5-f)benzimidazol als Verbindung nach Anspruch 1.

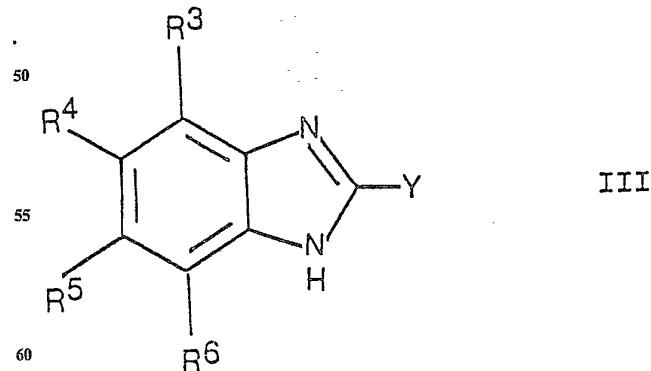
13. 6-{{(5-Methyl-2-pyridyl)methyl}sulfinyl}-5H-1,3-di-
oxolo(4,5-f)benzimidazol als Verbindung nach Anspruch 1.

35 14. 1,5,6,7-Tetrahydro-2-{{(5-methyl-2-pyridyl)methyl}-
thio}indeno(5,6-d)imidazol als Verbindung nach Anspruch 1.

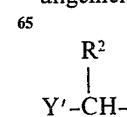
15. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 14
als pharmazeutische Wirkstoffe.

16. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 14
40 als pharmazeutische Wirkstoffe zur Hemmung der Magen-
säuresekretion und Verhinderung von Ulcera.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in
Anspruch 1 definierten Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet
und R¹ Wasserstoff ist, dadurch gekennzeichnet, dass man
45 eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 und Y die unten
angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der
allgemeinen Formel



worin R² und X die in Anspruch 1 und Y' die unten angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, wobei eines von Y und Y' eine Mercaptogruppe und das andere eine Abgangsgruppe bedeutet.

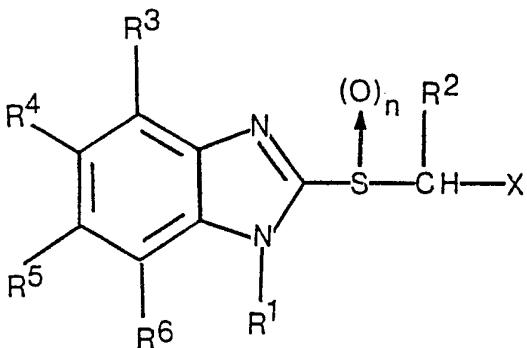
18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet und R¹ von Wasserstoff verschieden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R¹ Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V Z-R¹ umsetzt, wobei Z Halogen ist und R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff sämtliche in Anspruch 1 definierten Bedeutungen von R¹ haben kann.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I, worin R¹ Carboxyalkyl oder Carboxyalkenyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R¹ Alkoxy carbonylalkyl oder Arylalkoxycarbonylalkyl bzw. Alkoxy carbonylalkenyl bedeutet, hydrolysiert.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I, worin n die Zahl 1 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert.

21. Arzneimittel, geeignet zur Hemmung der Magensäuresekretion und als Antiulcusmittel, enthaltend ein Imidazolderivat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 14.

Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazolderivate der allgemeinen Formel



worin X einen gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy substituierten 2-Pyridyl- oder 2-Pyridyl-N-oxid-Rest bedeutet; n die Zahl 0 oder 1 ist; R¹ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkenyl, Alkinyl, Dialkylaminoalkyl, Carboxyalkyl, Carboxyalkenyl, Hydroxylalkyl, Cyanoalkyl, Arylalkyl, Alkylthioalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Alkoxyalkoxyalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkoxy carbonylalkenyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Heteroarylalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet; R² für Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy carbonylalkyl steht; zwei nebeneinanderliegenden Substituenten R³, R⁴, R⁵, R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring bilden und die zwei übrigen Substituenten R³, R⁵, R⁶ Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Carboxy oder Alkoxy bedeuten, jedoch mit dem Vorbehalt, dass X einen gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy substituierten 2-Pyridyl-N-oxid-Rest bedeutet, wenn R⁴ und R⁵ zusammen einen Rest der Formel -CH=CH-CH=CH- oder -(CH₂)₄- bedeuten, R¹, R³ und R⁶ Wasserstoff bedeuten und R² Wasserstoff oder Alkyl bedeutet; und deren Salzen.

Weiter betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze.

Die Imidazolderivate der Formel I und ihre Salze hemmen

die Magensäuresekretion und die Entstehung von Ulcera.

Die Erfindung umfasst dementsprechend die Verbindungen der Formel I oder deren Salze als pharmazeutische Wirkstoffe und deren Verwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, insbesondere bei der Hemmung der Magensäuresekretion und der Entstehung von Ulcera.

Die Erfindung betrifft folglich ebenfalls pharmazeutische Präparate, enthaltend die Verbindungen der Formel I oder deren Salze, allein oder kombiniert mit weiteren Wirkstoffen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Präparate.

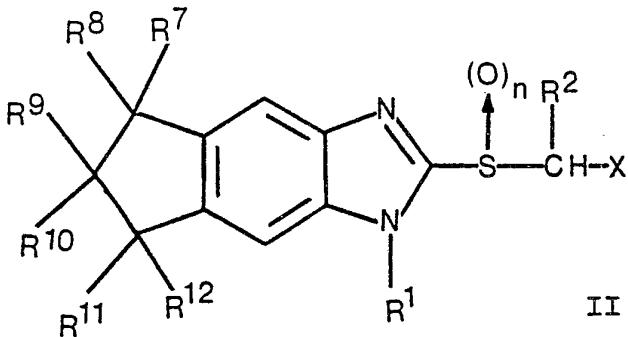
Der Ausdruck «Alkyl» – allein oder in Kombination – bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1–7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, und dgl. Der Ausdruck «Cycloalkyl» bezieht sich auf cyclische, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 3–7 Kohlenstoffatomen wie Cyclopropyl, Cyclohexyl und dgl. Der Ausdruck «Alkoxy» bedeutet Alkyläthergruppen, worin der Ausdruck «Alkyl» die obige Bedeutung hat. Der Ausdruck «Alkenyl» umfasst geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 2–7 Kohlenstoffatomen, worin mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung vorhanden ist, wie Allyl, Butenyl und dgl. Der Ausdruck «Alkinyl» bezieht sich in ähnlicher Weise auf geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 2–7 Kohlenstoffatomen, worin mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung vorhanden ist, wie Propargyl und dgl. Der Ausdruck «Cycloalkenyl» umfasst cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 4–7 Kohlenstoffatomen, worin mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung vorhanden ist, wie Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und dgl. Der Ausdruck «Halogen» umfasst die vier Halogenatome Fluor, Chlor, Brom und Jod. Der Ausdruck «Aryl» umfasst substituierte oder unsubstituierte monocyklische aromatische Reste, wie z.B. Phenyl, Chlorphenyl, Tolyl und dgl.

Der Ausdruck «Heteroaryl» bezeichnet vorzugsweise 5- oder 6gliedrige heterocyclische aromatische Reste mit einem oder zwei Heteroatomen, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, die gegebenenfalls mit Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein können. Beispiele 5- oder 6gliedriger aromatischer heterocyclischer Reste mit einem oder zwei Heteroatomen sind Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl.

Der durch zwei nebeneinanderliegenden Substituenten R³, R⁴, R⁵, R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, gebildete 5-, 6- oder 7gliedrige Ring kann heterocyclisch oder carbocyclisch sein, er kann gegebenenfalls eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen enthalten, wobei er aromatisch oder nicht aromatisch sein kann, und er kann substituiert oder unsubstituiert sein. Als Substituenten werden Hydroxy, Alkyl, Alkenyl und Arylalkyl bevorzugt. Weiter kann der Ring auch eine Keto-, Thioketo-, Vinyliden-, bis-Methylmercaptopmethylen-, bis-Alkoxy-methylen-, 1,3-Dithiolan- oder m-Dithiangruppe als Ringglied enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist dieser Ring ein 5- oder 6gliedriger, keine zusätzlich Doppelbindung enthaltender heterocyclischer Ring mit einem oder zwei Heteroatomen, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff; bzw. ein 5- oder 6gliedriger, gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung enthaltender carbocyclischer Ring, bzw. ein aromatischer oder heteroaromatischer Ring.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher R¹, R², n und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen; R⁷, R⁸, R¹¹ und R¹² alle die gleiche Bedeutung besitzen, nämlich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Arylalkyl; R⁹ für Wasserstoff oder Hydroxy steht und R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt oder R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine Keto-, Thioketo, Vinyliden, Bis-methylmercaptomethylen-, bis-Alkoxymethylen-, 1,3-Dithiolan oder m-Dithiangruppe bedeuten; und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel II sind diejenigen, in welchen R⁷, R⁸, R¹⁰ und R¹¹ alle Wasserstoff oder alle Methyl bedeuten.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in welchen zwei nebeneinanderliegenden Substituenten R³, R⁴, R⁵, R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6gliedrigen, keine zusätzlichen Doppelbindungen enthaltenden heterocyclischen Ring mit ein oder zwei Sauerstoffatomen bilden, wie z.B. einen 1,3-Dioxolring.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die zwei der Substituenten R³, R⁴, R⁵, R⁶, die keinen Ring bilden, Wasserstoff oder Methyl. Besonders bevorzugt haben beide die gleiche Bedeutung. Weiter ist R¹ vorzugsweise Wasserstoff, Alkyl, Carboxyalkyl oder Alkoxy carbonylalkyl, R² mit Vor teil Wasserstoff oder Alkyl und X vorzugsweise 2-Pyridyl oder durch niederes Alkyl, insbesondere Methyl, monosubstituiertes 2-Pyridyl, vorzugsweise 5-Methyl-2-pyridyl. Weiter ist n mit Vorzug die Zahl 0.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:

4-Methyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naphth(2,3-d)-imidazol,
 4-Methyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naphth-(2,3-d)-imidazol,
 4-Methyl-2-[(1-(2-pyridyl)äthyl]thio]-1H-naphth-(2,3-d)-imidazol,
 2-[(2-Pyridylmethyl)thio]-1H-imidazo(4,5-f)chinolin,
 2-[(2-Pyridylmethyl)thio]-1H-thieno(3,2-e)benzimidazol,
 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naphth(2,3-d)imidazol,
 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-naphth(2,3-d)imidazol,
 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5,7-Dihydro-1,5,5,7,7-pentamethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 5,7-Dihydro-1,5,5,7,7-pentamethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
 6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,

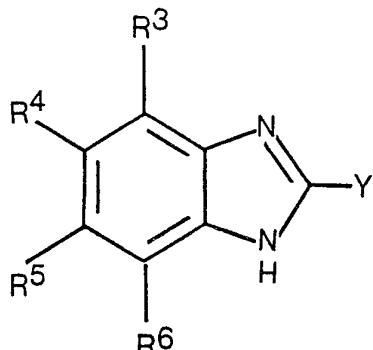
- 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 6-[(2'-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-1'-oxid,
- 5-2-[(2'-Pyridylmethyl)thio]-1H-naphth(2,3-d)imidazol-1'-oxid,
- 2-[(5'-Methyl-2'-pyridyl)methyl]thio(2,3-d)imidazol-1'-oxid,
- 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-5-essigsäureäthylester,
- 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-5-essigsäure,
- 2-Methyl-6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 15-2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 2,2-Dimethyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 2,2-Dimethyl-6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]inden(5,6-d)imidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]inden(5,6-d)imidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]inden(5,6-d)imidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]inden(5,6-d)imidazol,
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]inden(5,6-d)imidazol,
- 35 6,7-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol,
- 6,7-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol,
- 1,9-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol,
- 1,9-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol,
- 1,8-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol,
- 45 1,8-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol,
- 7,8-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol,
- 7,8-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:

- 55 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on,
- 6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol,
- 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol und
- 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]inden(5,6-d)imidazol.

- 65 Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze können erfundungsgemäß dadurch hergestellt werden, dass man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet und R¹ Wasserstoff ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³, R⁴, R⁵ und R⁶ obige und Y die unten angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R² und X obige und Y' die unten angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, wobei eines von Y und Y' eine Mercaptogruppe und das andere eine Abgangsgruppe bedeutet, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet und R¹ von Wasserstoff verschieden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R¹ Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V Z-R¹ umgesetzt, wobei Z Halogen ist und R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff sämtliche eingangs definierten Bedeutungen von R¹ haben kann, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ Carboxyalkyl oder Carboxyalkenyl bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R¹ Alkoxy carbonylalkyl oder Arylalkoxycarbonylalkyl bzw. Alkoxy carbonylalkenyl bedeutet, hydrolysiert, oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 1 bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert.

Erwünschtenfalls kann ein allfällig erhaltenes Diastereoisomerengemisch in die diastereoisomeren Racemate und/oder ein allfällig erhaltenes Racemat in die beiden Antipoden aufgespaltet werden und/oder eine erhaltene freie Base in ein Säureadditionssalz und/oder ein erhaltenes Säureadditions salz in die freie Base oder in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt werden.

Weiter können Verbindungen der Formel I, welche Carboxylgruppen aufweisen, Salze mit Basen bilden.

Nach einer ersten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird somit eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt, wobei entweder das Symbol Y in Formel III eine Mercaptogruppe und das Symbol Y' in Formel IV eine Abgangsgruppe oder aber das Symbol Y in Formel III eine Abgangsgruppe und das Symbol Y' in Formel IV eine Mercaptogruppe bedeuten. Abgangsgruppen sind beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Jod, oder Säurereste, z.B. der Rest einer starken organischen Sulfonsäure, z.B. ein Arylsulfonyloxyrest, wie Tosyloxy, oder

ein Alkylsulfonyloxyrest, wie Mesyloxy. Weitere Beispiele von Abgangsgruppen sind Alkylmercaptoreste wie Methylmercapto oder Alkylsulfinylreste wie Methylsulfinyl. Die Umsetzung der Verbindungen III und IV erfolgt zweckmässigerweise in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Als Basen eignen sich hierfür insbesondere anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumhydrid und dgl., oder organische Basen, wie Triäthylamin oder andere tertiäre Amine. Die Umsetzung der Verbindungen III und IV kann auch in einem Zweiphasensystem unter Katalyse erfolgen.

Als Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische eignen sich in erster Linie Alkohole, wie Äthanol, Gemische von Alkoholen und Wasser, Äther, wie Tetrahydrofuran, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

Die Reaktionstemperatur ist in ziemlich weiten Grenzen variierbar; sie wird in der Regel zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegen, wobei man vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches arbeitet. Eine zweckmässige Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel II, worin Y eine Mercaptogruppe bedeutet, zunächst in ein Alkaliderivat überführt, beispielsweise mittels Natriumhydroxyd, worauf dann die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV, worin Y' den Säurerest eines reaktionsfähigen Esters bedeutet, durchgeführt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform nimmt man die Umsetzung in Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base unter Erwärmen vor.

In einer weiteren Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin n die Zahl 0 ist und R Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Z-R¹ umgesetzt, worin Z für Halogen steht. Als Halogen kommt vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod in Frage. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Als Basen eignen sich hierfür insbesondere anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydrid und dgl.

Als Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische eignen sich in erster Linie Äther, wie Tetrahydrofuran. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

Die Reaktionstemperatur ist in ziemlich weiten Grenzen variierbar; sie liegt in der Regel zwischen 0 und 100°C, wobei man vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches arbeitet. In einer bevorzugten Ausführungsform nimmt man die Umsetzung in Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base unter Erwärmen vor.

In einer weiteren Ausführungsform kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ Carboxyalkyl oder Carboxyalkenyl bedeutet, eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R¹ Alkoxy carbonylalkyl oder Arylalkoxycarbonylalkyl bzw. Alkoxy carbonylalkenyl bedeutet, hydrolysiert werden.

Diese Hydrolyse erfolgt in an sich bekannter Weise, vorzugsweise in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natron- oder Kaliumlauge.

In einer weiteren Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert. Dabei wird also ein Schwefelatom in die Sulfinylgruppe übergeführt, und man verwendet demgemäß hierfür Oxydationsmittel, welche für derartige Überführungen gebräuchlich sind, beispielsweise Persäuren, wie m-Chlorperbenzoësäure, Wasserstoffperoxyd, Perester,

Natriummetaperjodat, Selendioxyd, Mangandioxyd usw. Die Oxydation erfolgt zweckmässigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid, Chloroform, Dichloräthan und dergleichen, oder in einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol und dergleichen; bei Verwendung von Wasserstoffperoxyd als Oxydationsmittel kann auch in wässriger Essigsäure, Essigsäure und dgl., gearbeitet werden. Es ist von Vorteil, das Oxydationsmittel in leichtem Überschuss bezüglich des zu oxydierenden Produktes einzusetzen. Bei der vorliegenden Ausführungsform des erfundungsgemässen Verfahrens wird zweckmässigerweise bei Raumtemperatur oder darunter gearbeitet.

Je nach der Struktur der Ausgangsprodukte und/oder der gewählten Ausführungsform des erfundungsgemässen Verfahrens können bestimmte Verbindungen der Formel I als optische Isomeren bzw. als Racemat oder, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Zentren enthalten, als Diastereoisomerengemische oder Racematgemische vorliegen. Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können aufgrund physikalisch-chemischer Unterschiede der Komponenten getrennt werden; Racemate können nach bekannten Methoden gespalten werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation von Salzen mit optisch aktiven Säuren.

Je nach den Verfahrensbedingungen und den eingesetzten Ausgangsmaterialien erhält man die Verbindungen der Formel I entweder als freie Basen oder als Salze, insbesondere Säureadditionssalze. Die freien Basen können durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren in entsprechende Salze übergeführt werden, wobei die Verwendung solcher Säuren bevorzugt ist, welche therapeutisch verträgliche Salze bilden, beispielsweise Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, p-Toluolsulfosäure und dgl. Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in die entsprechenden freien Basen oder in andere Säureadditionssalze übergeführt werden.

Repräsentative erfundungsgemässen Verbindungen wurden auf ihre magensäuresekretionshemmende Wirkung, auf ihre Antiulcuswirkung sowie auf ihre Toxizität untersucht. Zur Bestimmung der magensäuresekretionshemmenden Wirkung wurden die beiden nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen verwendet:

Shay-Test

Weiblichen Ratten, welche 24 Stunden keine Nahrung, jedoch Wasser ad libitum erhalten hatten, wird unter leichter Äthernarkose gemäss Shay et al. [Gastroenterology 5, 43 (1945)] der Pylorus ligiert. Unmittelbar anschliessend werden den Tieren die zu prüfenden Substanzen intraduodenal verabreicht. 4 Stunden später tötet man die Tiere, bestimmt das Volumen und die Acidität ihres Magensaftes und vergleicht die erhaltenen Werte mit denjenigen von Kontrolltieren, welche gleich behandelt wurden, jedoch keine Testsubstanz erhalten hatten. Als ED 50 bezeichnet man diejenige Dosis einer Testsubstanz, welche bei den behandelten Tieren im

Vergleich zu den Kontrolltieren eine 50%ige Verminderung von Volumen bzw. Acidität des Magensaftes bewirkt.

5 Heidenhain-Test

Weiblichen und männlichen Hunden wird nach der Heidenhain-Technik [beschrieben von Rudick et al. in J. Surgical Research 7, 383-398 (1967)] ein Teil des Magenfundus vom restlichen Magen in Form einer Tasche abgetrennt. In die Tasche wird eine Stahlkanüle eingenäht, die durch die Bauchdecke nach aussen geleitet wird. Nach etwa 6 Wochen werden die Sekretionsversuche begonnen. Vor jedem Versuch erhalten die Tiere 18 Stunden keine Nahrung, jedoch Wasser ad libitum. Während der Versuche sind sie wach. Eine Saphenalvene wird für eine Infusion von 4-Methylhistamindihydrochlorid, einem selektiven Stimulator der Histamin-H₂-Rezeptoren, kanüliert. In Vorversuchen wird für jedes Tier eine angemessene Infusionsrate des 4-Methylhistamindihydrochlorids ermittelt (20, 40 oder 80 µg/kg pro Stunde, i.v.). Während des gesamten Hauptversuches wird die Magensekretion durch Infusion von 4-Methylhistamindihydrochlorid angeregt, und es werden 15 Minuten-Fraktionen des Magensaftes kontinuierlich gesammelt. Sobald Volumen und pH dieser Fraktionen konstante Werte aufweisen, werden die Testsubstanzen oral verabreicht. Als ED 50 bezeichnet man diejenige Dosis einer Testsubstanz, welche bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren eine 50%ige Hemmung der durch 4-Methylhistamindihydrochlorid hervorgerufenen Säuresekretion bewirkt.

Die Antiulcuswirkung der erfundungsgemässen Verbindungen wurde durch folgenden Versuch nachgewiesen:

Die kombinierte wiederholte Verabreichung kleiner Dosen von 4-Methylhistamin und Carbachol führen zum regelmässigen Auftreten von Ulcus des Zwölffingerdarms und nur zu wenig, wenn überhaupt, oberflächlichen Beschädigungen des Magens.

40 Vor Beginn der Prüfung erhält eine Gruppe von 10 Meerschweinchen (Körpergewicht 280 bis 320 g) des gleichen Geschlechts während 24 Stunden keine Nahrung, jedoch Wasser ad libitum. Verschiedene Dosen der geprüften Substanz oder des geeigneten Vehikels (Kontrolle) werden intragastrisch verabreicht. Unmittelbar danach, und 1, 2 und 3 Stunden nachher, werden 4-Methylhistamin (0,2 mg/kg, i.p.) und Carbachol (0,01 mg/kg, s.c.) injiziert. Eine halbe Stunde nach der letzten Verabreichung der beiden ulcerogenen Mittel werden die Tiere getötet. Die Meerschweinchen, die 50 von makroskopisch sichtbaren Ulcera der Duodenalmukose geschützt geblieben waren, werden gezählt.

Der Rest wird an verschiedenen Tagen mit weiteren Gruppen an Meerschweinchen wiederholt, um den Einfluss der täglichen Variationen zu vermindern.

55 Auf der nachfolgenden Tabelle I werden die Namen der untersuchten Verbindungen und die Resultate der Prüfung auf ihre magensekretionshemmende Wirkung, auf ihre Antiulcuswirkung sowie auf ihre Toxizität wiedergegeben.

Tabelle I

Verbindung	Prel. Tox. Maus mg/kg p.o.	Shay-Test ED 50 (mg/kg i.d.) Vol. Säure	Hemmung der Magensäuresekretion Heidenhain-Test 4-Methylhistamin p.o./ED 50	Anti-Ulcus ED 50 mg/kg p.o. Duoden g.p.
------------	-------------------------------	--	--	---

5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridyl-methyl)-thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on 2500

20

9

5,5

32

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbindung	Prel. Tox. Maus mg/kg p.o.	Shay-Test ED 50 (mg/kg i.d.) Vol.	Hemmung der Magensauresekretion Heidenhain-Test 4-Methylhistamin p.o./ED 50	Anti-Ulcus ED 50 mg/kg p.o. Duoden g.p.
6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol·2HCl	1250	35	29	2,6
6-{{(5-methyl-2-pyridyl)-methyl}thio}-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazol	5000	100	100	1,8
6-{{(5-Methyl-2-pyridyl)-methyl}thio}-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-dihydrochlorid	625	75	65	2,1
1,5,6,7-Tetrahydro-2-{{(5-Methyl-2-pyridyl)methyl}thio}indeno(5,6-d)imidazol·2HCl	1250	50	28	3,6
6-{{(5-Methyl-2-pyridyl)-methyl}sufinyl}-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol	5000	65	28	2,3
				14

Die Verbindungen der Formel I können daher als Heilmittel z.B. zur Behandlung von Ulcera in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre therapeutisch verträglichen Salze in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; in halbfester Form, z.B. als Salben; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die Dosierung erfolgt nach individuellen Erfordernissen; bei peroraler Verabreichung ist in der Regel eine Tagesdosis von 100–400 mg und bei intravenöser Verabreichung eine Tagesdosis von 5–20 mg bevorzugt.

Die Ausgangsprodukte der Formeln III und IV sind generell bekannt; sofern einzelne Verbindungen noch nicht beschrieben sind, können sie ohne Schwierigkeiten in Analogie zu den für die bekannten Verbindungen beschriebenen Darstellungsmethoden hergestellt werden.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die vorliegende Erfindung illustrieren, deren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken sollen, sind sämtliche Temperaturen in °C angegeben.

Beispiel 1

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Kühler wurden 10,2 g 4-Methyl-1H-naphth-(2,3,d)-imidazol-2-thiol (47,5 mMol) in 150 ml Alkohol suspendiert. Dazu tropfte man die Lösung von 5,4 g NaOH (135 mMol) in 75 ml Wasser zu und rührte die Lösung 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe von 14,6 g 2-Chlormethyl-5-methylpyridin·HCl (82 mMol) wurde das Gemisch über Nacht am Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Den in Essigester gelösten Rückstand zog man mit 3N NaOH aus, wusch mit Wasser neutral, trocknete über Na_2SO_4 und dampfte im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde in Methylenechlorid gelöst, filtriert und wieder eingedampft. 16,2 g Öl trug man auf eine aus 200 g SiO_2 in Toluol zubereitete Säule auf und eluierte es mit Toluol-Essigester (1:1). Die Fraktionen, die die Hauptmenge enthielten, wurden vereinigt eingedampft, in 40 ml Alkohol gelöst und mit 100 ml 5N HCl in Eisessigester versetzt. Es

ergab 10,2 g 4-Methyl-2-{{(5-methyl-2-pyridyl)methyl}thio}-1H-naphth-(2,3,d)imidazol·2HCl (54,5% d.Th.) vom Schmelzpunkt 233–235°C.

Analog wurden hergestellt:

4-Methyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naphth-(2,3-d)imidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 223–225°C und 4-Methyl-2-{{[1-(2-pyridyl)äthyl]thio}-1H-naphth-(2,3-d)imidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 208–209°C.

Herstellung des Ausgangsmaterials

30 In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Einleitungsrohr, Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Chlorcalciumrohr wurden 120 g 2,3-Dihydroxynaphthalin (0,75 Mol), 132 g $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,13 Mol) und 1,32 g KCl in 1200 ml abs. Äther vorgelegt. Unter Eiskühlung und Rühren leitete man 6 35 Stunden HCl-Gas ein. Anschliessend wurde der Äther dekantiert und mit NaOH vernichtet. Um den restlichen Äther zu vertreiben, wurde der ölige Rückstand evakuiert geheizt, dann mit 800 ml Wasser versetzt und 30 Minuten auf dem Dampfbad bei 60°C gerührt. Das abgekühlte Gemisch 40 nutzte man ab, und das Nutschgut trocknete bei 40°C im Vakuum. Das Rohprodukt wurde in Acetonitril warm gelöst, filtriert und nach Einengen im Vakuum kristallisiert. Es ergab 121,3 g 2,3-Dihydroxy-naphthaldehyd (85,7% d.Th.) vom Schmelzpunkt 132–133°C.

45 In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter legte man 86,0 g Semicarbazid·HCl (0,77 Mol) in 500 ml Wasser gelöst und 103 g Natriumacetat ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 0,76 Mol) vor. Bei 40–50°C Innentemperatur wurde die Lösung von 138,4 g 2,3-Dihydroxy-naphthaldehyd in 1000 ml Methanol zugetropft (0,735 Mol). Das Gemisch wurde 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, dann, nach Zugabe von 2 l Wasser, auf 10°C abgekühlt und genutscht. Das Nutschgut wusch man mit Wasser gründlich nach und trocknete es bei 60°C im Vakuum. Die Umkristallisation aus Eisessig ergab 131,9 g (73,1% d.Th.) 2,3-Dihydroxy-naphthaldehydsemikarbazone vom Schmelzpunkt 210–215°C.

55 In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Kühler, Thermometer und Chlorcalciumrohr wurden 131,9 g 2,3-Dihydroxy-naphthaldehydsemikarbazone (0,545 Mol) mit 250 g pulv. KOH (4,46 Mol) in 1350 ml Diäthylenglykol unter Argon-Strom über Nacht am Rückfluss gekocht. Die kalte Lösung verdünnte man mit 4,5 l Wasser, stellte mit 450 ml konz. HCl sauer und extrahierte achtmal mit 1 l Äther. Die vereinigten 60 Äther-Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Umkristallisation aus Wasser ergab 61,5 g 1-Methyl-2,3-dihydroxy-naphthalin (65,5% d.Th.). Schmelzpunkt: 97–100°C.

In einem 5-l-Autoklav wurden 30,1 g 1-Methyl-2,3-dihydroxynaphthalin (0,172 Mol) in 1000 ml 25%ig. NH₃ bei 240°C und 30 bar N₂ 60 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsprodukt nutzte man ab, wusch mit wenig Wasser nach und löste in 3 l Essigester auf. Die Lösung wurde zweimal mit 500 ml 3N NaOH ausgezogen, mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand 10,2 g Öl, 1-Methyl-1,2-diamino-naphthalin (34,3% d.Th.) wurden in wenig Essigester gelöst und mit 5N HCl in Essigester angesäuert. Die Umkristallisation aus Methanol/Äther ergab 11,2 g 1-Methyl-2,3-diamino-naphthalin-dihydrochlorid (26,5% d.Th.) mit einem Schmelzpunkt von 288–289°C.

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflusskühler wurden 16,9 g 1-Methyl-2,3-diamino-naphthalin (rohe Base, 98 mMol) in 250 ml Alkohol suspendiert und nach der Zugabe von 25 ml Wasser sowie 18,8 g aus Isopropanol umkristallisiertem Kaliumäthylxanthogenat (117 mMol) über Nacht am Rückfluss gekocht. Man filtrierte die unlöslichen Teilchen ab, verdünnte die Lösung mit 200 ml Wasser und stellte sie mit 10–15 ml Eisessig neutral. Nach 1 Stunde Röhren bei 60–70°C wurde das Gemisch abgekühlt und genutscht. Man erhielt 10,2 g 4-Methyl-1H-naphth-(2,3-d)imidazol-2-thiol (48,5% d.Th.) mit einem Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 2

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 4,02 g 1H-Imidazo-(4,5-f)-chinolin-2-thiol (20 mMol) in 100 ml Alkohol suspendiert, mit 1,8 g NaOH (45 mMol) in 50 ml Wasser versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 3,6 g (22 mMol) 2-Chlormethylpyridin · HCl liess man die Lösung über Nacht am Rückfluss kochen. Sie wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Dies zog man mit 100 ml 3N NaOH aus, wusch mit Wasser neutral, trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. Die Kristallisation aus Acetonitril ergab 2,0 g 2-[(2-Pyridylmethyl)thio]-1H-imidazo(4,5-f)chinolin (34,5% d.Th.) vom Schmelzpunkt 168–170°C.

Herstellung des Ausgangsmaterials

In einem 2-l-Hydrierkolben wurden 18,9 g (0,1 Mol) 5-Amino-6-nitro-chinolin in 1000 ml Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach der Wasserstoffaufnahme von 7,6 l nutzte man den Katalysator ab, filtrierte die Lösung nochmals und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand ergab nach Umkristallisation aus Acetonitril 12,4 g (78% d.Th.) 5,6-Diamino-chinolin vom Schmelzpunkt 150–152°C.

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflusskühler wurden 10,4 g (65,5 mMol) 5,6-Diamino-chinolin in 200 ml Alkohol gelöst, mit 20 ml Wasser versetzt und nach der Zugabe von 12,0 g (75 mMol) Kaliumäthylxanthogenat über Nacht am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, von unlöslichen Verunreinigungen durch Nutschen abgetrennt und mit 20 ml Eisessig angesäuert 30 Minuten bei 60–70°C gehalten. Man dampfte es auf die Hälfte ein, nutzte ab und wusch mit Wasser gut nach. Man erhielt 7,6 g 1H-Imidazo-(4,5-f)chinolin-2-thiol (57,6% d.Th.) mit einem Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 3

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 2,5 g (12,2 mMol) 1H-Thieno(3,2-e)benzimidazol-2-thiol in 50 ml Alkohol vorgelegt, mit einer Lösung von 0,98 g (24,8 mMol) NaOH in

25 ml Wasser versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2,0 g (12,2 mMol) 2-Chlormethyl-pyridin · HCl liess man das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen. Anschliessend wurde es im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in Essigester auf, zog die Lösung mit 50 ml 3N NaOH und dann mit Wasser aus, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde, in Methanol gelöst, mit 20 ml 5N HCl in Essigester versetzt. Man erhielt 1,5 g 2-[(2-Pyridylmethyl)thio]-1H-thieno(3,2-e)benzimidazol · 2HCl (37,8% d.Th.) vom Schmelzpunkt 205–210°C.

Herstellung des Ausgangsmaterials

In einem 2-l-Hydrierkolben wurden 20,1 g (113 mMol) 5-Nitrobenzthiophen in 1200 ml Alkohol mit Raney-Nickel hydriert. Nach der Aufnahme von 8,71 H₂ wurde der Katalysator abgetrennt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in 200 ml Toluol auf und liess die Lösung mit 15 ml Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzen. Rohausbeute 15,7 g 5-Acetamino-benzthiophen (72,8% d.Th.). Schmelzpunkt aus Toluol umkristallisiert 108°C.

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer wurden 21,3 g (112 mMol) 5-Acetamino-benzthiophen in 90 ml Eisessig vorgelegt und bei 0°C mit 8 ml HNO₃ (d=1,4) nitriert. Man liess die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur röhren und goss sie dann auf Eis/Wasser. Der Niederschlag wurde in Essigester aufgenommen, zweimal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rohe Ausbeute: 22,8 g braune Kristalle, die in Toluol gelöst, durch 230 g SiO₂ (in Toluol zubereitet) filtriert wurden. Man erhielt nach Umkristallisation aus Isopropanol 21,1 g (80% d.Th.) hellgelbe Kristalle von 5-Acetamino-4-nitro-benzthiophen vom Schmelzpunkt 134–136°C.

In einem 2-l-Hydrierkolben wurden 15,7 g (81 mMol) 5-Amino-4-nitro-benzthiophen in 1000 ml Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach 6,21 H₂-Aufnahme nutzte man den Katalysator ab, filtrierte die Lösung nochmals und gab 200 ml 5N HCl in Essigester dazu. Nach Einengung auf die Hälfte im Vakuum wurden die Kristalle abgenutscht. Man erhielt nach Umkristallisation aus Isopropanol 17,2 g (89,7% d.Th.) 4,5-Diamino-benzthiophen · 2HCl vom Schmelzpunkt 279–280°C.

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 4,5 g (17,7 mMol) 4,5-Diamino-benzthiophen in 50 ml Isopropanol suspendiert. Unter kräftigem Röhren tropfte man 2,0 g (35,8 mMol) KOH in 10 ml Wasser zu. Nach Zugabe von 3,0 g (18,7 mMol) gereinigtem Kaliumäthylxanthogenat liess man das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, verdünnte dann mit 50 ml Wasser und neutralisierte es mit 5 ml Eisessig. Nach Eindampfen auf die Hälfte wurde die Suspension im Eisbad gekühlt und genutscht. Die Umkristallisation aus Isopropanol erbrachte 2,5 g (66,7% d.Th.) 1H-Thieno(3,2-e)benzimidazol-2-thiol mit einem Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 4

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer; Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 9,0 g (34,7 mMol) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-1H-naphth(2,3-d)-imidazol-2-thiol in 60 ml Alkohol suspendiert. Dazu tropfte man unter gutem Röhren die Lösung von 3,24 g (81 mMol) NaOH in 20 ml Wasser zu und rührte sie bei Raumtemperatur 30 Minuten weiter. Nach der Zugabe von 6,0 g (36,7 mMol) 2-Chlormethyl-pyridin · HCl wurde das Gemisch über Nacht am Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Den Rückstand nahm man in 1 l Essigester auf, wusch

dreimal mit 250 ml Wasser neutral, trocknete über Na_2SO_4 und nach dem Eindampfen im Vakuum kristallisierte aus Acetonitril um. Man erhielt 7,0 g (57,3% d.Th.) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-naphth(2,3-d)imidazol vom Schmelzpunkt 199–200°C.

Analog wurde 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-1H-naphth(2,3-d)imidazol vom Schmelzpunkt 187–188°C hergestellt.

Herstellung des Ausgangsmaterials

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Chlorcalciumrohr wurden 18,8 g (0,1 Mol) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthalin in 75 ml konz. H_2SO_4 gelöst und durch Zutropfen von 75 ml rau-chender HNO_3 ($d=1,5$) bei 0–5°C (Methanol/Eis-Bad) nitriert. Nach dem Zutropfen von HNO_3 wurde das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen und zweimal mit 1 l Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 500 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt, 22,2 g rotbraune Kristalle vom Schmelzpunkt 203–204°C, filtrierte man durch 450 g SiO_2 mit Toluol/n-Heptan (1:1). Man erhielt 11,0 g (47,3% d.Th.) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-dinitro-naphthalin, in Form von hellgelben Kristallen aus Cyclohexan kristallisiert, vom Schmelzpunkt 203–204°C.

In einem 2-l-Hydrierkolben wurden 39,0 g (140 mMol) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-dinitro-naphthalin in 1300 ml Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Die H_2 -Aufnahme nach 48 Stunden war 20,7 l (18,1 = Th.). Man nutzte den Katalysator ab, filtrierte die Lösung nochmals und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Isopropanol kristallisiert. Man erhielt 26,2 g (85,5% d.Th.) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-naphthalindiamin vom Schmelzpunkt 188–189°C.

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 21,8 g 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2,3-naphthalindiamin (0,1 Mol) in 120 ml Alkohol suspendiert. Man tropfte zuerst eine Lösung von 6,3 g KOH (113 mMol) in 20 ml Wasser und nach 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur 8,9 g (117 mMol; 7,0 ml; $d = 1,2705$) CS_2 dazu. Nach einer weiteren Stunde wurde die Lösung gerührt, dann über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach der Zugabe von 11,3 g KOH (201 mMol) in 45 ml Wasser rührte man 1 Stunde weiter, filtrierte dann die heiße Lösung durch einen Kohlenfilter, verdünnte sie mit 120 ml Wasser und tropfte bei 60–70°C 60 ml 50%ige Essigsäure zu und rührte bei dieser Temperatur noch 1 Stunde weiter. Die kalte Suspension wurde genutscht und das Nutschgut aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 22,7 g (87,5% d.Th.) 5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-1H-naphth(2,3-d)imidazol-2-thiol vom Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 5

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 8,0 g (30,8 mMol) 5,7-Dihydro-2-mercaptop-5,5,7,7-tetramethylindeno-(5,6-d)-imidazol-6(1H)-on in 100 ml Alkohol suspendiert und unter gutem Röhren durch Zutropfen einer Lösung von 2,5 g (62,5 mMol) NaOH in 50 ml Wasser versetzt. Man rührte das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter, gab dann 5,1 g (31,1 mMol) 2-Chlormethyl-pyridin·HCl dazu, liess es über Nacht am Rückfluss kochen und dampfte es anschliesend ein. Der Rückstand wurde in 500 ml Essigester aufgenommen, mit 100 ml 3N NaOH ausgezogen, mit Wasser neu-

tral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der aus Acetonitril umkristallisierte Rückstand ergab 7,7 g (71,3% d.Th.) 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on vom Schmelzpunkt 167–168°C.

Analog wurde 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on vom Schmelzpunkt 220–222°C hergestellt.

10 Herstellung des Ausgangsmaterials

In einem 5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Chlorcalciumrohr wurden unter Argon-Begasung und intensivem Röhren 27,8 g (210 mMol) Indan-2-on in 450 ml abs. tert.-Butanol gelöst, 15 dann die Lösung von 141,4 g (1,26 Mol) Kalium-tert.-butylat in 859 ml tert.-Butanol zugegeben. Gleich anschliessend gab man 358,6 g (2,52 Mol) Methyljodid (157 ml) in 165 ml tert.-Butanol dazu. Die heftige Reaktion wurde zeitweise mit einem Eisbad gekühlt (Temp. stieg bis zu 65°C). Man liess 20 dann das Gemisch 2,5 Stunden unter Rückfluss kochen. (Badtemperatur 70°C). Nach den ersten 15 Minuten tropfte man nochmals 94,9 g (670 mMol, 41,6 ml) Methyljodid zu. Die abgekühlte Suspension goss man in 1,4 l Wasser und extrahierte sie mit 1000 ml, dann mit 500 ml Chloroform. Die 25 organische Phase wurde mit 185 ml 5%ig. HCl und dann mit 185 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Rohausbeute: 35,6 g 1,1,3,3-Tetramethyl-2-indanon (90,5% d.Th.) vom Schmelzpunkt 65–75°C. Probe für Mikroanalyse sublimiert: Schmelzpunkt 80–81°C.

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Chlorcalciumrohr wurden 18,8 g (0,1 Mol) 1,1,3,3-Tetramethyl-2-indanon in 75 ml H_2SO_4 gelöst und unter intensivem Röhren und Kühlen mit einem CO_2 /Aceton-Gemisch bei 0–5°C langsam mit 75 ml rauchendem 35 HNO_3 ($d = 1,5$) nitriert. Nach 2 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis-Wasser gegossen, und mit 1 l Essigester extrahiert. Dann wurde es mit 250 ml 40 Wasser, 250 ml 3N Soda und 250 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. 24,3 g kristallines Rohprodukt brachte man auf eine 500 g SiO_2 in Toluol zubereitete Säule und eluierte es mit Toluol-Essigester (1:1). 14,0 g vom Schmelzpunkt 212–218°C wurden aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt 13,4 g (48,1% d.Th.) 1,1,3,3-Tetramethyl-5,6-dinitro-2-indanon vom Schmelzpunkt 217–221°C.

In einem Hydrierkolben wurden 12,7 g (45,7 mMol) 1,1,3,3-Tetramethyl-5,6-dinitro-2-indanon in 500 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach der H_2 -Aufnahme von 6,2 l (Th = 6,15 l) nutzte man den Katalysator ab, filtrierte das Filtrat nochmals und dampfte es im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Acetonitril kristallisiert. Man erhielt 9,5 g (95,5% d.Th.) 5,6-Diamino-1,1-3,3-tetramethyl-2-indanon vom Schmelzpunkt 179–180°C.

In einem 750-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, 55 Rückflusskühler wurden zu 20,0 g (92 mMol) in 200 ml Alkohol gelöstes 5,6-Diamino-1,1-3,3-tetramethyl-2-indanon, 20 ml Wasser und 17,0 g (106,5 mMol) gereinigtes Kaliummethylxanthogenat zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, verdünnte dann mit 200 ml 60 Wasser, neutralisierte mit 20 ml Eisessig und rührte bei 60–70°C 1 Stunde weiter. Nach Abkühlen auf 20°C wurden die Kristalle genutscht. Man erhielt 18,8 g (78,9% d.Th.) 5,7-Dihydro-2-mercaptop-5,5,7,7-tetramethylindeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on mit einem Schmelzpunkt über 65 300°C.

Beispiel 6

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Chlorcalciumrohr wurden zu 6,1 g (17,4

mMol) 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)-thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, 31 ml einer 10%ig. Lösung von m-Chlorperbenzoësäure in Essigester unter intensivem Rühren und bei 0–5°C zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei dieser Temperatur goss man das Gemisch in 11 CH₂Cl₂, wusch es zweimal mit 250 ml 2N Soda, dann mit Wasser neutral, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. Die Kristallisation des Rückstandes aus Acetonitril ergab 2,7 g (42,3% d.Th.) 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on vom Schmelzpunkt 201–203°C.

Beispiel 7

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Chlorcalciumrohr wurden zu vorgelegten 0,7 g NaH (14,6 mMol, 50%ig. Suspension) in 25 ml abs. DMF unter Argon-Begasung und intensivem Rühren, 4,2 g (11,5 mMol) 5,7-Dihydro-5,5,7,7-tetramethyl-2-{{(5-methyl-2-pyridyl)methyl}thio}indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on in 30 ml abs. DMF gelöst zuge tropft. Es wurde 30 Minuten bei 60°C weitergeführt. Dann gab man 2,74 g (19,3 mMol) Methyljodid (1,2 ml, d = 2,279) tropfenweise dazu und liess das Gemisch bei 60°C röhren. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in 250 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum nochmals eingedampft. Die Reinigung erfolgte auf einer in Toluol zubereiteten SiO₂-Säule (20fache Menge), wobei das Produkt mit Toluol-Essigester (9:1) eluiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden nach Eindampfen vereinigt in Essigester gelöst, mit 25 ml 5N HCl in Essigester versetzt und eingedampft. Den Rückstand löste man heiss in Methanol und fällte mit Äther. Man erhielt 1,5 g (28,8% d.Th.) 5,7-Dihydro-1,5,5,7,7-pentamethyl-2-{{(5-methyl-2-pyridyl)methyl}thio}indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on · HCl vom Schmelzpunkt 129–130°C.

Analog wurde 5,7-Dihydro-1,5,5,7,7-pentamethyl-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol-6(1H)-on · 2HCl vom Schmelzpunkt 213–215°C hergestellt.

Beispiel 8

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 9,8 g (50,5 mMol) 5H-1,3-Dioxolo(4,5-f)-benzimidazol-6-thiol in 200 ml Alkohol suspendiert und unter gutem Rühren durch Zutropfen einer Lösung von 4,47 g (112 mMol) NaOH in 100 ml Wasser versetzt. Man rührte das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter, gab dann 9,15 g (51,5 mMol) 2-Chlormethyl-5-methyl-pyridin · HCl dazu, liess es über Nacht am Rückfluss kochen und dampfte es anschliessend ein. Der Rückstand wurde in 500 ml Essigester aufgenommen, mit 100 ml 3N NaOH ausgezogen und mit Wasser neutral gewaschen. Die wässrigen Auszüge wurden noch einmal mit 500 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Na₂SO₄ und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand ergab nach Umkristallisation aus Acetonitril 13,3 g (87,6% d.Th.) 6-{{(5-Methyl-2-pyridyl)methyl}thio}-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 187–188°C. Wenn der Rückstand in 50 ml Methanol heiss gelöst und mit 100 ml 5N HCl in Essigester versetzt wurde, erhielt man, mit der gleichen Ausbeute, 16,5 g Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 232–234°C.

Nach analogem Verfahren wurde 6-[(2-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol · 2HCl vom Schmelzpunkt 225–226°C mit einer Ausbeute von 90,3% hergestellt.

Herstellung des Ausgangsmaterials

In einem 250-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter wurden 12,2 g (0,1 Mol) 1,3-Benzodioxol in 75 ml Eisessig vorgelegt, dann durch Zutropfen von 9 ml 5 HNO₃ (d = 1,4) in 30 ml Eisessig bei 15–25°C nitriert. Man rührte das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur weiter, nutzte die ausgefallenen Kristalle ab, wusch sie mit Wasser und kristallisierte aus Alkohol um. Es wurden 14,0 g 5-Nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 149–150°C und aus der 10 Mutterlauge noch weitere 2,0 g vom Schmelzpunkt 148–149°C erhalten. Totale Ausbeute: 90,6% d.Th.

In einem 5-l-Hydrierkolben wurden 58,3 g 5-Nitro-1,3-benzodioxol in 3 l Methanol mit Raney-Nickel hydriert.

Nach der Aufnahme von 24,21 H₂ (Th. = 23,4 l) wurde der

15 Katalysator abgetrennt und die Lösung im Vakuum eingedampft. 46,6 g Rückstand löste man in 750 ml Toluol auf und liess die Lösung mit 36 ml Acetanhydrid auf dem Dampfbad 2 Stunden erhitzen. Nach Eindampfen im Vakuum, Zersetzen des Überschusses von Acetanhydrid mit Methanol und 20 erneutem Eindampfen wurden 68,8 g Rohprodukt aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt 56,5 g (90,4%) 4-Acetamino-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 138–139°C.

In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter wurden 56,5 g 5-Acetamino-1,3-benzodioxol in 250 ml Eisessig mit einer Lösung von 30 ml HNO₃ in 100 ml Eisessig, wie oben nitriert. Die abgenutzten Kristalle wurden gründlich mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 60°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 68,3 g 5-Acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol (96,6% d.Th.) vom 30 Schmelzpunkt 211–213°C.

In einem 10-l-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 40 g 5-Acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol in 4 l Methanol heiss gelöst. Zu dieser heissen Lösung gab man die siedende Lösung von 40 g NaOCH₃ in 4 l Methanol zu und kochte das

35 Gemisch unter Rückfluss genau 15 Minuten. Dann wurde die Reaktion durch die Zugabe von 220 ml Eisessig unterbrochen. Man destillierte das Methanol ab und entfernte die letzten Spuren davon, zusammen mit dem Eisessig, durch zweimaliges Eindampfen mit Toluol. Das Produkt ging mit

40 3 l Methylenchlorid in Lösung und konnte durch Abnutzen von den anorganischen Resten befreit werden. Die CH₂Cl₂-Lösung filtrierte man noch durch SiO₂ und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand, aus Isopropanol umkristallisiert, ergab 30,9 g (95% d.Th.) 5-Amino-6-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 203–204°C.

In einem 4-l-Hydrierkolben wurden 18,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-6-nitro-1,3-benzodioxol in 2 l Methanol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach der H₂-Aufnahme von 7,0 l wurde die Suspension zu den in der Saugflasche vorgelegten 50 200 ml 5N HCl in Essigester abgenutzt. Den Katalysator wusch man mit Methanol gut nach und dampfte die Lösung auf die Hälfte ein. Die Kristalle wurden mit Äther gefällt. Man erhielt 21,0 g (93,4% d.Th.) 1,3-Benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl, Schmelzpunkt 256–258°C (Zers.).

55 In einem 750-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 21,0 g 1,3-Benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl (93,2 mMol) in 300 ml Isopropanol suspendiert. Unter gutem Rühren tropfte man die Lösung von 10,8 g (193 mMol) KOH in 100 ml Wasser dazu. Nach

60 der Zugabe von 17,1 g (107 mMol) gereinigtem Kaliummethylxanthogenat liess man das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, kühlte es dann ab, verdünnte mit 300 ml Wasser und nutzte ab (Fraktion 1: 5,6 g, Schmelzpunkt über 300°C). Das Filtrat wurde bei 60–70°C mit Eisessig neutral

65 gestellt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, dann abgekühlt genutzt. Es ergab weitere 12,1 g Produkt mit Schmelzpunkt über 300°C. Totale Ausbeute: 17,7 g (96,2% d.Th.) 5H-1,3-Dioxolo(4,5-f)-benzimidazol-6-thiol.

Beispiel 9

In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Chlorcalciumrohr wurden zu 11,5 g (38,5 mMol) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazol in 1000 ml CH₂Cl₂ (Merck) 7,7 g (55,7 mMol) K₂CO₃ gegeben und unter intensivem Rühren bei 0–5°C die Lösung von 10 g (58,2 mMol) m-Chlorperbenzoësäure in 100 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 3 Stunden Röhren bei dieser Temperatur goss man das Gemisch in 500 ml Eis-Wasser und extrahierte es fünfmal mit 500 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten CH₂Cl₂-Auszüge wurden mit 250 ml 2N Soda und dreimal mit 250 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus Acetonitril umkristallisiert, ergab 9,5 g (78,5% d.Th.) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl)-5H-1,3-dioxolo-(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 185–187°C.

Beispiel 10

In einem 150-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 6,8 g (35 mMol) 5H-1,3-Dioxolo(4,5-f)benzimidazol-6-thiol in 100 ml Alkohol suspendiert und unter gutem Röhren durch Zutropfen einer Lösung von 1,4 g (35 mMol) NaOH in 50 ml Wasser versetzt. Man rührte das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter, gab dann 5,0 g (35 mMol) 2-Chlor-methyl-pyridin-1-oxid dazu, liess es über Nacht am Rückfluss kochen und dampfte es anschliessend ein. Der kristalline Rückstand wurde mit Wasser genutscht und aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Man erhielt 3,0 g (28,6% d.Th.) 6-[(2'-Pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-1'-oxid vom Schmelzpunkt 221–222°C.

Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand in heissem Methanol gelöst, mit 25 ml 5N HCl in Essigester ver-setzt und mit Äther bis zur Trübung gefällt. Man erhielt 2,4 g (20,3% d.Th.) Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 204–205°C.

Analog wurden 2-[(2'-Pyridylmethyl)thio]-1H-naphth-(2,3-d)imidazol-1'-oxid vom Schmelzpunkt 219–220°C und dessen Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 235–236°C sowie 2-[(5'-Methyl-2'-pyridyl)methyl]thio)-(2,3-d)imidazol-1'-oxid vom Schmelzpunkt 220–230°C und dessen Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 208–210°C hergestellt.

Beispiel 11

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Chlorcalciumrohr wurde unter Argon-Begasung 1,0 g NaH (20,8 mMol, 50%ig. Suspension) in 25 ml abs. Dimethylformamid (DMF) gerührt. Man tropfte die Lösung von 5,98 g (20 mMol) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol in 35 ml abs. DMF hinzu und rührte sie 2,5 Stunden bei 40°C weiter. Nach dem Zutropfen von 3,8 g (22,8 mMol) Bromessigsäureäthylester (2,6 ml, d = 1,5141) wurde die Temperatur auf 100°C erhöht und über Nacht so gehalten. Man dampfte das Gemisch im Vakuum ein, nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ auf, wusch mit Wasser neutral, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte wieder ein. 8,2 g Öl wurden auf eine 100-g-SiO₂-Säule aufgetragen und mit CH₂Cl₂ eluiert, 4,2 g kristallines Produkt wurden nochmals auf einer Säule mit 45 g SiO₂ zuerst mit CH₂Cl₂, dann mit Essigester-CH₂Cl₂ (1:1) chromatographiert. Die letzteren vereinigten Fraktionen kristallisierte man nach dem Eindampfen aus Essigester-Pentan um. Man erhielt 1,7 g (22% d.Th.) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-5-essigsäureäthylester vom Schmelzpunkt 115–117°C.

Beispiel 12

Zu 4,7 g (12,2 mMol) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-5-essigsäureäthylester in 50 ml Tetrahydrofuran wurde die Lösung von 1 g KOH in 10 ml Wasser langsam zugetropft. Über Nacht rührte man die Lösung bei Raumtemperatur, stellte sie dann mit 2 ml Eisessig sauer und dampfte ein. Der Rückstand wurde mit Wasser angeteigt, genutscht und getrocknet. 4,5 g Rohprodukt kristallisierte man aus Acetonitril um. Man erhielt 3,4 g (78 d.Th.) 6-[(5-Methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-5-essigsäure vom Schmelzpunkt 241–242°C.

Beispiel 13

15 Zu 3,9 g 2-Methyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-6-thiol (18,8 mMol), in 60 ml Alkohol suspendiert, wurden unter Röhren 1,57 g (39,3 mMol) NaOH in 30 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 3,44 g (19,3 mMol) 5-Methyl-2-chlormethyl-pyridin·HCl zugegeben. Man liess 20 das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in 500 ml Essigester auf. Dies wurde mit 100 ml 3N NaOH, dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man kristallisierte das Rohprodukt aus Essigester- 25 Petroläther (tiefs.) um und erhielt 4,8 g (81,7% d.Th.) 2-Methyl-6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 147–148°C. Analog wurde 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 155–156°C 30 hergestellt.

Herstellung des Ausgangsmaterials

27,2 g (0,2 Mol) 2-Methyl-1,3-benzodioxol wurden, in 150 ml Eisessig gelöst, bei 15–25°C mit 18 ml HNO₃ (d = 1,4) 35 in 50 ml Eisessig nitriert. Die ausgefallenen Kristalle nutschte man ab und kristallisierte sie aus Methanol um. Man erhielt 28,8 g (79,6% d.Th.) 2-Methyl-5-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 84–95°C nach Sublimation bei 0,1 mm/70°C. 61,4 g (0,34 Mol) 2-Methyl-5-nitro-1,3-benzodioxol 40 wurden in 2,5 l Methanol mit Pd-Kohle 5%ig hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand mit 40 ml Acetanhydrid in 500 ml Toluol ver-setzt und 2 Stunden bei 80°C gehalten. Das eingedampfte Rohprodukt kristallisierte man aus Toluol um. Man erhielt 45 52,4 g (80% d.Th.) 2-Methyl-5-acetamino-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 155–156°C.

59,3 g (0,3 Mol) 2-Methyl-5-acetamino-1,3-benzodioxol wurden in 225 ml Eisessig durch Zutropfen von 27 ml HNO₃ in 95 ml Eisessig bei 15–25°C nitriert. Nach 30 Minuten stieg 50 die Temperatur von sich selbst auf 45°C, und die Farbe der Reaktion schlug von Gelb auf Rot um. Die ausgefallenen Kristalle nutschte man ab und wusch mit Methanol. Man erhielt 64,4 g (88,5% d.Th.) 2-Methyl-5-acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 112–113°C.

55 39,6 g (0,166 Mol) 2-Methyl-5-acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol wurden in 41 Methanol mit 4 g NaOCH₃ 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach der Zugabe von 5 ml Eisessig wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Die letzten Spuren von Eisessig entfernte man durch Eindampfen mit 60 Toluol. Den Rückstand löste man in CH₂Cl₂ und filtrierte durch wenig SiO₂. Das eingedampfte Filtrat wurde aus Iso-propanol kristallisiert. Man erhielt 29,3 g (90,1% d.Th.) 2-Methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 139°C.

65 9,1 g (46,5 mMol) 2-Methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol wurden in 11 Methanol mit Pd-Kohle 5%ig hydriert. Nach der H₂-Aufnahme von 3,2 l trennte man den Kataly-sator ab und gab zur Lösung 50 ml 5N HCl in Essigester und

dampfte sie ein. Der Rückstand wurde im Alkohol heiss gelöst und mit Äther gefällt. Man erhielt 9,9 g (89,1% d.Th.) 2-Methyl-1,3-benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl vom Schmelzpunkt 228–230°C.

9,9 g (41,4 mMol) 2-Methyl-1,3-benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl wurden in 125 ml Isopropanol suspendiert. Unter Rühren tropfte man die Lösung von 4,75 g KOH (84,1 mMol) in 40 ml Wasser dazu und rührte das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter. Nach der Zugabe von 7,5 g (46,8 mMol) gereinigtem Kaliumäthylxanthogenat wurde die Lösung über Nacht am Rückfluss gekocht, dann mit 125 ml Wasser verdünnt und mit wenig Eisessig neutral gestellt. Die abgekühlte Suspension nutschte man ab und wusch die Kristalle mit Wasser gut durch. Man erhielt 7,5 g (87,4% d.Th.) 2-Methyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-6-thiol mit einem Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 14

Zu 4,45 g (20 mMol) 2,2-Dimethyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-6-thiol, in 100 ml Alkohol suspendiert, wurden unter Rühren 1,63 g NaOH (40,7 mMol) in 50 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 3,4 g (29,7 mMol) 2-Chlormethylpyridin · HCl zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in 500 ml Essigester auf. Dies wurde mit 100 ml 3N NaOH, dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt kristallisierte man aus Acetonitril um. Man erhielt 4,6 g (73,4% d.Th.) 2,2-Dimethyl-6-[(2-pyridylmethyl)thio]-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 210–211°C.

2,1 g Substanz wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 25 ml 5N HCl in Essigester versetzt. Nach dem Eindampfen ergab die Kristallisation aus Methanol-Äther 2,2 g Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 251–253°C.

Analog wurde 2,2-Dimethyl-6-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio)-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 188–189°C und das Dihydrochlorid mit dem Smp. 241–242°C hergestellt.

Herstellung des Ausgangsmaterials

In die Lösung von 110,1 g Brenzkatechin (1,0 Mol) in 370 ml Aceton wurde 2 Stunden unter Rühren und Eiskühlung (10–15°C Innentemperatur), dann noch 30 Minuten bei 0°C, HCl-Gas eingeleitet. Das Gemisch goss man aus Eis/Wasser, stellte es alkalisch und zog dreimal mit 11 Äther aus. Die organische Phase wurde dreimal mit 500 ml Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand destillierte man im Vakuum (Kp. 11 mm/59–60°C). Man erhielt 39,0 g (26,0% d.Th.) 2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol.

Zu 39,0 g (260 mMol) 2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol in 200 ml Eisessig wurden bei 15–20°C 24 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 60 ml Eisessig zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur goss man das Gemisch aus Eis/Wasser und zog es zweimal mit 11 CH_2Cl_2 aus. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus Methanol umkristallisiert, ergab 17,0 g (33,5% d.Th.) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 88–90°C.

24,0 g (123 mMol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzodioxol wurden in 1,21 Methanol mit Pd-Kohle 5%ig hydriert. Nach der H_2 -Aufnahme von 9,0 l nutschte man den Katalysator ab, filtrierte das Gemisch nochmals und dampfte es ein. Der Rückstand wurde noch zweimal mit Toluol eingedampft, dann in 200 ml Toluol heiss gelöst, mit 15 ml Acetanhydrid versetzt und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das nach dem Eindampfen erhaltene Rohprodukt (27,3 g) wurde in

Toluol gelöst, auf 300 g SiO_2 gebracht und mit Toluol-Essigester (9:1) eluiert. Aus der Kristallisation mit Essigester-Petroläther tief. erhielt man 18,4 g (72,2% d.Th.) 2,2-Dimethyl-5-acetamino-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt

5 103–105°C.

18,4 g (88,9 mMol) 2,2-Dimethyl-5-acetamino-1,3-benzodioxol wurden in 90 ml Eisessig durch Zutropfen von 9,5 ml HNO_3 ($d = 1,4$) in 30 ml Eisessig bei 15–25°C nitriert. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur goss man die

10 Suspension auf Eis/Wasser und nutschte die Kristalle ab. Diese wurden mit Methanol angeteigt und nochmals genutscht. Man erhielt 22,0 g (98,2% d.Th.) 2,2-Dimethyl-5-acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 173–174°C.

15 22,0 g (87,2 mMol) 2,2-Dimethyl-5-acetamino-6-nitro-1,3-benzodioxol wurden in 1,11 Methanol mit 2,2 g NaOCH_3 (10% d.Gew.) 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, zuerst durch Decalit, dann durch SiO_2 filtriert, einge-
20 dampft und aus Isopropanol kristallisiert. Man erhielt 17,0 g (92,8% d.Th.) 2,2-Dimethyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol vom Schmelzpunkt 128–129°C.

25 17,0 g 2,2-Dimethyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol wurden in 1 l Methanol mit Pd-Kohle 5%ig hydriert. Nach der H_2 -Aufnahme von 6,0 l nutschte man den Katalysator ab, filtrierte die Lösung und gab zum Filtrat 200 ml 5N HCl in Essigester. Auf die Hälfte eingedampft, kristallisierte das Produkt durch Zugabe von 500 ml Äther aus. Man erhielt 18,8 g (91,7% d.Th.) 2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5,6-
30 diamin · 2HCl vom Schmelzpunkt 233–235°C.

Zu 18,8 g (74,3 mMol) 2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl in 250 ml Isopropanol gab man zuerst die Lösung von 8,6 g KOH in 25 ml Wasser, dann 13,7 g Kaliumäthylxanthogenat zu und liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen. Es wurde mit 250 ml Wasser verdünnt, mit Eisessig neutralisiert und genutscht. Man erhielt 12,9 g (78,2% d.Th.) 2,2-Dimethyl-5H-1,3-dioxolo(4,5-f)benzimidazol-6-thiol mit einem Schmelzpunkt über 300°C.

Beispiel 15

Zu 2,5 g (13,1 mMol) 1,5,6,7-Tetrahydropyrrolo(2,3-f)benzimidazol-2-thiol, in 40 ml Alkohol suspendiert, wurden unter Rühren 1,2 g NaOH in 20 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 2,4 g 2-Chlormethyl-pyridin · HCl zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss

45 Kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in CH_2Cl_2 auf. Die erhaltene Lösung wurde mit 100 ml 3N NaOH und dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Roh-

50 produkt versetzte man in Methanol gelöst mit 30 ml 5N HCl in Essigester und nutschte die ausgefallenen Kristalle ab. Man erhielt 1,6 g (31,3% d.Th.) 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazol · 3HCl vom Schmelzpunkt 207–209°C.

55 Analog wurde 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]pyrrolo(2,3-f)benzimidazol · 3HCl vom Schmelzpunkt 205–210°C hergestellt.

Herstellung des Ausgangsmaterials

60 24,35 g (148 mMol) 5-Nitro-indolin wurden in 1 l Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach der H_2 -Aufnahme von 10 l trennte man den Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein, löste den Rückstand in 500 ml Toluol und liess dies mit 30,6 l Acetanhydrid 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzen.

65 Das nach dem Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 31,1 g (96,1% d.Th.) Acetamido-1-acetylindolin vom Schmelzpunkt 217–218°C.

33 g (0,15 Mol) Acetamido-1-acetylindolin wurden in

120 ml Eisessig bei 70°C gelöst und mit 15 ml HNO₃ (d = 1,4) tropfenweise nitriert. Bei der heftig werdenden Reaktion wurde dann Methanol/Eis-Kühlung angewendet. Die ausgefallenen Kristalle nutschte man ab, löste sie in CH₂Cl₂ und wusch sie neutral. Nach Eindampfen und Kristallisation aus Isopropanol erhielt man 25 g (62,8% d.Th.) Acetamino-1-acetyl-6-nitro-indolin vom Schmelzpunkt 212–213°C.

21,4 g (79,7 mMol) Acetamido-1-acetyl-6-nitro-indolin wurden in 2,5 l Methanol gelöst und mit 750 ml 4N HCl in Methanol über Nacht unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft. Man erhielt 14,2 g (82,5% d.Th.) 5-Amino-6-nitro-indolin·HCl vom Schmelzpunkt 259°C.

18,4 g (85,6 mMol) 5-Amino-6-nitro-indolin wurden in 900 ml Wasser und 900 ml Methanol mit Pd-Kohle 5%ig hydriert. Nach der H₂-Aufnahme von 6,1 l wurde der Katalysator abgetrennt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand nach Zugabe von 5N HCl in Essigester aus Isopropanol-Äther kristallisiert. Man erhielt 14,6 g (76% d.Th.) 5,6-Diamino-indolin·2HCl vom Schmelzpunkt 248–250°C.

Analog zu der Reaktion mit 1,3-Benzodioxol-5,6-diamin·2HCl (Beispiel 8) wurden aus 14,9 g 5,6-Diamino-indolin·2HCl 6,0 g (54,0% d.Th.) 1,5,6,7-Tetrahydropyrido(2,3-f)benzimidazol-2-thiol vom Schmelzpunkt über 300°C erhalten.

Beispiel 16

Zu 13,5 g (70,9 mMol) 1,5,6,7-Tetrahydroindeno(5,6-d)imidazol-2-thiol, in 200 ml Alkohol suspendiert, wurden unter Röhren 5,9 g NaOH in 100 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 13,0 g 5-Methyl-2-chlormethyl-pyridin·HCl zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ auf. Dies wurde neutral gewaschen und nach Trocknen über Na₂SO₄ im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus Acetonitril umkristallisiert, ergab 11,9 g (56,9% d.Th.) 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol vom Schmelzpunkt 157–158°C.

Die eingedampfte Mutterlauge wurde in Methanol heiß gelöst und mit 5N HCl in Essigester versetzt. Man erhielt 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 246–247°C.

Analog wurden 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol vom Schmelzpunkt 135–136°C und 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]indeno(5,6-d)imidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 215–217°C erhalten.

Herstellung des Ausgangsmaterials

Analog zu 5-Nitro-1,3-benzodioxol (Beispiel 8) wurde 5-Nitro-indan hydriert und anschliessend acetyliert. Man erhielt 5-Acetamino-indan vom Schmelzpunkt 111–112°C.

Analog zu 5-Acetamino-1,3-benzodioxol (Beispiel 8) wurde 5-Acetamino-indan in Eisessig nitriert. Man erhielt 5-Acetamino-6-nitro-indan vom Schmelzpunkt 112–113°C.

14,6 g (66,6 mMol) 5-Acetamino-6-nitro-indan wurden in 1,5 l Methanol mit 300 ml 4N HCl in Methanol über Nacht unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft. 11,8 g Rohprodukt wurden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 10,9 g (92,3% d.Th.) 5-Amino-6-nitro-indan vom Schmelzpunkt 131–132°C.

Analog zu 5-Amino-6-nitro-chinolin (Beispiel 2) wurde 5-Amino-6-nitro-indan hydriert. Man erhielt 5,6-Indandiamin vom Schmelzpunkt 119–120°C. Das Dihydrochlorid weist einen Schmelzpunkt von 287–288°C auf.

Analog zum Verfahren mit 5,6-Diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon (Beispiel 5) wurde aus 5,6-Indandiamin 1,5,6,7-Tetrahydroindeno(5,6-d)imidazol-2-thiol mit einem Schmelzpunkt über 300°C hergestellt.

Beispiel 17

Zu 6,7 g (22,7 mMol) 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]indeno(5,6-d)imidazol, in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst, wurden 50 ml 10%ig. Lösung von m-Chlorperbenzoësäure in Essigester unter intensivem Röhren und bei 0–5°C zugetropft. Nach 3 Stunden Röhren bei dieser Temperatur goss man das Gemisch in 1 l CH₂Cl₂, wusch es zweimal mit 250 g 2N Soda, dann mit Wasser neutral, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. 6,5 g Rohprodukt wurden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 4,6 g (65,1% d.Th.) 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazol vom Schmelzpunkt 190–191°C.

Analog wurde 1,5,6,7-Tetrahydro-2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]indeno(5,6-d)imidazol vom Schmelzpunkt 173–174°C hergestellt.

Beispiel 18

Zu 4,6 g (22 mMol) 6,7-Dihydro-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol-2-thiol, in 50 ml Alkohol suspendiert, wurden unter Röhren 1,8 g NaOH in 25 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 3,7 g 2-Chlormethyl-pyridin·HCl zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ auf. Dieses Gemisch wurde zuerst mit 3N NaOH, dann mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. 3,5 g (53% d.Th.) 6,7-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 155–156°C hergestellt.

Analog wurde 6,7-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 155–156°C hergestellt.

35 Herstellung des Ausgangsmaterials

Analog zum Verfahren mit 5,6-Diamino-1,1,3,3-tetramethyl-2-indanon (Beispiel 5) wurde aus 1,4-Benzodioxan-6,7-diamin 6,7-Dihydro-1H-p-dioxino(2,3-f)benzimidazol-2-thiol mit einem Schmelzpunkt über 300°C hergestellt.

40

Beispiel 19

Zu 4,9 g (23,6 mMol) 3,9-Dihydro-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol-2-thiol in 100 ml Alkohol suspendiert wurden unter Röhren 2,4 g NaOH in 50 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten 4,25 g 5-Methyl-2-chlormethyl-pyridin·HCl zugegeben. Man liess das Gemisch über Nacht am Rückfluss kochen, dampfte es dann ein und nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ auf. Dieses Gemisch wurde zuerst mit 3N NaOH, dann mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt löste man heiß in wenig Methanol auf und versetzte mit 25 ml 5N HCl in Essigester. 7,1 g (81,8% d.Th.) 1,9-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol·1,5HCl vom Schmelzpunkt 180–181°C wurden 55 erhalten.

Analog wurde 1,9-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 232–243°C hergestellt.

Analog wurden aus 3,7 g (17,8 mMol) 1,8-Dihydro-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol-2-thiol 5,1 g (78,2% d.Th.) 1,8-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 250–255°C und 1,8-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio]-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol·2HCl vom Schmelzpunkt 65 153–155°C erhalten.

Herstellung des Ausgangsmaterials

100 g 6-Nitro-1,3-benzodioxan 97%ig (0,535 Mol) wurden

in 41 Methanol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach der H₂-Aufnahme von 37 l (36 l = Th.) nutzte man den Katalysator ab und dampfte die Lösung ein. Der Rückstand wurde in 11 Toluol gelöst und mit 51 ml Acetanhydrid 3 Stunden bei 80°C gehalten. Nach Eindampfen im Vakuum, Zersetzen des Überschusses von Acetanhydrid mit Methanol und erneutem Eindampfen wurde das Rohprodukt aus Essigester-Petroläther (tiefs.) umkristallisiert. 96,7 g (93,4% d.Th.) 6-Aacetamino-1,3-benzodioxan vom Schmelzpunkt 133–134°C wurden erhalten.

38,6 g (0,2 Mol) 6-Aacetamino-1,3-benzodioxan wurden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 18 ml HNO₃ (d = 1,4) in 60 ml Eisessig bei 15–20°C nitriert. Nach 3 Stunden Röhren bei Raumtemperatur nutzte man die ausgefallenen Kristalle ab, löste sie in CH₂Cl₂, wusch mit 3N NaOH, Wasser, trocknete über Na₂SO₄ und engte die Lösung bis zur einsetzenden Kristallisation ein, dann versetzte sie mit der gleichen Menge Isopropanol. Die Kristalle wurden nach 30 Minuten Stehen bei 0°C genutzt. Es ergab 9,3 g 6-Aacetamino-7-nitro-1,3-benzodioxan (A) vom Schmelzpunkt 185–186°C. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft. Die Eisessig-HNO₃ enthaltene Mutterlauge wurde unter Eiskühlung mit konz. NaOH alkalisch gestellt und fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und gleich wie oben behandelt. Man erhielt 14,6 g, Kristallgemisch von A und 6-Aacetamino-5-nitro-1,3-benzodioxan (B). Aus diesem Gemisch konnten noch 2,4 g bzw. aus der Mutterlauge 1,1 g fast reines A nach Lösen in CH₂Cl₂, Einengen, Versetzen mit Isopropanol und Kristallisation im Ultraschallbad erhalten werden. Die Umkristallisation ergab 2,4 g reines A. Total 11,7 g A (24,5% d.Th.). Aus einem Gemisch A: B (1:4) wurden durch SiO₂-Chromatographie mit CH₂Cl₂-Äther (98:2) 6,6 g reines 6-Aacetamino-5-nitro-1,3-benzodioxan (B) vom Schmelzpunkt 158–159°C abgetrennt. Alle anderen Fraktionen sowie die Mutterlappen wurden im Vakuum eingedampft und als Gemische für die nächste Stufe eingesetzt und erst dann getrennt. Die Reinheit wurde in Dünnschichtchromatographie mit Toluol-Äther (1:1) verfolgt. Totale Ausbeute A + B 46,7 g (98,1% d.Th.), wobei das Verhältnis A: B (2:3) ist.

Die Abspaltung der Acetylgruppen erfolgte im Falle von 6-Aacetamino-7-nitro-1,3-benzodioxan (A) sowie von A + B Gemischen analog zu 5-Amino-6-nitro-1,3-benzodioxol (Beispiel 8). Für das 6-Aacetamino-5-nitro-1,3-benzodioxan (B) wurde das Verfahren von 2-Methyl-5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxol (Beispiel 13) angewendet. Aus Isopropanol wurden die reinen 6-Amino-7-nitro-1,3-benzodioxan vom Schmelzpunkt 181°C (C) und 6-Amino-5-nitro-1,3-benzodioxan vom Schmelzpunkt 148–150°C (D) umkristallisiert. Aus A + B erhaltenes Gemisch von C und D wurde durch SiO₂-Chromatographie mit CH₂Cl₂ aufgetrennt. Dabei wurde das weniger polare D zuerst eluiert. Bei Mischfraktionen, wo C oder D (3:1) dominierten, konnte man sie durch Kristallisation aus CH₂Cl₂ soweit reinigen, dass die Umkristallisation aus Isopropanol reines C, bzw. D lieferte. Die Reinheit wurde durch Dünnschichtchromatographie mit Toluol-Essigester (1:1) verfolgt. Die totalen Ausbeuten lagen über 90% d.Th.

12,0 g (61,3 mMol) 6-Amino-5-nitro-1,3-benzodioxan wurden in 500 ml Methanol mit Raney-Nickel hydriert und analog zu 2-Methyl-1,3-benzodioxol-5,6-diamin · 2HCl (Beispiel 13) aufgearbeitet. 13,2 g (90,5% d.Th.) 1,3-Benzodioxan-5,6-diamin · 2HCl vom Schmelzpunkt über 300°C wurden erhalten.

21,2 g (128 mMol) 1,3-Benzodioxan-5,6-diamin wurden in 300 ml Alkohol heiß gelöst, dann mit 75 ml Wasser verdünnt, mit 23,6 g (147,5 mMol) Kaliummethylxanthogenat versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Anschließend gab man 300 ml Wasser und bei 60–70°C 20 ml Eisessig zu. Nach

1 Stunde Röhren bei dieser Temperatur wurde die Suspension gekühlt, genutscht und mit Wasser gewaschen. 21,6 g (81,2% d.Th.) 3,9-Dihydro-m-dioxino(5,4-e)benzimidazol-2-thiol vom Schmelzpunkt über 300°C wurden erhalten.

- 5 14,4 g (73,4 mMol) 6-Amino-7-nitro-1,3-benzodioxan wurden in 11 Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme trennte man den Katalysator ab, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Isopropanol. 10,3 g (84,4% d.Th.) 1,3-Benzodioxan-5,7-diamin vom Schmelzpunkt 156–158°C wurden erhalten.
- 10 Analog wurde 1,8-Dihydro-m-dioxino(4,5-f)benzimidazol-2-thiol vom Schmelzpunkt 288–289°C hergestellt.

Beispiel 20

Analog zu Beispiel 15 wurden aus 4,5 g (20,2 mMol) 7,8-Dihydro-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol-2-thiol 5,5 g 7,8-Dihydro-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methyl]thio-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 159–160°C und 7,8-Dihydro-2-[(2-pyridylmethyl)thio]-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol vom Schmelzpunkt 179–180°C erhalten.

Herstellung des Ausgangsmaterials

- 15 110 g Brenzkatechin (1,0 Mol), 276 g K₂CO₃ (2,0 Mol) und 303 g 1,3-Dibrompropan (1,5 Mol) wurden in 800 ml abs. DMF 48 Stunden bei 120°C gerührt. Man nutzte die abgekühlte Suspension ab, wusch mit Äther nach und goss das Filtrat in 41 Wasser. Dies wurde mit Äther ausgezogen. Die 20 Äther-Auszüge wusch man zweimal mit 3N NaOH und dann mit Wasser neutral, trocknete sie über Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand (146,6 g) wurde bei 11 mm/118–120°C destilliert. 61,9 g (41,2% d.Th.) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin wurden erhalten.
- 25 30,0 g (0,2 Mol) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin wurden in 160 ml Eisessig und 4 ml konz. H₂SO₄ durch Zutropfen von 18 ml HNO₃ (d = 1,4) in 50 ml Eisessig bei 15–20°C nitriert. Das Gemisch rührte man über Nacht bei Raumtemperatur und nutzte es dann ab. Das Nutschgut 30 wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 27,6 g und aus der Mutterlauge weitere 3,3 g (79,2 g d.Th.) 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin vom Schmelzpunkt 111–112°C.
- 35 15,7 g (80,5 mMol) 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin wurden in 11 Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme trennte man den Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein, erhitzte den Rückstand in 200 ml Toluol und 11,5 ml Acetanhydrid 3 Stunden auf dem Dämpfbad. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde das 40 Rohprodukt noch zweimal mit Toluol eingedampft und dann aus Toluol umkristallisiert. 13,5 g (80,9% d.Th.) 7-Acetamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin vom Schmelzpunkt 108–109°C wurden erhalten.
- 45 13,5 g (65,1 mMol) 7-Acetamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin wurden in 50 ml Eisessig vorgelegt und bei 15–20°C mit 7 ml HNO₃ in 20 ml Eisessig durch Zutropfen nitriert, wobei die Kristalle erst nach der Zugabe von ¼ der Nitriersäure in Lösung gingen. Das Produkt fiel aus, wurde aber noch 3 Stunden gerührt, dann abgenutscht, mit Wasser 50 und Methanol gewaschen. 15,6 g (94,9% d.Th.) 7-Acetamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin vom Schmelzpunkt 139–140°C wurden erhalten.

Zu 22,4 g (88,4 mMol) 7-Acetamino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin in 2000 ml Methanol wurden bei Rückflusstemperatur 400 ml 4N HCl in Methanol zugetropft, dann wurde über Nacht weiter gekocht. Nach dem Eindampfen nahm man den Rückstand in CH₂Cl₂ auf, wusch mit 2N Soda und zweimal mit Wasser, trocknete über Na₂SO₄

und dampfte wieder ein. Das Rohprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert. 17,1 g (92,0% d.Th.) 7-Amino-8-nitro-3,4-dihydro-1H-1,5-benzodioxepin vom Schmelzpunkt 125–126°C wurden erhalten.

10,2 g (48,5 mMol) 7-Amino-8-nitro-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin wurden in 500 ml Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators dampfte man die Lösung ein und kristallisierte den Rückstand aus

Essigester-Petroläther tiefs. um. 7,7 g 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7,8-diamin (88,0% d.Th.) vom Schmelzpunkt 97–102°C wurden erhalten.

Analog zum Verfahren mit 5,6-Diamino-1,1,3,3-tetra-methyl-2-indanon (Beispiel 5) wurden aus 10,4 g (57,7 mMol) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7,8-diamin 8,5 g (66,4% d.Th.) 7,8-Dihydro-1H,6H-(1,4)dioxepino(2,3-f)benzimidazol-2-thiol vom Schmelzpunkt 297–298°C hergestellt.