



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.08.78 (P. 216362)

Pierwszeństwo: 27.02.78 dla zastrz. 1—3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 10.02.1984

Int. Cl.³
C07D 235/24

CZYTELNIA

Urząd Patentowy

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych w pierścieniu benzenowym pochodnych benzimidazolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza ewentualnie zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, albo ewentualnie zeterowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową, R₁ oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aryloalifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny, R₂ oznacza rodnik alifatyczny, Ph oznacza rodnik 1,2-fenylenowy ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, alkoksylową, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową zawierający grupę R₁ oraz dające się farmaceutycznie stosować sole związków o wzorze 1 o właściwościach solotwórczych.

W niniejszym opisie organiczne rodniki i związki określone jako „niższe” zawierają korzystnie nie więcej jak 7, a zwłaszcza nie więcej jak 4 atomy węgla.

W zestryfikowanej grupie karboksylowej i zeterowanej grupie hydroksymetylowej R oznacza grupę hydroksylową zeterowaną, na przykład alifatycznym lub aryloalifatycznym rodnikiem, jak np. ewentualnie podstawionym alifatycznym lub aryloalifatycznym rodnikiem węglowodorowym np. odpowiednią niższą grupą alkoksylową lub fenyloniskoalkoksylową. Podstawnikami niższej grupy alkoksylowej są między innymi grupa hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa i/lub dwuniskoalkoaminowa a podstawnikami grupy fenyloniskoalkoksylowej

2

wej np. niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub chlorowcem przy czym może być jeden lub kilka podstawników.

W zamidowanej grupie karboksylowej grupa aminowa oznacza na przykład grupę aminową ewentualnie jednopodstawioną grupą hydroksylową, jedno- lub dwu- podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub dwupodstawioną niższym rodnikiem alkenowym.

W zestryfikowanej grupie hydroksymetylowej R, zestryfikowana grupa hydroksylowa oznacza grupę hydroksylową zestryfikowaną na przykład kwasem karboksylowym, jak np. alifatycznym lub aromatycznym kwasem karboksylowym np. odpowiednią grupę niskoalkanoiloksylową albo grupę benzoiloksylową, podstawioną ewentualnie niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową i/lub chlorowcem. Niższą grupą alkanoiloksylową jest np. grupa acetoksylowa, propioniloksylowa, butyryloksylowa, izobutyryloksylowa, waleroiloksylowa, kaproiloksylowa lub piwaloiloksylowa.

Alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi i aryloalifatycznymi rodnikami R₁ lub R₂ są przede wszystkim ewentualnie podstawione alifatyczne, cykloalifatyczne, aromatyczne lub aryloalifatyczne rodniki węglowodorowe jak np. odpowiedni niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenilowy, cykloalkilowy, fenylowy, naftylowy lub fenyloniskoalkilowy. Podstawnikami są np. grupa hydroksylowa,

niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkilotio lub fenylotio, niższa grupa alkenosulfinylowa lub benzenosulfinylowa albo niższa grupa alkanosulfonylowa lub benzosulfonylowa, zwłaszcza niższy rodnik alkilowy R_1 jak też niższy rodnik alkilowy R_2 , ponadto niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub chlorowiec zwłaszcza rodnik fenylowy lub rodnik fenyloniskoalkilowy R_1 . Rodnikiem heterocyklicznym w heterocyklicznym lub heterocykliczno-alifatycznym rodniku R_1 jest w pierwszym rzędzie jednocykliczny rodnik heterocykliczny o charakterze aromatycznym z jednym heteroatomem jak np. tlenu, siarki lub azotu jako członem pierścienia jak, np. rodnik fenylowy, tionylowy lub pirydylowy. W heterocykliczno-alifatycznym rodniku R_1 częścią alifatyczną jest np. odpowiedni alifatyczny rodnik węglowodorowy zwłaszcza niższy rodnik alkilowy.

Rodnik 1,2-fenyleneowy może być oprócz rodnika R_1 — dodatkowo jednokrotnie lub wielokrotnie podstawiony między innymi niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem.

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

Grupą fenyloniskoalkoksylową jest np. grupa benzyloksylowa albo 1- lub 2-fenylotoksylowa.

Grupą hydroksy-, niskoalkoksy- lub dwuniskoalkiloaminoniskoalkoksylową jest zwłaszcza grupa 2- i/lub 3-hydroksyniskoalkoksylowa np. 2-hydroksyetoksylowa, 3-hydroksypropoksylowa lub 2,3-dwuhydroksypropoksylowa jak również 2- lub 3-niskoalkoksyniskoalkoksylowa np. 2-metoksyetoksylowa, 2-etoksyetoksylowa lub 3-metoksypropoksylowa albo dwuniskoalkiloaminoniskoalkoksylowa np. dwumetyloamino- lub dwuetyloamino-etoksylowa.

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

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

Niższym rodnikiem alkilenowym jest np. rodnik 1,4-butylenowy, 1,5-pentylenowy lub 1,6-heksylenowy.

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

Rodnik cykloalkilowy zawiera korzystnie 3 do 8 atomów w pierścieniu i jest nim np. rodnik cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy lub cyklooktylowy.

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

Niższym rodnikiem alkilowym podstawionym niższą grupą alkilotio, niższą grupą alkanosulfinylową lub niższą grupą alkanosulfonylową jest np. rodnik

metylotio- lub etylotiometylowy, 1- lub 2-metylotio- albo 1- lub 2-etylotioetylowy, albo 2- lub 3-metylotio- albo 2- lub 3-etylotiopropylowy metanosulfinylo- lub etanosulfinylometylowy, 1- lub 2-metanosulfonylo- albo 1- lub 2-etanosulfonyloetylowy albo 2- lub 3-metanosulfonylo- albo 2- lub 3-etanosulfonylopropylowy. Niższym rodnikiem alkilowym podstawionym grupą fenylotio, benzenosulfinylową lub benzenosulfonylową jest np. rodnik fenylotio-, benzenosulfinylo- lub benzenosulfonylometylowy, albo 1- lub 2-fenylotio, 1- lub 2-benzenosulfinylo- albo 1- lub 2-benzenosulfonyloetylowy.

Rodnikiem fenyloniskoalkilowym jest np. rodnik benzylowy, 1- lub 2-fenylotetylowy albo 1-, 2- lub 3-fenylpropylowy.

Rodnikiem furylowym jest np. rodnik 2-furylowy a tienylowym np. rodnik 2-tienylowy natomiast rodnikiem pirydylowym może być rodnik 2-, 3- lub 4-pirydylowy.

Rodnikami furyloniskoalkilowymi, tienyloniskoalkilowymi i pirydynoniskoalkilowymi są zwłaszcza odpowiednio podstawione rodniki metylowe jak furfurylowy, 2-tienylowy lub pikolowy np. 2- lub 4-pirydolometylowy.

Solami są np. sole związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, z zasadami. Tego rodzaju solami są zwłaszcza stosowane farmaceutycznie sole nietoksyczne jak np. sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, np. sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe ponadto sole amonowe z amoniakiem lub aminami jak np. niższymi alkiloaminami np. trójmetyloaminą lub trójetyloaminą, albo sole kwasów nieorganicznych ze związkami o wzorze 1 z zasadowym łańcuchem bocznym np. odpowiednie chlorowcowodorki jak np. chlorowodorki.

Nowe związki mają cenne właściwości farmakologiczne. W szczególności mają one działanie przeciwalergiczne. Działanie to może być wykazane np. na szczurze w dawkach od około 10 do około 100 mg/kg przy doustnym podawaniu w biernym skórny teście anafilaktycznym (reakcja PCA) przeprowadzanym analogicznie do metody opisanej przez Goose i Blaira, Immunology, tom 16 str. 749 (1969) przy czym bierną anafilakcję skórną wytwarza się sposobem opisanym przez Ovary, Prog. Allergy, tom 5, str. 459 (1958). Działanie przeciwalergiczne a zwłaszcza działanie hamujące degranulację można stwierdzić w próbie in vitro także przy pomocy wyzwalania histaminy z komórek otrzewnowych szczura w przypadku immunologicznie wzbudzonego wyzwalania (przy czym używa się szczurów zakażonych np. *Nippostrongylus brasiliensis*) oraz w przypadku wyzwalania wzbudzonego chemicznie (przy czym zostaje ono wywołane np. za pomocą polimeru N-4-metoksyfenylotetylo-N-metyloaminy). Dlatego też związki według wynalazku można stosować jako substancje hamujące reakcje alergiczne np. w leczeniu i profilaktyce schorzeń alergicznych takich jak astma zarówno zewnętrzna jak i wewnętrzna albo innych schorzeń alergicznych jak alergiczny nieżyt nosa np. gorączka sienna, zapalenie spojówek albo alergiczne zapalenie skóry np. Urticaria lub egzemy.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza wytwarzania zwią-

ków o wzorze 1, w którym R oznacza wolną grupę karboksylową, hydroksymetylową, niższą grupę alkoksylkarbonylową, hydroksyniskoalkoksylkarbonylową, niskoalkoksylkarbonylową lub dwuniskoalkoksylkarbonylową, albo niższą niższą grupę alkoksymetylową, hydroksyniskoalkoksymetylową, niższą grupę alkoksylkarbonylową, niższą grupę alkilaminoniskoalkoksymetylową, grupę niskoalkanoiloksymetylową lub ewentualnie niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową i/lub chlorowcem podstawioną grupą benzoiloksymetylową, R₁ oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksyl-nisko-alkilową, niższą grupę alkilotioniskoalkilową, niższą grupę alkanosulfonilniskoalkilową, niższą grupę alkanosulfonilniskoalkilową, grupę fenylotio-niższą-alkilową, grupę benzenosulfonilniskoalkilową lub benzenosulfonilniskoalkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, ewentualnie w części fenylowej podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową lub chlorowcem rodnik fenylowy lub fenyloniskoalkilowy, furylowy, tienylowy lub pirydylowy albo rodnik furyloniskoalkilowy tienloniskoalkilowy lub pirydyloniskoalkilowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy a Ph oznacza zawierający grupę R₁ — i ewentualnie niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, hydroksylową i/lub chlorowcem podstawioną rodnik 1,2-fenilenowy oraz farmaceutycznie stosowanych soli wymienionych związków.

Wynalazek dotyczy w pierwszym rzędzie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza przede wszystkim grupę karboksylową lub niższą grupę alkoksylkarbonylową zawierającą nie więcej jak 5 atomów węgla np. grupę metoksy- lub etoksy-metylową i w którym R₁ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą nie więcej jak 7 atomów węgla np. grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową, R'₂ oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej jak 4 atomy węgla np. metylowy zaś R₃ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej jak 4 atomy węgla np. metylowy, niższą grupę alkoksylową zawierającą nie więcej niż 4 atomy węgla np. metoksyłową albo chlorowcem o liczbie atomowej do 35 włącznie, np. chlor, przy czym grupa o wzorze R₁ — i grupa R₃, jeśli nie oznacza ona wodoru, zajmuje korzystnie pozycję 5 i 6 w pierścieniu benzimidazolowym oraz farmaceutycznie stosowanych soli z zasadami związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową, jako środków leczniczych, jak też związków o wzorze 1a i farmaceutycznie stosowanych soli z zasadami związków o wzorze 1a.

Wynalazek dotyczy przede wszystkim sposobu wytwarzania związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową, albo niskoalkoksymetylową zawierającą ogółem nie więcej jak 5 atomów węgla, np. grupę metoksy- lub etoksykarbonylową albo -metylową, podstawnik R₁ — oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej jak 8, przykładowo nie więcej jak 5 atomów węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy lub n-pentylowy, zaś R₂ oznacza atom wodoru lub niższy

rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 4 atomy węgla np. metylowy, R₃ oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 4 atomy węgla oraz farmaceutycznie stosowanych soli związków o wzorze 1a.

Wynalazek dotyczy przede wszystkim np. związków o wzorze 1 a w którym R' oznacza albo grupę karboksylową albo grupę niskoalkoksylkarbonylową zawierającą ogółem nie więcej niż 5 atomów węgla, np. grupę metoksy- lub etoksykarbonylową i w którym R₁ — oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 7 atomów węgla, np. metylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, n-pentylowy lub n-heksylowy zaś R₂ i R₃ oznaczają niższy rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 4 atomy węgla, np. metylowy przy czym reszta R₁ — umiejscowiona jest w pozycji 5, a grupa niskoalkilowa R₃ w pozycji 6 pierścienia benzimidazolowego, oraz soli takich związków.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania wymienionych w przykładach związków o wzorze 1.

Nowe związki można wytwarzać znaną metodą. Tak więc można je otrzymać np. wtedy jeśli związek o wzorze 2 w którym R₁, Ph i R mają wyżej podane znaczenie, traktuje się reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu, o wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, w obecności zasady np. alkoholu metalu alkalicznego. Tym sposobem związek o wzorze 2 podstawia się w pozycji 1 alifatyczną resztą i ewentualnie tak otrzymany związek przekształca w inny związek o wzorze 1 i/lub otrzymany wolny tworzący sole związek przeprowadza w sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek lub inną sól.

Substancje wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się na przykład wtedy jeśli odpowiednią 1,2-fenilenodwuaminę, która jest podstawioną grupą R' — i ewentualnie może zawierać jeszcze dalsze podstawniki, to jest jeśli związek o wzorze 4 albo jego sól addycyjną z kwasem np. jego chlorowodórek poddaje się reakcji z kwasem o wzorze R—COOH (wzór 2b) albo z jego odpowiednią reaktywną pochodną, korzystnie estrem jak np. estrem niskoalkilowym, amidem, bezwodnikiem jak np. halo-genkiem kwasowym, iminoeterem jak np. iminoniskoalkiloeterem, albo iminoestrem jak np. iminochlorkiem np. z korzystnie zeterowanym kwasem glikolowym albo z estrem etylowym kwasu chloro- lub bromoszczawowego, w razie potrzeby w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika jak np. niższego alkanolu np. metanolu lub etanolu i/lub z ogrzewaniem w temperaturze od około 50°C do około 160°C np. w temperaturze od około 110°C do około 140°C. Dające się zastosować do tego celu jako substancje wyjściowe 1,2-fenilenodwuaminy można otrzymać na przykład poprzez zwykłą redukcję odpowiedniego związku 1,2-nitroanilinowego np. przez reakcję z chemicznym środkiem redukującym jak np. podsiarczynem sodowym albo z odpowiednio zaktywowanym wodorem, jak np. z wodorem zaktywowanym katalitycznie za pomocą katalizatora z metalu szlachet-

nego w środowisku zasadowym np. za pomocą niklu Raneya w metanolu lub etanolu.

W odmianie tej metody można też ten półprodukt 1,2-nitroamidinowy poddać reakcji z wyżej wymienionym kwasem np. z kwasem glikolowym lub szczawiowym albo z odpowiednią jego pochodną np. z niższym estrem alkilowym kwasu etoksyotowego lub chloroszczawiowego a następnie grupę nitrową zredukować np. wodorem w obecności niklu Raneya.

Dające się zastosować do wytwarzania substancji wyjściowych o wzorze 2 nowe związki 1,2-nitroanilinowe można, otrzymać np. wychodząc z odpowiednich chlorobenzenów o wzorze $H-Ph$, $H-Cl$ jeśli się je w zwykły sposób podstawia np. przez reakcję ze związkiem o wzorze R_1-Hal lub R_1-OH albo z odpowiednim alkenem lub cykloalkenem w obecności chlorku glinu a następnie otrzymany związek o wzorze $R_1-PhH-Cl$ znitruje kwasem azotowym/kwasem siarkowym i tak otrzymany związek chloronitrowy o wzorze $R_1-Ph(Cl)-NO_2$ poddaje się reakcji z amoniakiem.

Korzystny wariant wyżej opisanego sposobu polega na tym, że związek o wzorze 4 poddaje się reakcji z kwasem o wzorze $R-COOH$ (2b) lub odpowiednią jego pochodną funkcyjną i jeśli potrzeba tak otrzymany związek przekształca się w inny związek o wzorze 1 i/lub otrzymany wolny tworzący sól związek przeprowadza się w sól albo otrzymaną sól w wolny związek lub w inną sól.

Odpowiednimi pochodnymi funkcyjnymi kwasów o wzorze $R-COOH$ są przy tym estry jak np. estry niskoalkilowe, amidy lub bezwodniki jak np. halogenki kwasowe. Jako kwasy o wzorze $R-COOH$ i ich funkcyjne pochodne dające się zastosować w powyższym wariantcie sposobu wchodzi w rachubę na przykład ewentualnie zeterowany kwas glikoksylowy i ester etylowy kwasu chloro- lub bromoszczawiowego.

Reakcję przeprowadza się zwłaszcza w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika jak np. niższego alkanolu np. metanolu lub etanolu ewentualnie w temperaturze podwyższonej tj. przy około $50^{\circ}C-160^{\circ}C$ od około $110^{\circ}C$ do około $140^{\circ}C$.

Podaną reakcję cyklizacji prowadzi się korzystnie w obecności kwaśnego środka kondensującego, jak np. chlorowcówodorowego np. kwasu solnego i/lub środka wiążącego wodę, np. dwucykloheksylokarbodwuimidu oraz korzystnie w atmosferze gazu obojętnego np. azotu.

Jako sole substancji wyjściowych o wzorze 2 stosuje się na przykład sole addycyjne z kwasami jak wodorohalogenki np. chlorowodoroki związków, w których R oznacza ewentualnie zeterowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową albo sole metali alkalicznych lub sole amonowe, np. sole sodowe, związków w których R oznacza grupę karboksylową.

W związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, grupę tę można znanymi metodami estryfikacji przekształcić w zestryfikowaną grupę karboksylową. Można ją zestryfikować np. przez traktowanie odpowiednim dwuazozwiązkiem jak np. niższym dwuazoalkanem, odpowiednim

acetalem, N,N-dwuniskoalkiloformamidu np. dwuetylowym acetalem N,N-dwumetyloformamidu lub metanosiarczanem N,N-dwumetyloformamidu albo solą oksoniową np. czterofluoroboranem lub sześciofluorofosforanem, trójniskoalkilooksoniowym, węglanem lub pirowęglanem np. piro(węglanem) dwuetylowym albo organicznym siarczynem lub fosforynem np. siarczynem dwuniskoalkilowym lub fosforynem trójniskoalkilowym, w obecności odpowiedniego środka kwaśnego np. kwasu p-toluenosulfonowego albo alkoholem w obecności odpowiedniego środka kondensującego jak np. środka dehydratyzującego np. dwucykloheksylokarbodwuimidu albo w celu utworzenia grupy hydroksyniskoalkilowej niższym epoksyalkanem np. tlenkiem etylenu.

Ponadto można związek o wzorze 1 w którym wolna grupa karboksylowa R znajduje się w postaci soli np. w postaci soli metalu alkalicznego np. soli sodowej poddać reakcji z reaktywnym estrem alkoholu np. z silnym kwasem jak np. z odpowiednim halogenkiem np. chlorkiem, bromkiem lub jodkiem albo estrem kwasu siarkowego albo związek o wzorze 1 w którym wolna grupa karboksylowa R znajduje się w postaci bezwodnikowej, korzystnie jako grupa chlorowcokarbonylowa np. chlorokarbonylowa, którą można utworzyć np. przez traktowanie związku o wzorze 1, w którym R stanowi grupę karboksylową, środkiem chlorowcującym np. chlorkiem tionylu, poddać reakcji z alkoholanem metalu lub alkoholem w obecności zasady wiążącej kwas i tak dojść do związku o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową. Podstawniki ewentualnie obecne w odczynniku estryfikującym mogą przy tym znajdować się w postaci funkcyjnie zmienionej i potem zostać uwolnione w związku o wzorze 1, w którym R np. oznacza podstawioną grupę niskoalkoksykarbonylową, w którym podstawniki znajdują się w postaci funkcyjnie zmienionej. Można więc jako odczynnik estryfikujący zastosować np. chlorek 2,3-epoksypropylu i w otrzymanym estrze grupę 2,3-epoksypropyloksylową R później zhydrolizować do żądanej grupy 2,3-dwuhydroksypropyloksylowej.

W związku o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową np. także grupę p-nitro- lub 2,4-dwunitrofenoksy- lub -benzyloksykarbonylową, można grupę tę przekształcić w inną zestryfikowaną grupę karboksylową przez przeestryfikowanie np. przez traktowanie alkoholem w razie potrzeby w obecności odpowiedniego katalizatora przeestryfikowania jak np. ewentualnie podstawionego alkanolanu metalu alkalicznego np. alkanolanu sodowego lub potasowego.

Zeterowanie lub estryfikację grupy hydroksymetylowej można jednak przeprowadzić także i tak, że grupę tę najpierw zwykłym sposobem np. za pomocą trójbromku fosforu lub chlorku tionylu przekształca się w grupę chlorowcometylową a następnie poddaje się reakcji z alkoholanem metalu alkalicznego np. alkoholanem sodowym odpowiedniego alkoholu albo z solą metalu alkalicznego np.

z solą sodową odpowiedniego kwasu karboksylowego.

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

Otrzymane sole można znanym sposobem przekształcić w wolne związki np. przez traktowanie odczynnikami kwaśnymi jak np. kwasem nieorganicznym.

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

Wskutek ścisłej zależności pomiędzy nowymi związkami w postaci wolnej oraz w postaci ich soli należy powyżej i poniżej pod pojęciem wolnych związków lub ich soli rozumieć według sensu i celu ewentualnie także odpowiednie sole lub wolne związki.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substancje wyjściowe, które prowadzą do związków określonych na wstępie jako szczególnie wartościowe. Nowe substancje wyjściowe i sposób ich wytwarzania są także przedmiotem przedłożonego wynalazku.

Związek według wynalazku lub jego farmaceutycznie dozwolone sole można stosować do wytwarzania preparatów farmaceutycznych odpowiednich do podawania dojelitowego jak np. doustnego, donosowego lub doodbytniczego jak również do pozajelitowego lub do miejscowego podawania stałocielnym. Preparaty te zawierają farmakologiczną substancję czynną samą lub razem z farmaceutycznie dającym się zastosować nośnikiem. Dawkowanie substancji czynnej zależy od rodzaju istot stałocielnych, wieku i stanu indywidualnego jak też od metody aplikowania.

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

Preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanymi sposobami np. za pomocą konwencjonalnych metod mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania lub liofilizowania. Preparaty farmaceutyczne do stosowania doustnego można więc otrzymać przez złączenie substancji czynnej ze stałymi nośnikami, i następnie ewentualne zgranulowanie mieszaniny. Zgranulowaną mieszaninę, po zadaniu środkami pomocniczymi przetwarza się w postać tabletek lub rdzeni drażetek.

Jako nośniki odpowiednie są zwłaszcza substancje wypełniające jak cukier, np. laktoza, sacharoza, mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe np. fosforan trójwapniowy albo jednowodorofosforan wapniowy, ponadto środki wiążące jak kłajster skrobiowy z użyciem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub

ziemniaczanej, żelatyna, tragakant, metyloceluloza i/lub poliwinylpirolidon i/lub jeśli potrzeba środki rozsadzające jak wyżej wymienione rodzaje skrobi, ponadto karboksybetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy lub jego sól jak np. alginian sodowy.

Środkami pomocniczymi są przede wszystkim środki regulujące płynięcie i środki smarujące np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub polietylenoglikol. Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie powłoki, ewentualnie odporne na sok żołądkowy przy czym między innymi stosuje się: stężone roztwory cukru ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, polietylenoglikol i/lub dwutlenek tytanu, roztwory laków w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników, albo, w celu wytworzenia powłok odpornych na sok żołądkowy, roztwory odpowiednich preparatów celulozowych takich jak ftalan acetylocelulozowy lub ftalan hydroksypropylocelulozowy. Do tabletek lub powłok drażetek mogą być dodawane barwniki lub pigmenty np. celem identyfikacji lub oznaczenia różnych dawek substancji czynnej.

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

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

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

Preparatami do inhalacji dla leczenia dróg od-

dechowych za pomocą podawania przez nos lub doustnego są np. aerozole lub sprays, które mogą rozdzielać farmakologiczną substancję czynną w postaci proszku lub w postaci kropelek roztworu albo zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozdzielania proszku zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy o temperaturze wrzenia niższej od temperatury pokojowej jak również, jeśli potrzeba, nośniki jak np. ciekłe lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo-czynne i/lub stałe rozcieńczalniki. Preparaty, w których farmakologiczna substancja czynna znajduje się w roztworze, zawierają oprócz niej odpowiedni środek napędowy a ponadto, jeśli zachodzi potrzeba, dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędowego można także stosować sprężone powietrze przy czym ono może być w razie potrzeby wytwarzane za pomocą odpowiedniego urządzenia sprężającego i rozprężającego.

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

Nowe, wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 lub ich sole, w postaci związków farmakologicznie czynnych można stosować zwłaszcza jako środki przeciwalergiczne, korzystnie w postaci preparatów farmaceutycznych. Dawka dzienna podawana stałocięplnym o wadze około 70 kg wynosi w zależności od postaci aplikowania od około 2 mg do około 7000 mg. Wytworzone w znany sposób np. kapsułki do wdmuchiwania środka zawierają np. po 0,025 g substancji czynnej, natomiast np. tabletki 250 mg zawierają po 100 mg substancji czynnej.

Wynalazek objaśniają nie ograniczając jego zakresu następujące przykłady, w których temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 0,8 g sodu rozpuszcza się w 150 ml etanolu. Następnie dodaje się najpierw 10,0 g 2-etoksymetylo-5-butylo-benzimidazolu rozpuszczonego w 500 ml etanolu a po 30 minutach mieszania w temperaturze pokojowej 6,0 g jodku metylu w 75 ml etanolu. Miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej; odparowuje do

suchości, przenosi do estru etylowego kwasu octowego, tu przemywa niewielką ilością wody, suszy nad solą sodową i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się 2-etoksymetylo-5-butylo-1-metylo-benzimidazol o temperaturze topnienia 55–58°C.

Substancję wyjściową można wytworzyć następująco:

Roztwór 18,3 g 4-chlorobutyrofenonu w 100 ml kwasu siarkowego o temperaturze –20°C traktuje się w ciągu 5 minut w temperaturze od –20°C do –15°C mieszaniną 40 ml kwasu siarkowego i 21 ml dymiącego kwasu azotowego przy czym wszystko przechodzi do roztworu. Miesza się w temperaturze od –15°C do –10°C w ciągu 45 minut, wlewa do 1000 g lodu, odsącza, przemywa wodą, rozpuszcza w chloroformie, przemywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do suchości. Pozostałość po odparowaniu luguje się na ciepło za pomocą 25 ml metanolu. Otrzymuje się 4-chloro-3-nitrobutyrofenon o temperaturze topnienia 52–54°.

Do roztworu 22,8 g 4-chloro-3-nitrobutyrofenonu w 300 ml etanolu wprowadza się w autoklawie 50 g amoniaku. Ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°, po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości, ogrzewa z 200 ml 2n-kwasu solnego w ciągu 1 godziny w temperaturze 80–90°, ochładza dodaniem lodu do temperatury 15°, odsącza i przemywa wodą. Substancję po odsączeniu rozpuszcza się w 1000 ml chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, zateża, traktuje eterem naftowym (zakres wrzenia 60–80°) i całkowicie odparowuje chlorek metylenu. Wytrącony w postaci krystalicznej 4-amino-3-nitrobutyrofenon odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Topi się on w temperaturze 128–129°.

19,9 g 4-amino-3-nitrobutyrofenonu rozpuszcza się w około 300 ml etanolu i 15 ml 12,8-procentowego etanolowego roztworu kwasu solnego i po dodaniu 5-procentowego palladu na węglu (2 g) uwodarnia się w temperaturze około 30–35° aż do wchłonięcia 11,2 l wodoru. Katalizator odsącza się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymuje się 4-butylo-1,2-fenilenodwuaminę, którą można dalej poddać reakcji bez dalszego oczyszczania.

23 g surowej 4-butylo-1,2-fenilenodwuaminy daje się 20,8 g kwasu etoksyoctowego i ogrzewa w ciągu 90 minut do 130°. Pozostawia się do ostygnięcia, przenosi do estru etylowego kwasu octowego, przemywa roztworem kwaśnego węglanu sodu i na koniec trzykrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodu, odsącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości. Pozostałość chromatografuje na 600 g żelu krzemionkowego stosując jako środek eluujący chloroform. Po niewielkim przedgonie jako główną frakcję otrzymuje się 2-etoksy-metylo-5-butylo-benzimidazol.

Przykład II. W 100 ml etanolu rozpuszcza się 0,5 g sodu i do otrzymanego roztworu etano-

lanu sodu dodaje się 6,25 g 2-etoksymetylo-5-butylobenzimidazolu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 3 g siarczanu dwumetylowego i ogrzewa w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C. Następnie po ostudzeniu, mieszaninę wlewa się na lód i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty suszy się siarczanem sodu, odparowuje do suchości, a krystaliczną pozostałość dwukrotnie przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 2-etoksymetylo-5-butylo-1-metylobenzimidazol o temperaturze topnienia 57–58°C.

Przykład III. W analogiczny sposób do opisanego w przykładzie I i II przez metylowanie jodkiem metylu lub siarczanem dwumetylu otrzymuje się:

2-etoksymetylo-5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 46–49°C, stosując jako związek wyjściowy 2-etoksymetylo-5-butylo-6-metylobenzimidazol;

stosując jako związek wyjściowy ester etylowy kwasu 5-butylo-6-metylo-benzimidazolo-2-karboksylowego otrzymuje się ester etylowy kwasu 5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazolo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 56–57°C;

stosując jako związek wyjściowy ester etylowy kwasu 5-butylobenzimidazolo-2-karboksylowego otrzymuje się ester etylowy kwasu 5-butylo-1-metylobenzimidazolo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 49–50°C;

stosując jako związek wyjściowy 2-hydroksymetylo-5-butylo-6-metylobenzimidazol otrzymuje się 2-hydroksymetylo-5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 90–92°C oraz

stosując jako związek wyjściowy kwas 5-butylo-6-metylobenzimidazolo-2-karboksylowy otrzymuje się kwas 5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazolo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 51–52°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zestryfikowaną grupę karboksylową, albo ewentualnie zeterowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową, R_1 oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aryloalifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny, R_2 oznacza rodnik alifatyczny zaś Ph oznacza zawierający grupę R_1 — rodnik 1,2-fenylenowy, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, alkoksylową, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową oraz soli wymienionych związków o właściwościach solotwórczych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , Ph i R mają wyżej podane znaczenie traktuje się reaktywnym estrem o wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie w obecności zasady i w pozycji 1 podstawia resztą R_2 i tak otrzymany kwas ewentualnie estryfikuje, otrzymany ester przeestryfikowuje lub otrzymany związek, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, eteryfikuje się lub estryfikuje i otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek lub inną sól

i/lub wolny tworzący sole związek przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2a, w którym R' oznacza grupę karboksylową, niższą grupę alkoksykarbonylową zawierającą nie więcej niż 5 atomów węgla, grupę hydroksymetylową lub niższą grupę hydroksymetylową zawierającą nie więcej niż 5 atomów węgla, a w którym R_1' oznacza niższą grupę alkilową zawierającą nie więcej niż 7 atomów węgla, R_2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o nie więcej niż 4 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o nie więcej niż 4 atomach węgla lub chlorek o liczbie atomowej do 35, alkuluje się reaktywnym estrem związku o wzorze 3, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą nie więcej niż 4 atomy węgla.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową, lub jako wolną lub zestryfikowaną grupę karboksylową oznacza niższą grupę alkiloksykarbonylową, hydroksyalkiloksykarbonylową, grupę niskoalkoksyniskoalkoksykarbonylową, dwuniskoalkiloaminoniskoalkoksykarbonylową, niskoalkoksymetylową, hydroksyniskoalkoksymetylową, niskoalkoksyniskoalkoksymetylową, amidoalkiloaminoniskoalkoksymetylową, niższą grupę alkanoloalkoksymetylową lub ewentualnie podstawiony niższym alkilem, niższym alkoksylem i/lub chlorowcem rodnik benziloalkoksymetylowy, R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylolotio-, alkilosulfinylo-, alkilosulfonylo-, fenylo-, fenylosulfinylo- lub fenylosulfonylo-niskoalkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, ewentualnie podstawiony w części fenylowej niższym alkilem, niższym alkoksylem lub chlorowcem rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, rodnik furyłowy, tienylowy lub pirydyłowy lub furyloalkilowy, tienyloalkilowy lub pirydyloalkilowy, a Ph oznacza zawierający grupę R_1 — o wyżej podanym znaczeniu rodnik 1,2-fenylenowy ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, alkoksylową, hydroksylową i/lub chlorowcem poddaje się reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze 3, takim jak halogenek o wzorze $HalR_2$, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową, lub takim jak O-alkilosiarcezan.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-etoksymetylo-5-butylo-6-metylobenzimidazol metyluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje 2-etoksymetylo-5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazol.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu 5-butylo-6-metylo-benzimidazolo-2-karboksylowego metyluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje ester etylowy kwasu 5-butylo-1,6-dwumetylo-benzimidazolo-2-karboksylowego.

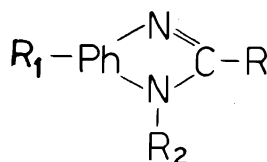
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-etoksymetylo-5-butylo-benzimidazol metyluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje 2-etoksymetylo-5-butylo-1-metylobenzimidazol.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu 5-butylobenzimidazolo-2-karboksylowego metyluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje ester etylowy

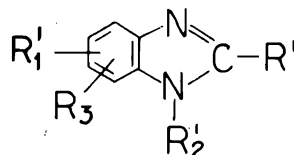
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 5-butylo-6-metylobenzimidazolo-2-karboksylowy lub jego farmaceutycznie dozwoloną sól me-

tyluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje się kwas 5-butylo-1,6-dwumetylobenzimidazolo-2-karboksylowy.

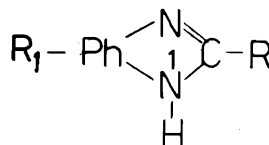
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 6-metylo-5-butylo-2-hydroksymetylobenzimidazol alkuluje się O-metylosiarczanem lub halogenkiem metylu i otrzymuje 6-metylo-5-butylo-2-hydroksymetylo-1-metylobenzimidazol.



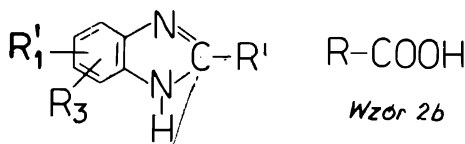
Wzór 1



Wzór 1a

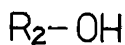


Wzór 2

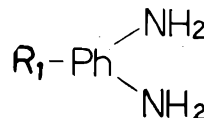


Wzór 2b

Wzór 2a



Wzór 3



Wzór 4