

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151957 B



(21) Patentansøgning nr.: 2105/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 235/26

(22) Indleveringsdag: 14 maj 1980

(41) Alm. tilgængelig: 17 nov 1980

(44) Fremlagt: 18 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 maj 1979 US 39264

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US

(72) Opfinder: Reinhard *Sarges; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyrer eller estere eller amider deraf eller salte deraf med baser

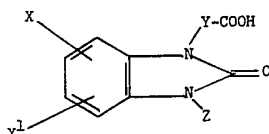
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

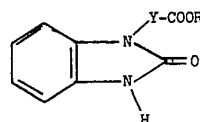
C₁-C₃-alkylen; og Z betyder naphthylmethyl, furfuryl, thenyl, phenylalkyl med 1-3 carbonatomer i alkyldelen samt benzoylmethyl, eller ringsubstitueret phenylalkyl med 1-3 carbonatomer i alkyldelen samt ringsubstitueret benzoylmethyl, hvori igen hver ring kan indeholde op til 2 substituerter i phenyldelen, som - dersom ens - kan være fluor, chlor, brom, trifluormethyl, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller - dersom indbyrdes forskellige - kan være chlor, methyl, methoxy eller trifluormethyl, eller estere, amider eller salte deraf, fremstilles ved omsætning i nærvær af et basisk kondenseringsmiddel af en 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreester med formlen

2105-80

3-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyrer med formlen:



hvori, når X og X¹ betragtes hver for sig, X betyder hydrogen, og X¹ betyder hydrogen, fluor, chlor, brom, lavere alkyl eller lavere alkoxy; eller X og X¹ hver betyder chlor, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller når X og X¹ tages samlet, de betyder -OCH₂(CH₂)_nO-, hvor n er 0 eller 1, og hvori Y betyder ligekædet eller forgrenet



hvori R betyder lavere alkyl, med et organisk halid ZHal, hvori Z har den ovenfor beskrevne betydning, og Hal er chlor, brom eller iod, og eventuelt påfølgende viderebehandling til den ønskede forbindelse. De således fremstillede forbindelser er nyttige som aldose-reductase-inhibitorer ved behandling til kontrol af visse komplikationer som følge af kronisk diabetes.

DK 151957 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyrer med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller alkylestere med 1-4 carbonatomer i alkyldelen eller usubstituerede amider deraf eller salte deraf med baser, som indeholder farmakologisk acceptable kationer, hvilke forbindelser har særlig værdi på grund af deres evne til effektivt at kontrollere visse kroniske komplikationer, der opstår i forbindelse med diabetes mellitus (f.eks. diabetiske cataracter, retinopathia og neuropathia).

Talrige forskere inden for området organisk medicinsk kemi har indtil nu gjort forskellige forsøg på at fremstille nye og bedre orale antidiabetiske midler. For størstedelen har disse bestræbelser omfattet syntesen og afprøvningen af forskellige hidtil ukendte og utilgængelige organiske forbindelser særligt inden for området sulfonylurinstofforbindelser i et forsøg på at fastlægge disses evne til at sænke blodsukkerindholdet (d.v.s. glucoseindholdet) i en betydelig udstrækning, når disse forbindelser indgives peroralt. Under eftersøgningen af nye og endnu mere effektive antidiabetiske midler kendes imidlertid kun lidt med hensyn til virkningen af andre organiske forbindelser med hensyn til at forhindre eller standse visse kroniske komplikationer som følge af diabetes, såsom diabetiske cataracter, neuropathia og retinopathia, etc. K. Sestanjan et al. omtaler imidlertid i US patentskrift nr. 3 821 383, at visse aldosereductase-inhibitorer, såsom 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]-isoquinolin-2(3H)-eddikesyre og visse nærtbeslægtede derivater deraf, er nyttige til disse formål, skønt disse bestemte forbindelser ikke er kendt som værende i sig selv hypoglycæmiske. Disse specielle aldosereductase-inhibitorer virker alle derved, at de inhiberer virkningen af enzymet aldosereductase, som først og fremmest er ansvarligt for at regulere reduktionen af aldoser (såsom

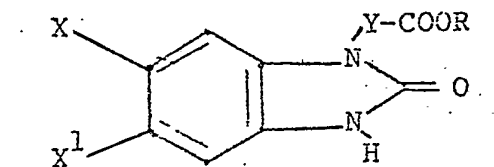
glucose og galactose) til de tilsvarende polyoler (såsom sorbitol og galactitol) i det menneskelige legeme. På denne måde forhindres eller reduceres, alt efter omstændighederne, uønskede ophobninger af galactitol i linsen hos galactosæmiske individer og af sorbitol i linsen, retina, det perifere nervesystem og nyrerne hos forskellige diabetiske individer. Som resultat heraf er disse forbindelser afgjort af værdi som aldosereductase-inhibitorer til bekæmpelse af visse kroniske, diabetiske komplikationer, herunder sådanne, der berører øjet, eftersom det er velkendt inden for fagområdet, at tilstedeværelsen af polyoler i øjets linse ganske hyppigt fører til dannelse af cataracter samtidigt med et tilsvarende fremadskridende tab af linseklarhed.

Ifølge opfindelsen har det nu overraskende vist sig, at de hidtil ukendte 3-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreforbindelser, som er angivet i krav 1's indledning, er overordentlig nyttige, når de anvendes terapeutisk som aldosereductase-inhibitorer til bekæmpelse af visse kroniske komplikationer, der opstår hos diabetiske patienter. Disse hidtil ukendte forbindelser er alle kraftigt virkende aldosereductase-inhibitorer, og de besidder derfor evnen til i udpræget grad at formindske eller endog inhibere akkumulering af sorbitol i linsen og i det perifere nervesystem hos diabetiske patienter.

Af særlig interesse i denne forbindelse er sådanne typiske og foretrukne eksempler på forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen som: 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(p-chlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(p-methoxybenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(2,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(α -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-(β -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, 3-benzyl-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddike-

syre, 3-(3,4-dichlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, α -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolinpropionsyre og β -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]propionsyre. Disse særlige forbindelser er alle yderst kraftigt virkende aldosereductase-inhibitorer, og de er derfor særligt virkningsfulde til sænkning af sorbitolniveauerne i linsen og ischias-nerven hos diabetespatienter samt galactitolniveauerne i linsen hos galactosæmiske individer i ganske betydelig grad.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, fremstilles disse hidtil ukendte produkter derved, at en passende substitueret 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreester med formelen



hvor X , X^1 og Y har den i krav 1's indledning nævnte betydning, og R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, omsettes med et organisk halogenid med formelen $ZHal$, hvor Z har den i krav 1's indledning nævnte betydning, og Hal er chlor, brom eller iod. Denne særlige omsætning udføres i nærvær af et basisk kondenseringsmiddel såsom et alkalimetallhydrid, et alkalimetallalkanolat eller -amid, eller en alkalimetallalkyl- eller -arylforbindelse, og den udføres sædvanligvis i et reaktionsinert polært organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis et N,N -di(lavere-alkyl)lavere-alkanoamid. De i denne forbindelse foretrukne opløsningsmidler vil bl.a. omfatte N,N -dimethylformamid, N,N -diethylformamid, N,N -di(n -propyl)formamid, N,N -dimethyl-

acetamid, N,N-diethylacetamid og N,N-dimethylpropionamid. I almindelighed anvender man stort set ækvimolære mængder af reaktant og reagens (d.v.s. fra ca. 0,80 til ca. 1,25 mol halogenid-reagens i forhold til udgangsmaterialet bestående af ikke-substitueret benzimidazolone), og omsætningen udføres fortrinsvis ved en temperatur i området fra ca. 5 til ca. 35 °C i løbet af et tidsrum på fra ca. 15 minutter til ca. 2 timer. Omsætningen udføres i praksis sædvanligvis ved stuetemperatur i løbet af mindre end ca. 1 time. De til omsætningen nødvendige basiske kondenseringsmidler kan vælges blandt alle de tidligere omtalte typer af alkalimetalbaser, som er tilstrækkelig stærke til at danne salte med de svagt sure 3-ikke-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreestere, og som dog er tilstrækkeligt milde til ikke at nedbryde det organiske molekyle under reaktionsbetingelserne. Sådanne basiske kondenseringsmidler omfatter f.eks. natriumhydrid, lithiumhydrid og kaliumhydrid, såvel som natrium- og kaliumlavere-alkanolater, såsom natriummethylat og kalium-tert-butoxid, og alkalimetalamider, såsom natriumamid, lithiumamid og kaliumamid.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede værdifulde produkter udvindes let fra reaktionsblandingen under anvendelse af en hvilken som helst for fagmanden velkendt standardteknik, der er anvendelig inden for dette særlige område. F.eks. kan reaktionsblandingen hældes ud i vand, hvorved det ønskede benzimidazolone-slutprodukt let udkrystalliseres eller i det mindste udfældes fra en sådan vandig opløsning. Yderligere oprensning kan derpå opnås om ønsket ved hjælp af omkrystallisation ud fra et egnet opløsningsmiddel, idet man fortrinsvis anvender en af de lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol eller 2-propanol.

Omdannelsen af de fremstillede alkylestere af 3-(substi-

tueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyre til de tilsvarende frie syrer som slutprodukt udføres derpå nemt på den mest bekvemme måde, f.eks. ved at gennemføre en hydrolyse af den klassiske forsæbningsvej, fortrinsvis under anvendelse af vandig alkali ved stuetemperatur og et alkoholisk opløsningsmiddelmedium til omsætning efterfulgt af udsyring på sædvanlig måde med enten uorganisk eller organisk syre til dannelse af det ønskede 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyre-slutprodukt. Sidstnævnte produkt kan let isoleres fra reaktionsblandingen i form af et let-indvindeligt bundfald, og det kan om ønsket yderligere renses ved hjælp af omkrystallisation fra et egnet opløsningsmiddel, idet man fortrinsvis anvender en lavere alkanol såsom ethanol eller mindre hyppigt en blanding af ethylacetat og n-hexan.

De usubstituerede amidderivater af 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyre fremstillet ifølge opfindelsen fremstilles let ved anvendelse af standardfremgangsmåder, f.eks. ved behandling af det tilsvarende syrechlorid med ammoniak under basiske reaktionsbetingelser og efterfølgende isolering af amidslutproduktet på sædvanlig måde.

Udgangsmaterialerne, der behøves til fremstilling af de hidtil ukendte omhandlede 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreforbindelser, er for det meste velkendte produkter, eller de kan let fremstilles syntetisk af fagmanden med udgangspunkt i lettere tilgængelige materialer og ifølge organisk kemis konventionelle fremgangsmåder. F.eks. er 2-oxo-1-benzimidazolin-eddikesyreethylester en velkendt forbindelse, som er blevet omtalt af J. Davoll et al. i Journal of the Chemical Society, side 314 (1960), medens 5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester let fremstilles

under anvendelse af den i denne litteraturhenvisning beskrevne almene procedure, idet man går ud fra 4,5-dichloro-phenylendiamin. På den anden side fremstilles de højere 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreestere, d.v.s. sådanne udgangsforbindelser, hvori Y i formlen I er forskellig fra metylen, bedst fra de tilsvarende kendte 1-isopropenyl-2-oxobenzimidazol-forbindelser under anvendelse af den organiske synteses klassiske metoder, således som det er beskrevet i større detaljer i det følgende i denne beskrivelses eksperimentelle del (se henholdsvis præparationerne B og C).

De baser, der anvendes som reagenser ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til dannelsen af de tidligere omtalte farmaceutisk acceptable basesalte, er sådanne, som danner ikke-toxiske salte med de beskrevne 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreslutprodukter, såsom f.eks. 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre. Disse særlige ikke-toxiske basesalte er af en sådan art, at deres kationer beskrives som værende stort set ikke-toxiske af karakter inden for et meget bredt doseringsområde. Eksempler på sådanne kationer omfatter natrium, kalium, calcium og magnesium etc. Disse salte kan let fremstilles ved helt enkelt at behandle de fremstillede 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreforbindelser med en vandig opløsning af den ønskede farmakologisk acceptable kation, og derpå inddampe den således fremstillede opløsning til tørhed, idet man fortrinsvis anbringer den under vacuum. De kan ligeledes alternativt fremstilles ved, at man blander opløsninger i lavere alkanoler af de omtalte syreforbindelser og det ønskede alkalimetalkoxid, hvorpå man inddamper den således fremstillede opløsning til tørhed på samme måde som ovenfor beskrevet. I begge tilfælde må der anvendes støkiometriske mængder af reaktionskomponenterne for at sikre, at reaktionen forløber fuldstændigt og, at man

opnår størst mulig produktionsudbytte med hensyn til det ønskede slutprodukt.

Som tidligere omtalt lader de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreslutprodukter sig let tillempe til terapeutisk anvendelse som aldosereductase-inhibitorer til bekæmpelse af kroniske diabeteskomplikationer under hensyntagen til deres evne til at reducere sorbitolniveauerne i linsen hos diabetiske individer i statistisk signifikant udstrækning. 3-Benzyl-2-oxo-1-benzimidazolin-eddikesyre, der er et typisk og foretrukket middel fremstillet ifølge opfindelsen, er f.eks. i stand til vedvarende at inhibere dannelsen af sorbitolniveauer hos diabetiske rotter i signifikant høj udstrækning, når det indgives peroralt i doseringsniveauer på 2,5 - 25 mg/kg, uden at der viser sig tegn af betydning på toksiske bivirkninger. De øvrige forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen frembringer også lignende resultater. Endvidere kan de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser indgives enten peroralt eller parenteralt med de omtalte formål uden at forårsage nogle uheldige farmakologiske bivirkninger hos de individer, der modtager forbindelserne. I almindelighed indgives disse forbindelser i doseringsmængder på fra ca. 0,25 til ca. 25 mg pr. kg. legemsvægt pr. dag, skønt variationer nødvendigvis vil forekomme afhængigt af det behandlede individs vægt og tilstand og den bestemte valgte indgivningsvej.

I forbindelse med anvendelsen af de ifølge opfindelsen fremstillede 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyre-slutprodukter til behandling af diabetiske individer, skal det bemærkes, at disse forbindelser kan indgives enten alene eller i kombination med farmaceutisk acceptable bærestoffer ad enhver af de tidligere angivne veje, og at en sådan indgift kan udføres ved såvel enkelte

som flergangsdoseringer. De omhandlede forbindelser kan indgives i en lang række forskellige doseringsformer, d.v.s. de kan kombineres med forskellige farmaceutisk acceptable inerte bærestoffer i form af tabletter, kapsler, pastiller, piller, bolcher, pulvere, i sprøjteform, vandige suspensioner, opløsninger til injektion, eliksirer, sirupper og lignende. Sådanne bærestoffer inkluderer faste fortyndingsmidler eller fyldstoffer, sterile vandige medier og forskellige ikke-toxiske organiske opløsningsmidler etc. Endvidere kan sådanne orale farmaceutiske præparater på passende måde sødes og/eller aromatiseres ved hjælp af forskellige midler, af den type som almindeligvis anvendes til sådanne formål. De omhandlede terapeutisk nyttige forbindelser foreligger i almindelighed i sådanne doseringsformer i koncentrationsniveauer på fra ca. 0,5 til ca. 90 vægt-% af det samlede præparat, d.v.s. i mængder, der er tilstrækkelig store til at tilvejebringe den ønskede enhedsdosering.

Virkingen af de omhandlede forbindelser som midler til bekæmpelse af kroniske diabetes-komplikationer bestemmes gennem deres evne til med held at passere en eller flere af de i det følgende omtalte biologiske og/eller farmakologiske afprøvninger, nemlig: (1) måling af deres evne til at inhibere enzymvirkingen af isolerede aldosereduc-taser; (2) måling af deres evne til at reducere eller inhibere sorbitolakkumulation i synsnerven hos akut streptozotocinerede (d.v.s. diabetiske) rotter; (3) måling af deres evne til at reversere allerede forhøjede sorbitolniveauer i ischiasnerven og linsen hos kronisk streptozotocin-inducerede diabetiske rotter; (4) måling af deres evne til at forhindre eller inhibere galactitoldannelse i linsen hos akut galactosæmiske rotter; og (5) måling af deres evne til at forsinke cataract-dannelse og reducere alvorligheden af linse-uklarheder hos kronisk galactosæmiske rotter.

De følgende præparationer A-C belyser fremstillingen af udgangsmaterialer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Præparation A

5 5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev fremstillet i overensstemmelse med fremgangsmåden beskrevet af J. Davoll et al. i Journal of the Chemical Society, side 314 (1960), idet man i dette tilfælde gik ud fra 4,5-dichlor-o-phenylendiamin. Produktet blev isoleret i ren form som ethylesteren, der smeltede ved 271-273 °C (dekom.).

10 Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_3$:
 C 45,69; H 3,49; N 9,69;
 Fundet: C 45,68; H 3,74; N 9,66.

Præparation B

15 Til en grundigt omrørt opløsning af 348 mg (0,002 mol) 1-isopropenyl-2-oxobenzimidazol [Journal of the Chemical Society, side 308 (1960)] i 10 ml tørt N,N-dimethylformamid blev ved stuetemperatur (~25 °C) tilsat 96 mg (0,002 mol) 50% natriumhydrid i dispersion i mineralolie. Efter omrøring i yderligere 15 minutter ved stuetemperatur tilsattes 362 mg (0,002 mol) ethyl-2-brompropionat,
 20 og den resulterende blanding blev derefter omrørt i 30 minutter ved den samme temperatur. Efter afslutning af dette trin blev den udreagerede reaktionsblanding hældt ud i vand og derpå ekstraheret med ethylacetat efterfulgt af tørring af de samlede organiske ekstrakter over vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelse af tørringsmidlet
 25 ved filtrering og af opløsningsmidlet ved hjælp af indampning under vacuum opnåede man en olieagtig indampningsrest, der derpå blev opløst i ethanol og behandlet med 1,0 ml 20 N vandig svovlsyre. Den således fremstil-

lede blanding blev derpå holdt under tilbagesvaling igennem 3 timer og endelig inddampet til omtrent tørhed under vacuum. Den således fremstillede inddampningsrest blev derpå opløst i ethylacetat og vasket med på hinanden følgende friske separate dele 1 N saltsyre, 1 N vandig natriumhydroxid og endelig med vand. Efter tørring af de vaskede organiske lag over vandfrit magnesiumsulfat og filtrering efterfulgt af inddampning af opløsningsmidlet fra filtratet under vacuum, opnåede man til slut 308 mg (66%) ren α -(2-oxo-1-benzimidazolin)propionsyreethylester i form af en olieagtig inddampningsrest. Det rene produkt blev derpå karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi (såvel som ved hydrolyse til den tilsvarende syre, der smeltede ved 176-178 °C).

Præparation C

15 En opløsning af 1,7 g (0,01 mol) 1-isopropenyl-2-oxobenzimidazol [Journal of the Chemical Society, side 308 (1960)] i 200 ml tørt tetrahydrofuran blev fremstillet ved stuetemperatur og behandlet med 1,0 g (0,01 mol) ethylacrylat i nærvær af 1,0 ml "Triton B" (registreret varemærke for handelsproduktet benzyltrimethylammoniumhydroxid). Den således fremstillede blanding blev derpå holdt under tilbagesvaling i en periode af 2 timer og endelig inddampet til omtrent tørhed under vacuum til dannelsen af inddampningsrest. Sidstnævnte materiale blev 20 derpå opløst i ethylacetat og vasket grundigt med vand efterfulgt af tørring over vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelse af tørringsmidlet ved hjælp af filtrering og af opløsningsmidlet ved hjælp af inddampning under vacuum opnåede man en ny inddampningsrest, som 25 blev opløst i 100 ml ethanol og behandlet med 5 ml 20 N vandig svovlsyre. Den sidstnævnte surt reagerende blanding fik lov til at stå ved stuetemperatur (~ 25 °C) i 30 40 timer. Derefter blev den udreagerede reaktionsblanding

inddampet til omtrent tørhed under vacuum, og den således opståede indampningsrest blev opløst i ethylacetat. Efter vask af sidstnævnte opløsning successivt med friske separate portioner af henholdsvis vand og fortyndet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning efterfulgt af tørring over vandfrit magnesiumsulfat på sædvanlig måde opnåede man til sidst et klart tørt filtrat, som derpå blev inddampet under vacuum, hvilket gav det ønskede produkt som indampningsrest. Omkrystallisation af dette fra diethylether/n-hexan gav 1,58 g (68%) af ren β -(2-oxo-1-benzimidazolin)propionsyreethylester med smeltepunkt 93-97 °C. Det rene produkt blev derpå karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi.

De følgende eksempler 1-22 belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen, medens eksempel 23 belyser de fremstillede forbindelsers virkning som aldosereductase-inhibitorer.

EKSEMPEL 1

Til en grundigt omrørt opløsning af 880 mg (0,004 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester [fremstillet ifølge den procedure, der er beskrevet af J. Davoll et al. i Journal of the Chemical Society, side 314 (1960)] i 20 ml tørt N,N-dimethylformamid blev ved stuetemperatur (~ 25 °C) tilsat 184 mg (0,004 mol) 50% natriumhydrid-dispersion i mineralolie. Efter omrøring i yderligere 15 minutter ved stuetemperatur tilsattes 684 mg (0,004 mol) benzylbromid, og den således fremstillede blanding blev omrørt i 30 minutter ved den samme temperatur.

Derefter blev den udreagerede reaktionsblanding langsomt hældt ud i 300 ml vand, og det udfældede faste stof blev opsamlet på et sugefilter, vasket grundigt med vand og derpå lufttørret til konstant vægt. Omkrystallisation af dette rå produkt fra ethanol førte til 535 mg (43%) ren

3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, smp.
122-124 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{18}N_2O_3$:

C 69,66; H 5,84; N 9,03;

5 Fundet: C 70,03; H 5,90; N 9,26.

EKSEMPEL 2

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget
(under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med
undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimida-
zolineddikesyreethylester blev omsat med 370 mg (0,002
10 mol) α -brom-p-xylen til dannelse af 510 mg (79%) ren
3-(p-methylbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethyl-
ester, smp. 103-105 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_2O_3$:

C 70,35; H 6,22; N 8,64;

15 Fundet: C 70,20; H 6,27; N 8,54.

EKSEMPEL 3

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget
(under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med
undtagelse af, at 880 mg (0,004 mol) 2-oxo-1-benzimida-
zolineddikesyreethylester blev omsat med 640 mg (0,004
20 mol) p-chlorbenzylchlorid til dannelse af 1,03 g (75%)
ren 3-(p-chlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre-
ethylester, smp. 134-137 °C.

EKSEMPEL 4

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 313 mg (0,002 mol) p-methoxybenzylchlorid til dannelse af 510 mg (75%) ren 3-(p-methoxybenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, smp. 123-125 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_2O_4$:

C 67,04; H 5,92; N 8,23;

10 Fundet: C 67,29; H 6,14; N 8,15.

EKSEMPEL 5

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 2,2 g (0,01 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 1,95 g (0,01 mol) 3,4-dichlorbenzylchlorid til dannelse af 1,72 g (45%) ren 3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, smp. 124-126 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3$:

C 57,00; H 4,25; N 7,39;

20 Fundet: C 56,67; H 4,17; N 7,46.

EKSEMPEL 6

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 319 mg (0,002 mol) 2,4-dichlorbenzylbromid til dannelse af 382 mg (50%) ren 3-(2,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre-

ethylester, smp. 124-126 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3$:

C 57,00; H 4,25; N 7,39;

Fundet:

C 56,46; H 4,11; N 7,19.

EKSEMPEL 7

- 5 Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 350 mg (0,002 mol) 1-chlormethylnaphthalen til dannelse af 340 mg (47%)
- 10 3-(α -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, smp. 113-116 °C. Den analytiske prøve smeltede ved 116-118 °C efter omkrystallisation fra diethylester/n-hexan, og den blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi.

EKSEMPEL 8

- 15 Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 289 mg (0,001 mol) 5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 195 mg (0,001 mol) 3,4 dichlorbenzylchlorid til dannelse af
- 20 309 mg (69%) 3-(3,4-dichlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, smp. 149-152 °C efter omkrystallisation fra n-hexan. Den analytiske prøve smeltede ved 152-154 °C efter en yderligere omkrystallisation fra ethylactat/n-hexan.
- 25 Analyse beregnet for $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O_3$:
- C 48,24; H 3,15; N 6,25;
- Fundet: C 48,29; H 3,30; N 6,33.

EKSEMPEL 11

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 680 mg (0,00215 mol) ren 3-(p-chlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 3) blev anvendt som substratet ved hydrolyserreaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(p-chlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 201-203 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 415 mg (66%).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$:

C 60,67; H 4,11; N 8,85;

Fundet: C 60,55; H 4,35; N 8,86.

EKSEMPEL 12

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 340 mg (0,001 mol) ren 3-(p-methoxybenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 4) blev anvendt som substratet ved hydrolyserreaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(p-methoxybenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 200-202 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 112 mg (36%).

Analyse beregnet for $C_{17}H_{16}N_2O_4,0,25H_2O$:

C 64,44; H 5,26; N 8,84;

Fundet: C 64,16; H 4,99; N 8,72.

EKSEMPEL 13

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 379 mg (0,001 mol) ren 3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 5) blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 183-185 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 255 mg (73%).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3$:

C 55,15; H 3,70; N 7,57;

Fundet: C 54,88; H 3,63; N 7,59.

EKSEMPEL 14

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 350 mg (0,00092 mol) ren 3-(2,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 6) blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(2,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 210-212 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 203 mg (63%).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3$:

C 54,72; H 3,45; N 7,98;

Fundet: C 55,05; H 3,89; N 7,74.

EKSEMPEL 15

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 300 mg (0,00083 mol) 3-(α -naphthyl)-methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 7) blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(α -naphthyl)-methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 208-210 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 145 mg (53%).

Analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_2O_3$:

C 72,28; H 4,85; N 8,43;

Fundet: C 72,10; H 5,00; N 8,30.

EKSEMPEL 16

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 250 mg (0,00067 mol) 3-(3,4-dichlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 8) blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(3,4-dichlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 212-214 °C efter omkrystallisation fra ethylacetat/n-hexan. Udbyttet af rent produkt udgjorde 170 mg (72%).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{10}Cl_4N_2O_3$:

C 45,71; H 2,38; N 6,67;

Fundet: C 45,56; H 2,62; N 6,71.

EKSEMPEL 17

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 353 mg (0,002 mol) 2-chlormethylnaphthalen til dannelselse af 583 mg (81%) 3-(β -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, der blev isoleret i form af en olie.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 583 mg (0,00162 mol) 3-(β -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(β -naphthyl)methyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 209-211 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 124 mg (23%).

Analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_2O_3$:

C 72,28; H 4,85; N 8,43;

Fundet:

C 71,96; H 4,95; N 8,34.

EKSEMPEL 18

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 440 mg (0,002 mol) 2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 447 mg (0,002 mol) 2,2',4'-trichloracetophenon til dannelselse af 380 mg af råproduktet. Oprensning af dette materiale blev derpå opnået ved hjælp af søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af ethylacetat/n-hexan (i volumenforholdet 2:1) som elueringsmiddel til dannelselse af 146 mg (18%) ren 3-(2,4-dichlorbenzoylmethyl)-2-oxo-1-

benzimidazolineddikesyreethylester som et lysebrunt fast stof. Produktet blev derpå yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 146 mg (0,00036 mol) ren 3-(2,4-dichlorbenzoylmethyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev anvendt som substratet ved hydrolyse-reaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(2,4-dichlorbenzoylmethyl)-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, smp. 230 °C (dekomp.). Udbyttet af rent produkt udgjorde 29 mg (21%).

Analyse beregnet for $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_4,0,5H_2O$:
 C 52,59; H 3,37; N 7,29;
 Fundet: C 52,81; H 3,39; N 7,22.

EKSEMPEL 19

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 210 mg (0,0007 mol) 5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester (fremstillet ifølge den procedure, som er beskrevet i præparation A) blev omsat med 120 mg (0,0007 mol) benzylbromid til dannelsen af råproduktet 3-benzyl-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester, der blev anvendt i denne tilstand i det næste reaktionstrin (d.v.s. hydrolyse til den tilsvarende syre), idet yderligere oprensning ikke var nødvendig.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at det samlede udbytte af råproduktet

3-benzyl-5,6-dichlor-2-oxo-2-benzimidazolineddikesyre-
 ethylester ovenfor blev anvendt som substratet ved hydro-
 lysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimida-
 zolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det op-
 5 nåede slutprodukt 3-benzyl-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimida-
 zolineddikesyre, smp. 211-213 °C. Udbyttet af rent pro-
 dukt udgjorde 135 mg (55%).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3,0,5C_2H_5OH$:
 C 54,55; H 4,04; N 7,48;
 10 Fundet: C 54,03; H 3,98; N 7,63.

EKSEMPEL 20

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget
 (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med
 undtagelse af, at 240 mg (0,0008 mol) 5,6-dichlor-2-oxo-
 1-benzimidazolineddikesyreethylester blev omsat med 134
 15 mg (0,00083 mol) p-chlorbenzylchlorid til dannelselse af
 3-(p-chlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolined-
 dikesyreethylester som det ønskede slutprodukt.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget
 (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med
 20 undtagelse af, at det samlede udbytte af den ovenfor
 isolerede forbindelse 3-(p-chlorbenzyl)-5,6-dichlor-2-
 oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester blev anvendt
 som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for
 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester).
 25 I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt 3-(p-chlor-
 benzyl)-5,6-dichlor-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyre, :
 smp. 213-216 °C (dekomp.). Udbyttet af rent produkt ud-
 gjorde 63 mg (20%), og det sidstnævnte materiale blev
 derpå karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi.

EKSEMPEL 21

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 300 mg (0,0013 mol) α -(2-oxo-1-benzimidazolin)propionsyreethylester (fremstillet ifølge den procedure, som er beskrevet i præparation B) blev omsat med 254 mg (0,0013 mol) 3,4-dichlorbenzylchlorid til dannelsen af α -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]-propionsyreethylester som det ønskede slutprodukt.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at det samlede udbytte af den ovenfor isolerede forbindelse α -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]propionsyreethylester blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt α -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]propionsyre, smpt. 176-178 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 23 mg (5%).

20 Analyse beregnet for $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_3$:
C 55,90; H 3,86; N 7,67;
Fundet: C 55,88; H 3,93; N 7,68.

EKSEMPEL 22

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at 702 mg (0,003 mol) β -(2-oxo-1-benzimidazolin)propionsyreethylester (fremstillet ifølge den procedure, som er beskrevet i præparation C) blev omsat med 585 mg (0,003 mol) 3,4-dichlorbenzylchlorid til dannelsen af β -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]-pro-

pionsyreethylester som det ønskede slutprodukt.

Den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget (under anvendelse af de samme molære mængdeforhold) med undtagelse af, at det samlede udbytte af den ovenfor isolerede forbindelse β -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]propionsyreethylester blev anvendt som substratet ved hydrolysereaktionen (i stedet for 3-benzyl-2-oxo-1-benzimidazolineddikesyreethylester). I dette tilfælde var det opnåede slutprodukt β -[3-(3,4-dichlorbenzyl)-2-oxo-1-benzimidazolin]propionsyre, smp. 169-171 °C. Udbyttet af rent produkt udgjorde 366 mg (34%).

Analyse beregnet for $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_3$:

C 55,90; H 3,86; N 7,67;

Fundet: C 56,04; H 4,01; N 7,68.

EKSEMPEL 23

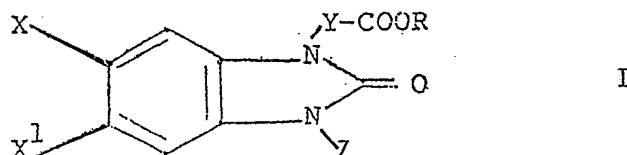
De følgende 3-(substitueret methyl)-2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreslutprodukter blev afprøvet ved et koncentrationniveau på 10^{-4} M for deres evne til at reducere eller inhibere aldosereductase-enzymaktivitet ved hjælp af den fremgangsmåde, som er beskrevet af S. Hayman et al. i Journal of Biological Chemistry, bind 240, side 877 (1965), og som modificeret af K. Sestanj et al. i US patentskrift nr. 3 821 383. I hvert enkelt tilfælde var det anvendte substrat delvis oprenset aldosereductase-enzym, der var udvundet af linser fra kalveøjne.

De med hver enkelt forbindelse opnåede resultater er vist i det følgende som dens procentvise inhibering af enzymaktiviteten (%) ved det bestemte valgte koncentrationniveau (10^{-4} M):

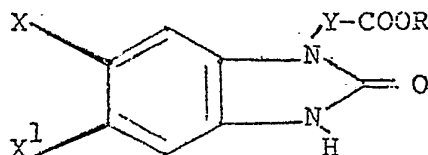
<u>Forbindelse fra</u>	<u>% Inhibering ved 10^{-4} M</u>
Eksempel 9	84
" 10	86
" 11	88
" 12	88
" 13	89
" 14	87
" 15	92
" 16	82
" 17	86
" 18	71
" 19	89
" 21	91
" 22	90

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-substituerede 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyrer med formlen:



5 hvori X og X¹ enten begge er hydrogen eller begge er chlor, Y er methylen eller ethylen, og Z er naphthyl-
methyl, benzyl eller benzylmethyl, hvilke benzyl- eller
benzoylmethylgrupper eventuelt er mono- eller disubsti-
tueret i ringen med chlor, methyl eller methoxy, eller
alkylestere med 1-4 carbonatomer i alkyl delen eller
10 usubstituerede amidderivater deraf, eller salte af sådan-
ne syrer med baser indeholdende farmakologisk acceptable
kationer, k e n d e t e g n e t ved, at man i nærvær
af et basisk kondenseringsmiddel omsætter en 2-oxo-1-
benzimidazolinalkansyreester med formlen:



15 hvori X, X¹ og Y har den ovenstående betydning, og R be-
tyder alkyl med 1-4 carbonatomer, med et organisk halo-

genid med formlen ZHal, hvori Z har den ovenstående betydning, og Hal betyder chlor, brom eller iod, til dannelse af en alkylester af en 3-substitueret 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyre med formlen I, hvorpå man, om
5 ønsket, hydrolyserer denne ester til den tilsvarende frie syre og derpå, om ønsket omdanner syren til det tilsvarende usubstituerede amidderivat deraf eller til et salt af syren med en base indeholdende en farmakologisk acceptabel kation.

10 2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at der anvendes stort set ækvimolære mængder af 2-oxo-1-benzimidazolinalkansyreesteren og det organiske halogenid.

15 3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at der som basisk kondenseringsmiddel anvendes et alkalimetahydrid.

20 4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at kondensationsomsætningen udføres i et reaktionsinert polært organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på 5 - 35 °C.

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 4, kendet ved, at der som opløsningsmiddel anvendes et N,N-di(lavere alkyl)lavere alkanoamid.