(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3042481 A1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 D 263/58
C 07 D 277/68
C 07 D 235/26
A 61 K 31/415
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425

(21) Aktenzeichen: P 30 42 481.8
(22) Anmeldetag: 11. 11. 80
(43) Offenlegungstag: 16. 6. 82

Behördeneigentum

DE 3042481 A1

(71) Anmelder:
A Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014 Kerpen, DE; Stoll, Brigitte, 5024 Pulheim, DE; Probst, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 5020 Frechen, DE

(54) **ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

DE 3042481 A1

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 04. 82 230 024/128 15/100

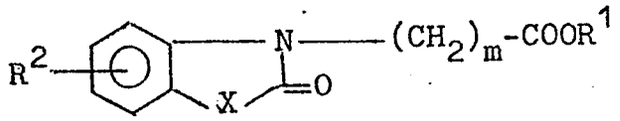
52 487 - BR

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

1. ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I

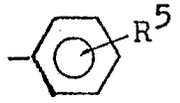


I

in der

m : eine ganze Zahl von 6-10

R^1 : Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen,

X : ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine NR^3-Gruppe mit R^3= H, $-(CH_2)_n-R^4$, wobei n eine ganze Zahl von 0-7 und R^4 eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder substituiertes Phenyl  ist,

R^2, R^5: die gleich oder verschieden voneinander sind, Wasserstoff, Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Nitrogruppe oder Aminogruppe bedeuten.

2. 7-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

3. 8-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

ORIGINAL INSPECTED

4. 8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

5. 8-(5-Amino-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

6. 8-(6-Methyl-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

7. 8-(5-Chlor-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

8. 8-(2-Oxo-benzthiazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

9. 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

10. 8-(3-Octyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

11. 7-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

12. 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

13. 11-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

14. 7-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

15. 8-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

16. 8-(3-Benzyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

17. 8-[3-(2-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

18. 8-[3-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

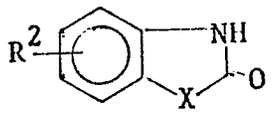
19. 8-[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

20. 8-[3-(4-Methylbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

21. 8-[2-Oxo-3-(3-trifluormethylbenzyl)-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

22. 8-[3-(4-Methoxybenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

23. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1-22, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzazolin-2-on der allgemeinen Formel II



II

worin R^2 und X die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer

Hilfsbase mit einem Alkylierungsmittel der Formel III

$$Z\text{-}(CH_2)_m\text{-}COOR^1 \qquad III$$

worin m und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und Z ein Halogen ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umsetzt, und, falls erwünscht, einen erhaltenen Ester der Formel I (R^1= C_{1-6}-Alkyl) in an sich bekannter Weise in eine Säure der Formel I (R^1= H) und diese in ein Alkalisalz der Formel I (R^1= Alkali) überführt oder eine Säure der Formel I (R^1= H) und ein Alkalisalz der Formel I (R^1= Alkali) in an sich bekannter Weise in einen Ester der Formel I (R^1= C_{1-6}-Alkyl) umwandelt.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X= NR^3 und R^3 eine $-(CH_2)_n-R^4$-Gruppe ist, worin n und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, gemäß Ansprüchen 1-22, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, worin X = NR^3 und R^3 = H ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV

$$Y\text{-}(CH_2)_n\text{-}R^4 \qquad IV$$

worin Y eine übliche Abgangsgruppe ist und n und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, in an sich bekannter Weise umsetzt.

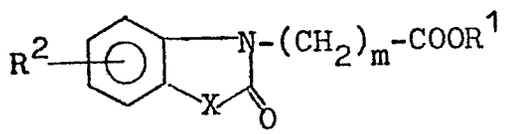
25. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine der in den Ansprüchen 1-22 genannten Verbindungen.

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Wie in drei eigenen, älteren,nicht vorveröffentlichten Patentanmeldungen P 29 34 746.4, P 29 50 478.7 und P 29 35 902.2 beschrieben, besitzen ω-(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren und ω-(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäuren sowie deren Salze und Ester wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische, entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften. Auch sind sie in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten ausgezeichnet wirksam.

Es wurde nun festgestellt, daß auch die erfindungsgemäßen ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäuren sowie deren Salze und Ester der allgemeinen Formel I sehr wertvolle Wirkstoffe für Arzneimittel darstellen. So betrifft die vorliegende Erfindung die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I

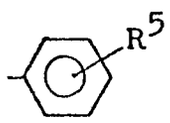


I

in der

m : eine ganze Zahl von 6-10, bevorzugt 6-8,

R^1 : Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen,

X : ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine NR^3-Gruppe mit R^3= H, $-(CH_2)_n-R^4$, wobei n eine ganze Zahl von 0-7 und R^4 eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder substituiertes Phenyl  ist, und X bevorzugt NR^3 ist,

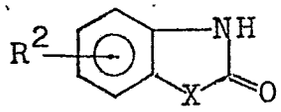
R^2, R^5: die gleich oder verschieden voneinander sind, Wasserstoff, Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Nitrogruppe oder Aminogruppe bedeuten,

sowie Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die neuen Verbindungen zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische und entzündungshemmende Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit und können daher insbesondere zur Behandlung thrombotischer und arteriosklerotischer sowie entzündlicher Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden. Daneben besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine geringe Toxizität. Sie haben Bedeutung für die Behandlung insbesondere von Menschen und derartige Erkrankungen beim Menschen.

Die neuen ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäure-Derivate können in Form ihrer freien Säuren oder als Salze mit pharmakologisch verträglichen Basen oder in Form ihrer Ester als Wirkstoff in Arzneimitteln zusammen mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln verwendet werden. Die Verbindungen werden dabei in Dosierungen im Bereich von 0,1 - 100 mg/kg angewandt.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, indem man ein Benzazolin-2-on der allgemeinen Formel II



II

worin R^2 und X die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Aceton, Methylethylketon, Dimethylformamid unter Zusatz einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III

$$Z\text{-}(CH_2)_m\text{-}COOR^1 \qquad \text{III}$$

worin m und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und Z ein Halogen ist, eventuell in Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umsetzt.

Die Ester der Formel I mit R^1= C_{1-6}-Alkyl können dann in an sich bekannter Weise z.B. durch Reaktion mit Alkalihydroxiden in wäßrigen, alkoholischen oder alkoholisch-etherischen Medien in ein Alkalisalz der allgemeinen Formel I (R^1= Alkali) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in eine Säure der allgemeinen Formel I (R^1= H) überführt werden. Umgekehrt lassen sich aus den Säuren der allgemeinen Formel I (R^1= H) und den Alkalisalzen der allgemeinen Formel I (R^1= Alkali) in an sich bekannter Weise die Ester der allgemeinen Formel I (R^1= Alkyl) herstellen, indem man z.B. eine Säure der allgemeinen Formel I (R^1= H) mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in dem betreffenden Alkohol oder eine Säure oder ein Salz
Salz der allgemeinen Formel I (R^1= H oder Alkaliion) mit Thionylchlorid und das erhaltene Säurechlorid mit dem betreffenden Alkohol umsetzt.

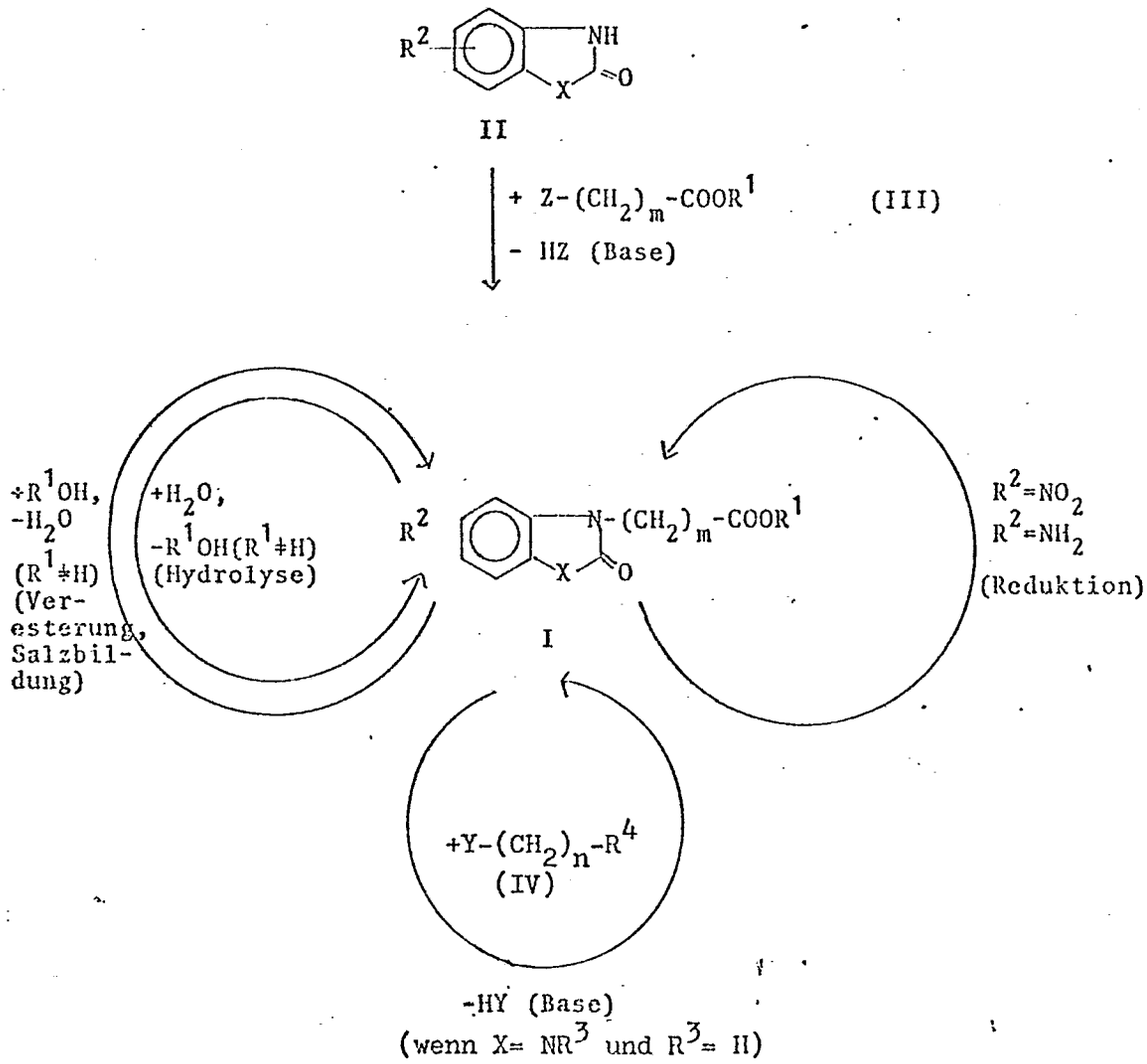
Die Verbindungen der Formel I, worin X= NR^3 und R^3 eine $-(CH_2)_n-R^4$-Gruppe ist, worin R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, können auch hergestellt werden, indem man eine ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäure oder deren Derivat der allgemeinen Formel I, worin X= NR^3 und R^3= H ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV

$$Y-(CH_2)_n-R^4 \qquad \text{IV}$$

worin Y ein Halogen ist und n und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umsetzt. Y kann auch eine andere übliche günstige Abgangsgruppe, wie z.B- $-N_2$ oder der Rest eines Schwefelsäureesters, insbesondere Schwefelsäureniderallkylesters sein.

Die Verbindungen der Formel I mit R^2= NH_2 können in üblicher Weise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I mit R^2= NO_2 durch Reduktion, z.B. mit Wasserstoff, Alkalidithionit und anderen Reduktionsmitteln hergestellt werden.

Die Herstellung der Benzazolinone der Formel I wird durch das folgende Formelschema veranschaulicht:


II
+ Z-(CH2)m-COOR1
- HZ (Base)
(III)
+R1OH,
-H2O
(R1≠H)
(Veresterung,
Salzbildung)
+H2O,
-R1OH(R1≠H)
(Hydrolyse)
R2
I
R2=NO2
R2=NH2
(Reduktion)
+Y-(CH2)n-R4
(IV)
-HY (Base)
(wenn X= NR3 und R3= H)

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. in Frage: Benzoxazolin-2-on, Benzthiazolin-2-on, Benzimidazolin-2-on, und deren in 4-, 5-, 6- und 7-Stellung durch F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH_3O, NO_2 und NH_2 substituierte Derivate, außerdem die entsprechenden zusätzlich in 1-Stellung durch R^3 substituierten Benzimidazolin-2-one.

Als Reste R^3 kommen vorzugsweise geradkettige Kohlenwasserstoffreste mit 1-8 Kohlenstoffatomen (n= 0-7, R^4= Methyl), Phenyl, in 2-, 3- oder 4-Stellung durch F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH_3O, NO_2 und NH_2 substituierte Phenylgruppen, sowie die entsprechenden Aralkylreste in Frage, wie z.B. unsubstituierte und wie angegeben substituierte Benzyl- und Phenylethylgruppen.

Als Alkylierungsmittel der Formel III kommen z.B. die Ester folgender ω-Halogenalkansäuren in Frage:
7-Chlor-, 7-Brom- und 7-Jodönanthsäure, 8-Chlor-, 8-Brom- und 8-Jodcaprylsäure, 9-Chlor-, 9-Brom- und 9-Jodpelargonsäure, 10-Chlor-, 10-Brom- und 10-Jodcaprinsäure, 11-Chlor-, 11-Brom- und 11-Jodundecansäure.

Als Beispiele für Alkylierungsmittel der Formel IV seien genannt: Diazomethan, Dimethylsulfat; Chlor-, Brom und Jodmethan, Chlor-, Brom- und Jodethan, 3-Chlor-, 3-Brom- und 3-Jodpropan, 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Jodbutan, 5-Chlor-, 5-Brom- und 5-Jodpentan, 6-Chlor-, 6-Brom- und 6-Jodhexan, 7-Chlor-, 7-Brom- und 7-Jodheptan, 8-Chlor-, 8-Brom- und 8-Jodoctan, Benzylchlorid, Benzylbromid, Benzyljodid sowie die entsprechenden durch F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH_3O, NO_2 und NH_2 kernsubstituierten Benzylhalogenide; Phenylethylchlorid, Phenylethylbromid, Phenylethyljodid sowie die entsprechend durch F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH_3O, NO_2 und NH_2 kernsubstituierten Phenylethylhalogenide; unsubstituierte und kernsubstituierte 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentyl-, 6-Phenylhexyl-, 7-Phenylheptyl- und 8-Phenyloctylhalogenide.

Bei den Alkoholen R^1OH handelt es sich vorzugsweise um solche mit geradkettigem oder sekundär-verzweigtkettigem, gesättigtem Kohlen-

wasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol, Hexanol.

Die neuen Verbindungen der Formel I können z.B. auf oralem Weg, durch Injektion oder rektal in geeigneten pharmazeutischen Formulierungen, die fest oder flüssig, in Form von Suspensionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Beispiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pulver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und Suppositorien.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.
Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind in °C angegeben und nicht korrigiert. Reaktionsdauer ist in Stunden (h) angegeben. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311-A (70 eV) aufgenommen.

Beispiel 1

Darstellung von 7-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-önanthsäureethylester

3,0g Natriumhydrid (80%ige Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen und in eine Mischung von 13,5g Benzoxazolin-2-on in 200 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur und gegen Ende der Wasserstoffentwicklung bei 60°C gerührt. Danach werden 19,3g 7-Chlorönanthsäureethylester und 3,0g Natriumjodid (NaJ) hinzugefügt und die Mischung 8h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ($CHCl_3$) extrahiert, der Extrakt mit Wasser, mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Der Extrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 23,4g (Öl)
IR (Film): 1780 und 1735 cm^{-1}

Beispiel 2

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester

Aus 3,0g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 13,5g Benzoxazolin-2-on, 200 ml DMF, 23,7g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3,0g NaJ analog Beispiel 1.
Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 20g mit Schmelzpunkt 47°C
IR (In KBr): 1780 und 1740 cm^{-1}

Beispiel 3

Darstellung von 8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester

Aus 6g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 36g 5-Nitrobenzoxazolin-2-on (hergestellt nach dem üblichen Verfahren durch Phosgenierung von 2-Amino-4-nitrophenol-hydrochlorid),400 ml DMF, 47,4g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 6g NaJ analog Beispiel 1

Ausbeute: 25g mit Schmelzpunkt 50°C-51°C
IR (Film): 1780 und 1730 cm^{-1}

Beispiel 4

Darstellung von 8-(5-Amino-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester

6,7g 8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester werden in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird mit 20 ml Wasser und innerhalb von 1h mit 13,9g Natriumdithionit versetzt und so lange gekocht, bis die anfänglich gelbe Lösung entfärbt ist. Anschließend wird die Lösung im Vakuum

eingeengt, der Rückstand mit verdünnter Natronlauge verrührt und das feste Rohprodukt abgesaugt. Das Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Hexan/Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 0,5g mit Schmelzpunkt 88°C-90°C
IR (in KBr): 1755 (breit) mit Schulter 1740 cm^{-1}

Beispiel 5

Darstellung von 8-(6-Methyl-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-methylester

Aus 3,6g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 19,9g 6-Methylbenzoxazolin-2-on (hergestellt nach dem üblichen Verfahren durch Phosgenierung von 2-Amino-5-methyl-phenol-hydrochlorid), 240 ml DMF, 28,4g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3,6g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 31,1g (Öl)
IR (Film): 1780 und 1740 cm^{-1}

Beispiel 6

Darstellung von 8-(5-Chlor-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-methylester

Aus 3g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 17g 5-Chlor-benzoxazolin-2-on (hergestellt nach dem üblichen Verfahren durch Phosgenierung von 2-Amino-4-chlor-phenol-hydrochlorid), 200 ml DMF, 23,7g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24g mit Schmelzpunkt 54-56°C
IR (in KBr): 1780 und 1735 cm^{-1}

Beispiel 7

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzthiazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester

Aus 3g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 15,1g Benzthiazolin-2-on, 200 ml DMF, 23,7g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 26,6g (Öl)
IR (Film) 1740 und 1685 cm^{-1}

Beispiel 8

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester

Aus 2,8g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 25g Benzimidazolin-2-on, 180 ml DMF, 22,1g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,8g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Chloroform/Methanol.

Ausbeute: 12g mit Schmelzpunkt 88°C
IR (in KBr): 1740 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 9

Darstellung von 8-(3-Octyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester

Aus 0,9g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7,5g 1-Octylbenzimidazolin-2-on (hergestellt durch Alkylierung von Benzimidazolin-2-on mit Bromoctan analog Beispiel 8), 100 ml DMF, 7,1g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 0,9g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester

Ausbeute: 6,4g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1705 cm^{-1}

Beispiel 10

Darstellung von 7-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-önanthsäureethylester.

Aus 1,9g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 13,2g 1-Phenylbenzimidazolin-2-on (hergestellt nach dem üblichen Verfahren durch Phosgenierung von N-Phenyl-o-phenylendiamin), 120 ml DMF, 12,1g 7-Chlorönanthsäureethylester und 1,9g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 16,5g (Öl)
IR (Film): 1740 (Schulter) und 1720 cm^{-1}

Beispiel 11

Darstellung von 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

Aus 2,4g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 16,8g 1-Phenylbenzimidazolin-2-on), 160 ml DMF, 19,0g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 2,4g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 20g mit Schmelzpunkt 43-45°C
IR (Film): 1740 (Schulter) und 1715 cm^{-1}

Beispiel 12

Darstellung von 11-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-undecansäuremethylester.

Aus 1,3g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 10g 1-Phenylbenzimidazolin-2-on, 200 ml DMF, 13,3g 11-Bromundecansäuremethylester und 1,3g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 15,8g mit Schmelzpunkt 74°C
IR (inKBr): 1735 und 1705 cm^{-1}

Beispiel 13

Darstellung von 7-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-önanthsäureethylester.

Aus 1,2g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 9,8g 1-(3-Chlorphenyl)-benzimidazolin-2-on (hergestellt nach dem üblichen Verfahren durch Phosgenierung von N-(3-Chlorphenyl)-o-phenylendiamin), 80 ml DMF, 7,7g 7-Chlorönanthsäureethylester und 1,2g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 9,1g (Öl)
IR (Film): 1725 cm^{-1} (breit)

Beispiel 14

Darstellung von 8-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 1,2 g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 9,8g 1-(3-Chlorphenyl)-benzimidazolin-2-on, 80 ml DMF, 9,5g 8-Bromcaprylsäuremethylester und 1,2g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 9,5g mit Schmelzpunkt 40°C-42°C
IR (Film): 1725 cm^{-1} (breit)

Beispiel 15

Darstellung von 8-(3-Benzyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-methylester.

Aus 0,75g NaH (80%ige Mineralölsuspension),5,6g 1-Benzylbenzimidazolin-2-on (hergestellt durch Alkylierung von Benzimidazolin-2-on mit Benzylchlorid analog Beispiel 8),50 ml DMF, 5.9g 8-Bromcaprylsäure-methylester und 0,75g NaJ analog Beispiel 1.

Ausbeute: 4,1g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1710 cm^{-1}

Beispiel 16

Darstellung von 8-[3-(2-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,72g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7g 8-(2-Oxobenzimidazolin-1-yl) -caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 3,9g 2-Chlorbenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 6,4g (Öl)
IR (Film): 1735 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 17

Darstellung von 8-[3-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,72 NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 3,9g 4-Chlorbenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 4,8g mit Schmelzpunkt 88°C
IR (in KBr):1735 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 18

Darstellung von 8-[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,72g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 3,5g 4-Fluorbenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 7,5g mit Schmelzpunkt 48°C
IR (Film): 1735 und 1700 cm^{-1}

Beispiel 19

Darstellung von 8-[3-(4-Methylbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-Caprylsäuremethylester.

Aus 0,72g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 3,4g 4-Methylbenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 7,3g mit Schmelzpunkt 70°C
IR (in KBr): 1740 und 1705 cm^{-1}

Beispiel 20

Darstellung von 8-[2-Oxo-3-(3-trifluormethylbenzyl)-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,72g NaH (80%ige Mineralölsuspension),7g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 4,7g 3-Trifluormethylbenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 8,4g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1710 cm^{-1}

Beispiel 21

Darstellung von 8-[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester.

Aus 0,72g NaH (80%ige Mineralölsuspension), 7g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester, 100 ml DMF, 3,8g 4-Methoxybenzylchlorid und 0,72g NaJ analog Beispiel 1. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Hexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 7,2g (Öl)
IR (Film): 1740 und 1710 cm^{-1}

Beispiel 22

Darstellung von 7-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-önanthsäure.

18,4g 7-(2-Oxobenzoxazolin-3-yl)-önanthsäureethylester werden in 60 ml Methanol gelöst und 2,52g Natriumhydroxid, gelöst in Methanol, hinzugefügt. Die Mischung wird 24h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.

Ausbeute: 4,75g mit Schmelzpunkt 89°C
MS [m/e] : 263 (93%), 148 (80%), 135 (100%)

Beispiel 23

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure.

Aus 14,5g 8-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester und 2,4g NaOH analog Beispiel 22. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Chloroform.

Ausbeute: 7,8g mit Schmelzpunkt 81°C - 82°C
MS [m/e] : 277 (100%), 148 (80%), 135 (99%)

Beispiel 24

Darstellung von 8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure.

Aus 18,3g 8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester und 2,4g NaOH analog Beispiel 22. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Chloroform.

Ausbeute: 0,2g mit Schmelzpunkt 115°C
MS [m/e] : 322 (64%), 263 (24%), 193 (44%), 180 (18%), 98 (100%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 25

Darstellung von 8-(6-Methyl-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure.

Aus 31g 8-(6-Methyl-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester und 4,4g NaOH analog Beispiel 22. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Chloroform.

Ausbeute: 11,9g mit Schmelzpunkt 90°C - 91°C
MS [m/e]: 291 (100%), 162 (56%), 149 (89%)

Beispiel 26

Darstellung von 8-(5-Chlor-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure.

Aus 10,9g 8-(5-Chlor-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester und 1,6g NaOH analog Beispiel 22. Laufmittel bei der Säulenchromatographie: Chloroform.

Ausbeute: 4,8g mit Schmelzpunkt 98°C - 99°C
MS [m/e]: 311 (78%), 182 (55%), 169 (83%)

Beispiel 27

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzthiazolin-3-yl)-caprylsäure.

Aus 20g 8-(2-Oxo-benzthiazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester und 2,6g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 7,8g mit Schmelzpunkt 86°C.
MS [m/e]: 293 (100%), 165 (36%), 151 (96%)

Beispiel 28

Darstellung von 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 10g 8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester und 1,44 g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 5,1g mit Schmelzpunkt 110°C
MS [m/e]: 276 (85%), 147 (100%), 134 (85%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 29

Darstellung von 8-(3-Octyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 6,2g 8-(3-Octyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester und 0,6g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 0,53g mit Schmelzpunkt 85°C
MS [m/e]: 388 (100%), 329 (14%), 147 (17%)

Beispiel 30

Darstellung von 7-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-önanthsäure.

Aus 16g 7-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-önanthsäureethylester und 2,1g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 12,6g mit Schmelzpunkt 111°C - 112°C.
MS [m/e] : 338 (100%), 223 (49%), 210 (48%)

Beispiel 31

Darstellung von 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 15g 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester und 1,64g NaOH analog Beispiel 22.
Ausbeute: 12,6g mit Schmelzpunkt 115°C - 116°C
MS [m/e] : 352 (100%), 223 (35%), 210 (36%)

Beispiel 32

Darstellung von 11-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-undecansäure.

Aus 11g 11-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-undecansäuremethylester und 1,2g NaOH analog Beispiel 22

Ausbeute: 10,8g mit Schmelzpunkt 120°C
MS [m/e]: 394 (100%), 223 (32%), 210 (34%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 33

Darstellung von 7-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin1-yl]-önanthsäure.

Aus 9g 7-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-önanthsäureethylester und 1,76g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 5,4g mit Schmelzpunkt 101°C - 103°C
MS [m/e] : 372 (100%), 313 (41%), 257 (65%), 244 (61%)

Beispiel 34

Darstellung von 8-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 9,3g 8-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 2,56g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 4,2g mit Schmelzpunkt 98°C - 99°C.
MS [m/e] : 386 (100%), 327 (13%), 257 (40%), 244 (38%)

Beispiel 35

Darstellung von 8-(3-Benzyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Aus 4,3g 8-(3-Benzyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester und 0,5g Natriumhydroxid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 2,7g mit Schmelzpunkt 100°C - 101°C
MS [m/e] : 366 (72%), 237 (17%), 224 (28%), 91 (100%)

Beispiel 36

Darstellung von 8-[3-(2-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 6,4g 8-[3-(2-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 1,2g Natriumhydroxid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 5,8g mit Schmelzpunkt 118°C.
MS [m/e] :400 (64%), 365 (100%), 271 (10%), 258 (9%), 125 (68%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 37

Darstellung von 8-[3-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 4g 8-[3-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 0,8g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 3,5g mit Schmelzpunkt 123°C.

MS [m/e] : 400 (100%), 271 (8%), 258 (13%), 125 (91%)

Beispiel 38

Darstellung von 8-[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 7,5g 8-[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 1,5g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 6g mit Schmelzpunkt 112°C - 114°C

MS [m/e] : 384 (82%), 255 (8%), 242 (14%), 109 (100%)

Beispiel 39

Darstellung von 8-[3-(4-Methylbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 7,3g 8-[3-(4-Methylbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 1,5g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 6,5g mit Schmelzpunkt 109°C - 113°C

MS [m/e] : 380 (76%), 252 (3%), 238 (6%), 105 (100%)

Beispiel 40

Darstellung von 8-[2-Oxo-3-(3-trifluormethylbenzyl)-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 5,7g 8-[2-Oxo-3-(3-trifluormethylbenzyl)-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 1,5g NaOH analog Beispiel 22.

Ausbeute: 5,7g mit Schmelzpunkt 109°C - 111°C

MS [m/e] : 434 (100%), 305 (22%), 292 (25%), 159 (61%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 41

Darstellung von 8-[3-(4-Methoxybenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure.

Aus 7g 8-[3-(4-Methoxybenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester und 1,4g NaOH analog Beispiel 22. Umkristallisation aus Ether.

Ausbeute: 4,7g mit Schmelzpunkt 106°C - 108°C
MS [m/e] : 396 (24%), 254 (0,7%), 121 (100%)

Beispiel 42

Darstellung des 7-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-önanthsäure-Natriumsalzes.

7-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-önanthsäure wird in Ethanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.

IR (in KBr): 1760 und 1565 cm^{-1}

Analog Beispiel 42 wurden die folgenden Natriumsalze hergestellt (Beispiele 43 - 61)

Beispiel 43

8-(2-Oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.
IR (in KBr): 1770 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 44

8-(5-Nitro-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.
IR (in KBr): 1770 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 45

8-(6-Methyl-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.
IR (in KBr): 1770 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 46

8-(5-Chlor-2-oxo-benzoxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.
IR (in KBr): 1780 und 1565 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 47

8-(2-Oxo-benzthiazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1680 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 48

8-(2-Oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (inKBr): 1720 und 1575 cm^{-1}

Beispiel 49

8-(3-Octyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 50

7-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-önanthsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 51

8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1570 cm^{-1}

Beispiel 52

11-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-undecansäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1715 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 53

7-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-önanthsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1715 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 54

8-[3-(3-Chlorphenyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1715 und 1565 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 55

8-(3-Benzyl-2-oxo-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1705 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 56

8-[3-(2-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1570 cm^{-1}

Beispiel 57

8-[3-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1580 cm^{-1}

Beispiel 58

8-[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 59

8-[3-(4-Methylbenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz.

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 60

8-[2-Oxo-3-(3-trifluormethylbenzyl)-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

Beispiel 61

8-[3-(4-Methoxybenzyl)-2-oxo-benzimidazolin-1-yl]-caprylsäure-Natriumsalz

IR (in KBr): 1710 und 1565 cm^{-1}

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 62

Darstellung von 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure-hexylester.

1g 8-(2-Oxo-3-phenyl-benzimidazolin-1-yl)-caprylsäure wird mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in wenig absolutem Chloroform gelöst und die Lösung mit 238 mg Hexanol versetzt. Die Mischung wird 4h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5%iger $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.

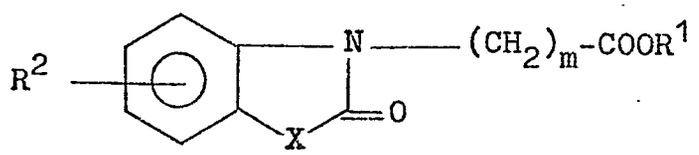
Ausbeute: 500 mg (Öl)
MS [m/e] : 436 (100%), 335 (20%), 223 (38%), 210 (37%).

Analog dem in Beispiel 62 angegebenen Verfahren und/oder durch Reaktion der ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäuren mit Lösungen von Chlorwasserstoff in Alkoholen (Vorschrift analog den Beispielen in P 29 34 746.4, P 29 35 902.2 und P 29 50 478.7) lassen sich alle in Anspruch 1 angegebenen Ester darstellen.

ORIGINAL INSPECTED

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue ω-(2-Oxo-benzazolinyl)-alkansäuren sowie Salze und Ester von diesen mit der allgemeinen Formel I



I ,

Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.