



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 25 075 T2 2005.08.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 037 887 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 25 075.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/24694**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 959 512.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/026942**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.08.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 403/12**
A61K 31/415

(30) Unionspriorität:

66767 P 24.11.1997 US

66700 P 25.11.1997 US

(73) Patentinhaber:

**The Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio,
US**

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CUPPS, Lee, Thomas, Norwich, US; BOGDAN,
Lee, Sophie, Maineville, US; NIKOLAIDES,
Nicholas, Mason, US; GILBERT, Ann, Sheri,
Cincinnati, US; GAZDA, Michael, Mason, US;
DOBSON, Lee, Roy, Hamilton, US; CRUZE,
Andrew, Charles, West Chester, US**

(54) Bezeichnung: **5-(2-IMIDAZOLINYLAMINO)-BENZIMIDAZOL DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN
VERWENDUNG ALS .ALPHA.-ADRENOCEPTOR AGONISTEN MIT VERBESSERTER METABOLISCHER STABI-
LITÄT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte substituierte Benzimidazolverbindungen, welche eine verbesserte Resistenz gegen eine Umwandlung in Primaten aufweisen. Die vorliegenden Verbindungen sind alpha-Adrenozeptor-Agonisten und sind bei der Behandlung von Störungen in Verbindung mit alpha-Agonisten nützlich.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Alpha-adrenergische Rezeptoren, Agonisten, Antagonisten und Verbindungen, die hinsichtlich der Struktur mit den Verbindungen dieser Erfindung verwandt sind, sind in den folgenden Referenzen offenbart: Timmermans P.B.M.W.M., Chiu A.T. & Thoolen M.J.M.C., "12.1 α -Adrenergic Receptors", *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Bd. 3, Membranes & Receptors, Sammes P.G. & Tylor J.B., Hrsg., Pergamon Press (1990), S. 133-185; Timmermans P.B.M.W.M. & van Zwieten P.A., " α -Adrenoceptor Agonists and Antagonists", *Drugs of the Future*, Bd. 9, Nr. 1 (Januar 1984), S. 41-55; Megens A.A.H.P., Leysen J.E., Awouters F.H.L. & Niemegeers C.J.E., "Further Validation of in vivo and in vitro Pharmacological Procedures for Assessing the α_1 - and α_2 -Selectivity of Test Compounds: (2) α -Adrenoceptor Agonists", *European Journal of Pharmacology*, Bd. 129 (1986), S. 57-64; Timmermans P.B.M.W.M., de Jonge A., Thoolen M.J.M.C., Wilffert B., Batink H. & van Zwieten P.A., "Quantitative Relationships between α -Adrenergic Activity and Binding Affinity of α -Adrenoceptor Agonists and Antagonists", *Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 27 (1984), S. 495-503; van Meel J.C.A., de Jonge A., Timmermans P.B.M.W.M. & van Zwieten P.A., "Selectivity of Some Alpha Adrenoceptor Agonists for Peripheral Alpha-1 und Alpha-2 Adrenoceptors in the Normotensive Rat", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Bd. 219, Nr. 3 (1981), S. 760-767; Chapleo C.B., Doxey J.C., Myers P.L., Myers M., Smith C.F.C. & Stillings M.R., "Effect of 1,4-Dioxanyl Substitution on the Adrenergic Activity of Some Standard α -Adrenoreceptor Agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 24 (1989), S. 619-622; ChApleo C.B., Butler R.C.M., England D.C., Myers P.L., Roach A.G., Smith C.F.C., Stillings M.R. & Tulloch I.F., "Heteroaromatic Analogues of the α_2 -Adrenoreceptor Partial Agonist Clonidine", *J. Med. Chem.*, Bd. 32 (1989), S. 1627-1630; Clare K.A., Scrutton M.C. & Thompson N.T., "Effects of α_2 -Adrenoceptor Agonists and of Related Compounds on Aggregation of, an on Adenylate Cyclase Activity in Human Platelets", *Br. J. Pharmac.*, Bd. 82 (1984), S. 467-476; US-Patent Nr. 3,890,319, erteilt an Danielewicz, Snarey & Thomas am 17. Juni 1975; und US-Patent Nr. 5,091,528, erteilt an Gluchowski am 25. Februar 1992. Die PCT-Anmeldungen (WO-A-95 16685), (WO-A-96 04270) und (WO-A-98 46595) offenbaren Benzimidazolderivate als alpha-2-Rezeptor.

[0003] Alpha-2-adrenergische Agonisten sind zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen nützlich, einschließlich Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma, Nasenverstopfung, COPD, Husten, Mukoviszidose), Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Durchfall, Reizkolon-Syndrom), Augenerkrankungen (z.B. Glaukom), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Myokardischämie, Schock, Herzrhythmusstörungen, Angina, dekompensierte Herzinsuffizienz), Prostataadenom und Migräne. Jedoch sind viele Verbindungen, welche auf dem Fachgebiet offenbart und hinsichtlich der Struktur mit den Verbindungen dieser Erfindung verwandt sind, nicht für alpha-2-Adrenozeptoren selektiv (z.B. interagieren sie mit anderen alpha-Rezeptoren wie alpha-1-Adrenozeptoren). Eine alpha-2-Adrenozeptor-Selektivität ist wünschenswert, wenn mit alpha-2 assoziierte oder von alpha-2 vermittelte Störungen behandelt werden. Zum Beispiel ist bekannt, daß alpha-2-adrenergische Agonisten, die erhebliche alpha-1-adrenergische Wirkungen aufweisen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Bluthochdruck hervorrufen. Außerdem weisen viele Verbindungen, welche auf dem Fachgebiet offenbart und hinsichtlich der Struktur mit den Verbindungen dieser Erfindung verwandt sind, eine bedeutende Aktivität im Zentralnervensystem (ZNS) auf, welche zu unerwünschten Nebenwirkungen wie einer schweren Sedation führen kann.

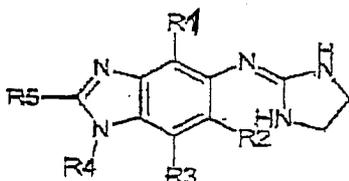
[0004] Es ist auch entdeckt worden, daß einige alpha-adrenergische Agonisten das Ziel einer weitgehenden metabolischen Umwandlung in Primaten ist. Eine solche metabolische Umwandlung hat eine Inaktivierung der Stammverbindung oder die Bildung eines aktiven Metaboliten mit einem von der Stammverbindung verschiedenen pharmakologischen Profil zur Folge. Von besonderer Wichtigkeit für die vorliegende Erfindung ist die metabolische Umwandlung, welche bei einigen alpha-adrenergischen Benzimidazolen, die peripher wirksame alpha-2-Adrenozeptor-selektive Agonisten sind, auftritt. Die metabolische N-Methylierung an dem Benzimidazolring kann Verbindungen ergeben, welche (1) inaktiv sind; (2) alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten sind; (3) eine erhöhte Aktivität bei anderen unerwünschten Rezeptoren, wie bei alpha-1-Adrenozeptoren, zeigen; und/oder (4) ein erhöhtes Potential für eine ZNS-Aktivität aufweisen. Folglich besteht weiterhin ein Bedarf an peripher wirksamen alpha-2-adrenergischen Verbindungen, welche eine geringere ZNS-Aktivität aufweisen

und welche gegen eine metabolische Umwandlung in unerwünschte Verbindungen beständig sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der folgenden Formeln:

7-Cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2,4-Dimethyl-5-(imidazolinylamino)benzimidazol; 7-Cyano-1,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 7-Cyano-2,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 2-Amino-6-bromo-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2-Cyano-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 6-Bromo-2-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2-Fluoro-7-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 4-Ethyl-2-fluoro-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; und Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin R1, R2, R3, R4 und R5 wie in der folgenden Tabelle definiert sind:

R1	R2	R3	R4	R5
Methyl	H	Cyano	H	Bromo
Methyl	H	Cyano	H	Chloro
Methyl	H	Cyano	H	Hydroxy
Methyl	H	Hydroxy	H	Methyl
Methyl	H	Hydroxy	H	Fluoro
Methyl	H	Hydroxy	H	Bromo
Methyl	H	Hydroxy	H	Chloro
Methyl	Bromo	H	H	Fluoro
Methyl	Bromo	H	H	Bromo
Methyl	Bromo	H	H	Hydroxy
Methyl	Chloro	H	H	Amino

Methyl	Chloro	H	H	Fluoro
Methyl	Chloro	H	H	Bromo
Methyl	Chloro	H	H	Methyl
Methyl	Methyl	H	H	Hydroxy
Methyl	Methyl	H	H	Fluoro
Methyl	Methyl	H	H	Bromo
Ethyl	H	Bromo	H	H
Cyclopropyl	H	Bromo	H	H

jedwedes Tautomer der obigen Verbindungen oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

[0006] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind bei der Behandlung von vielen medizinischen Störungen nützlich, einschließlich zum Beispiel Atemwegserkrankungen, Augenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Störungen in Verbindung mit einer sympathischen Nervensystemaktivität, Migräne, peripherem Schmerz und Störungen, bei denen eine Vasokonstriktion einen Vorteil ergeben würde. Demgemäß sieht die Erfindung weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen vor, welche diese Verbindungen umfassen. Die Beschreibung sieht ferner Behandlungsverfahren unter Verwendung dieser Verbindungen oder der sie enthaltenden, Zusammensetzungen bereit.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

Begriffe und Definitionen

[0007] Ein "pharmazeutisch annehmbares Salz" ist ein kationisches Salz, gebildet an einer beliebigen sauren Gruppe (z.B. Carboxyl), oder ein anionisches Salz, gebildet an einer beliebigen basischen Gruppe (z.B. Amino). Viele solcher Salze sind auf dem Fachgebiet bekannt, wie in der Weltpatentveröffentlichung 87/05297, Johnston et al., veröffentlicht am 11. September 1987, hierin unter Bezugnahme eingeschlossen, beschrieben. Bevorzugte kationische Salze schließen die Alkalimetallsalze (wie Natrium und Kalium), Erdalkalimetallsalze (wie Magnesium und Calcium) und organischen Salze ein. Bevorzugte anionische Salze schließen Halogenide, Sulfonate, Carboxylate, Phosphate und dergleichen ein. Selbstverständlich schließen solche Salze Additionssalze ein, welche ein optisches Zentrum an einer Stelle ergeben können, wo vorher keines war. Zum Beispiel kann ein chirales Tartratsalz aus den erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden, und diese Definition schließt solche chiralen Salze ein.

[0008] "Primat" schließt Menschen ein.

[0009] Die Erfindung schließt Tautomere der obigen Struktur ein. Wenn zum Beispiel das Tautomer D eines Moleküls gezeigt wird (vgl. nachstehend), ist selbstverständlich, daß das Tautomer E eingeschlossen ist. Folglich schließt die Offenbarung einer tautomeren Form jedes einzelne Tautomer und alle Tautomere ein.



[0010] Die Erfindung schließt auch pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der obigen Struktur ein.

[0011] Die Verbindungen der Erfindung sind ausreichend basisch, um Säureadditionssalze zu bilden. Die Verbindungen sind sowohl in der freien Basenform als auch in Form von Säureadditionssalzen nützlich, und beide Formen sind im Geltungsbereich der Erfindung eingeschlossen. Die Säureadditionssalze sind in einigen Fällen

eine zur Verwendung besser geeignete Form. In der Praxis bedeutet die Verwendung der Salzform, daß die Basenform des Wirkstoffs verwendet wird. Die für die Herstellung von Säureadditionssalzen verwendeten Säuren schließen vorzugsweise solche ein, welche bei der Kombination mit der freien Base medizinisch annehmbare Salze ergeben. Diese Salze besitzen Anionen, welche für den tierischen Organismus, wie einen Säuger, in medizinischen Dosen der Salze relativ ungefährlich sind, so daß die vorteilhafte Eigenschaft, welche mit der freien Base verbunden ist, nicht durch irgendwelche Nebenwirkungen beeinträchtigt wird, welche auf die Anionen der Säure zurückzuführen sind.

[0012] Beispiele geeigneter Säureadditionssalze schließen Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Acetat, Trifluoracetat, Nitrat, Maleat, Citrat, Fumarat, Formiat, Stearat, Succinat, Mallat, Malonat, Adipat, Glutarat, Lactat, Propionat, Butyrat, Tartrat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, p-Toluolsulfonat, Dodecylsulfat, Cyclohexansulfamat und dergleichen ein. Jedoch sind andere geeignete medizinisch annehmbare Salze innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung solche, welche aus anderen Mineralsäuren und organischen Säuren abgeleitet sind. Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen werden durch mehrere Verfahren hergestellt. Zum Beispiel kann die freie Base in einer wäßrigen Alkohollösung, enthaltend die geeignete Säure, gelöst werden, und das Salz wird durch Eindampfen der Lösung isoliert. Alternativ können sie dadurch hergestellt werden, daß die freie Base mit einer Säure in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird, so daß sich das Salz direkt abscheidet. Wenn die Abscheidung des Salzes schwierig ist, kann es mit einem zweiten organischen Lösungsmittel ausgefällt werden oder kann durch Konzentration der Lösung erhalten werden.

[0013] Obwohl medizinisch annehmbare Salze der basischen Verbindungen bevorzugt werden, sind alle Säureadditionssalze im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Alle Säureadditionssalze sind als Quellen für die freie Basenform nützlich, selbst wenn das einzelne Salz per se nur als ein Zwischenprodukt erwünscht ist. Zum Beispiel, wenn das Salz nur zum Zwecke der Reinigung oder Identifikation gebildet wird, oder wenn es als eine Zwischenverbindung bei der Herstellung eines medizinisch annehmbaren Salzes durch Ionenaustauschverfahren verwendet wird, sind diese Salze selbstverständlich als Teil dieser Erfindung eingeschlossen.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, Störungen und Zuständen nützlich, welche durch alpha-2-Adrenozeptoren oder durch eine alpha-2-Adrenozeptor-Aktivität moduliert werden. So wie hierin verwendet, werden die Begriffe "Erkrankung", "Störung" und "Zustand" gleichbedeutend benutzt. So wie hierin verwendet, verweist eine Störung, welche durch die Begriffe "moduliert durch alpha-2-Adrenozeptoren" oder "moduliert durch eine alpha-2-Adrenozeptor-Aktivität" beschrieben wird, auf eine Störung, einen Zustand oder eine Erkrankung, wobei die alpha-2-Adrenozeptor-Aktivität ein wirksames Mittel zur Linderung der Störung oder einer oder mehrerer der biologischen Manifestationen der Erkrankung oder Störung ist; oder an einer oder mehreren Stellen in der biologischen Kaskade eingreift, die entweder zu der Störung führt oder für die Grunderkrankung verantwortlich ist; oder ein oder mehrere Symptome der Störung lindert. Folglich schließen Störungen, welche für eine "Modulation" anfällig sind, solche ein, für welche:

- Das Fehlen einer alpha-2-Aktivität eine "Ursache" der Störung oder eine oder mehrere der biologischen Manifestationen ist, ob die Aktivität genetisch, durch eine Infektion, eine Bestrahlung, einen internen Stimulus oder eine andere Ursache verändert wurde oder nicht;
- Die Erkrankung oder Störung oder die beobachtbare Manifestation oder die beobachtbaren Manifestationen der Erkrankung oder Störung durch eine alpha-2-Aktivität gelindert werden. Das Fehlen einer alpha-2-Aktivität muß nicht ursächlich mit der Erkrankung oder Störung oder der beobachtbaren Manifestationen hiervon in Beziehung stehen;
- Die alpha-2-Aktivität einen Teil der biochemischen oder zellulären Kaskade beeinflußt, welche zu der Erkrankung oder Störung führt oder damit in Beziehung steht. In dieser Hinsicht verändert die alpha-2-Aktivität die Kaskade und kontrolliert folglich die Erkrankung, den Zustand oder die Störung.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind peripher selektive alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten. alpha-2-Adrenozeptoren kommen sowohl innerhalb als auch außerhalb des Zentralnervensystems vor. So wird zum Beispiel eine Verbindung, welche einen höheren Grad der Zentralnervensystemaktivität zeigt, zur Verwendung bei Indikationen des Zentralnervensystems, wie bei bestimmten kardiovaskulären Störungen (z.B. Bluthochdruck), Schmerzen, Substanzmißbrauch und/oder -entzug, bevorzugt, aber ist nicht darauf begrenzt. Mit zentral wirksam ist gemeint, daß sie eine Wirkung auf die alpha-2-Adrenozeptoren im Zentralnervensystem zusätzlich zu ihrer Wirkung auf periphere alpha-2-Adrenozeptoren aufweisen.

[0016] Peripher wirksame Verbindungen werden zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, Augenerkrankungen, Migräne, bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bestimmten Magen-Darm-Erkrankungen be-

vorzuzug, aber sind nicht darauf begrenzt. Mit peripher wirksam ist gemeint, daß diese Verbindungen nicht ohne weiteres die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und folglich vorwiegend auf alpha-2-Adrenozeptoren in der Peripherie einwirken. Außerdem kann eine weitere Spezifität der Wirkung dieser Verbindungen dadurch erzielt werden, daß das Mittel an die Region abgegeben wird, wo eine Aktivität erwünscht ist (zum Beispiel durch eine topische Verabreichung an das Auge, die Nasenschleimhaut oder die Atemwege), wodurch die systemische Exposition verringert wird. Solche peripher selektiven Verbindungen weisen ein vermindertes Potential für Nebenwirkungen im ZNS auf, besonders im Hinblick auf eine Sedation. Auf dem Fachgebiet sind Verfahren verfügbar, um zu bestimmen, welche Verbindungen eine geringere zentrale Aktivität als andere aufweisen.

[0017] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen keine oder nur eine schwache alpha-1-Agonist-Aktivität und zeigen nur eine geringe oder keine Wirkung auf das Zentralnervensystem, selbst wenn systemisch verabreicht.

[0018] Folglich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Behandlung von Atemwegserkrankungen einschließlich einer Nasenverstopfung in Verbindung mit Allergien, Erkältungen und anderen Nasenerkrankungen (sowie den Folgeerscheinungen einer Kongestion der Schleimhautmembranen, zum Beispiel einer Sinusitis oder Mittelohrentzündung), Husten, einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und Asthma nützlich. Es ist festgestellt worden, daß bei wirksamen Dosen unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden können.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Behandlung von Augenerkrankungen wie okuläre Hypertension, Glaukom, Hyperämie, Bindehautentzündung und Uveitis nützlich.

[0020] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Kontrolle von Magen-Darm-Erkrankungen wie Durchfall, Reizkolon-Syndrom, Hyperchlorhydrie und peptische Ulkuskrankheit nützlich.

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für Erkrankungen und Störungen in Verbindung mit einer sympathischen Nervensystemaktivität, einschließlich Bluthochdruck, Myokardischämie, Herzreperusionsverletzung, Angina, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen und Prostataadenom, nützlich.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur prophylaktischen oder akuten Behandlung von Migräne nützlich.

[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Behandlung von peripheren Schmerzzuständen in Verbindung mit verschiedenen Störungen (zum Beispiel periphere Neuralgie) nützlich.

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für andere Erkrankungen und Störungen nützlich, bei denen eine Vasokonstriktion, besonders von Venen, einen Vorteil ergeben würde, einschließlich septischer oder kardiogener Schock, erhöhter Hirndruck, Hämorrhoiden, Veneninsuffizienz, Krampfadern und menopausales Hitzegefühl.

[0025] Die pharmakologische Aktivität und Selektivität dieser Verbindungen kann unter Verwendung von veröffentlichten Testverfahren bestimmt werden. Die alpha-2-Selektivität der Verbindungen wird durch Messung der Rezeptor-Bindungsaffinitäten und der funktionellen in vitro-Wirksamkeit in einer Vielzahl von Geweben, welche bekanntermaßen alpha-2- und/oder alpha-1-Rezeptoren besitzen, bestimmt (vgl. z.B. *The Alpha-2 Adrenergic Receptors*, Limbird L.E., Hrsg., Humana Press, Clifton, NJ). Die folgenden in vivo-Tests werden typischerweise in Nagetieren oder anderen Spezies durchgeführt. Die Zentralnervensystemaktivität wird durch Messung der lokomotorischen Aktivität als ein Index der Sedation bestimmt (vgl. z.B. Spyraiki C. & Fibiger H., "Clonidine-Induced Sedation in Rats: Evidence for Mediation by Postsynaptic Alpha-2 Adrenoreceptors" *Journal of Neural Transmission*, Bd. 54 (1982), S. 153-163). Die nasale Dekongestionsaktivität wird unter Verwendung eines Rhinomanometers als eine Abschätzung des nasalen Atemwegswiderstands gemessen (vgl. z.B. Salem S. & Clemente E., "A New Experimental Method for Evaluating Drugs in the Nasal Cavity", *Archives of Otolaryngology*, Bd. 96 (1972), S. 524-529). Die Antiglaukomaktivität wird durch Messung des Augeninnendrucks bestimmt (vgl. z.B. Potter D., "Adrenergic Pharmacology of Aqueous Human Dynamics", *Pharmacological Reviews*, Bd. 13 (1981), S. 133-153). Die anti-diarrhoische Aktivität wird bestimmt durch die Messung der Fähigkeit der Verbindungen, eine Prostaglandin induzierte Diarrhö zu hemmen (vgl. z.B. Thollander M., Hellstrom P. & Svensson T., "Suppression of Castor Oil-Induced Diarrhea by Alpha-2 Adrenoceptor Agonists", *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Bd. 5 (1991), S. 255-262). Die Wirksamkeit bei der Behandlung des Reizkolon-Syndroms wird bestimmt durch die Messung der Fähigkeit der Verbindungen, die streßbedingte Erhöhung der Kotabgabe zu verringern (vgl. z.B. Barone F., Deegan J., Price W., Fowler P., Fondacaro J. & Orms-

bee H. III, "Cold-Restraint Stress Increases Rat Fecal Pellet Output and Colonic Transit", *American Journal of Physiology*, Bd. 258 (1990), S. G329-G337). Die Wirksamkeit hinsichtlich einer Ulkushemmung und der Reduktion einer Hyperchlorhydrie wird bestimmt durch die Messung der Reduktion der Magensäuresekretion, welche durch diese Verbindungen hervorgerufen wird (vgl. z.B. Tazi-Saad K., Chariot J., Del Tacca M. & Roze C., "Effect of α_2 -Adrenoceptor Agonists on Gastric Pepsin and Acid Secretion in the Rat", *British Journal of Pharmacology*, Bd. 106 (1992), S. 790-796). Die Antiasthmaaktivität wird durch Messung der Wirkung der Verbindung auf die Bronchuskonstriktion in Verbindung mit einer Lungenexposition, wie eingeatmete Antigene, bestimmt (vgl. z.B. Chang J., Musser J. & Hand J., "Effects of a Noval Leukotriene D₄ Antagonists with 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Activity, Wy-45,911, on Leukotriene-D₄- and Antigen-Induced Bronchoconstriction in Guinea Pig", *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, Bd. 86 (1988), S. 48-54; und Delehunt J., Perruchoud A., Yerger L., Marchette B., Stevenson J. & Abraham W., "The Role of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis in the Late Bronchial Response After Antigen Challenge in Allergic Sheep", *American Reviews of Respiratory Disease*, Bd. 130 (1984), S. 748-754). Die Aktivität bei Husten wird durch Messung der Anzahl und der Latenz der Hustenantworten auf Atemwegsexpositionen, wie eingeatmete Citronensäure, bestimmt (vgl. z.B. Callaway J. & King R., "Effects of Inhaled α_2 -Adrenoceptor and GABA_B Receptor Agonists on Citric Acid-Induced Cough and Tidal Volume Changes in Guinea Pigs" *European Journal of Pharmacology*, Bd. 220 (1992), S. 187-195). Die sympatholytische Aktivität dieser Verbindungen wird durch Messung der Verringerung von Plasma-Katecholaminen (vgl. z.B. Urban R., Szabo B. & Starke K., "Involvement of Peripheral Presynaptic Inhibition in the Reduction of Sympathetic Tone by Moxonidine, Rilmenidine and UK 14,304", *European Journal of Pharmacology*, Bd. 282 (1995), S. 29-37) oder der Verringerung der Aktivität des Sympathikus in der Niere (vgl. z.B. Feng Q., Carlsson S., Thoren P. & Hedner T., "Effects of Clonidine on Renal Sympathetic Nerve Activity, Natriuresis and Diuresis in Chronic Congestive Heart Failure Rats", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Bd. 261 (1992), S. 1129-1135) bestimmt, wodurch die Grundlage für ihren Vorteil bei Herzversagen und einem Prostataadenom vorgesehen wird. Die blutdrucksenkende Wirkung dieser Verbindungen wird direkt als eine Verringerung des mittleren Blutdrucks gemessen (vgl. z.B. Timmermanns P. & van Zwieten P., "Central and Peripheral α_2 -Adrenergic Effects of Some Imidazolidines", *European Journal of Pharmacology*, Bd. 45 (1977), S. 229-236). Klinische Studien haben die vorteilhafte Wirkung von alpha-2-Agonisten bei der Vorbeugung vor einer Myokardischämie während einer Operation (vgl. z.B. Talke P., Li J., Jain U., Leung J., Drasner K., Hollenberg M. & Mangano D., "Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion in Patients Undergoing Vascular Surgery", *Anesthesiology*, Bd. 82 (1995), S. 620-633) und bei der Verhinderung einer Angina (vgl. z.B. Wright R.A., Decroly P., Kharkevitch T. & Oliver M., "Exercise Tolerance in Angina is Improved by Mivazerol – an α_2 -Adrenoceptor Agonist", *Cardiovascular Drugs and Therapy*, Bd. 7 (1993), S. 929-934) gezeigt. Die Wirksamkeit dieser Verbindungen bei einer Herzreperusionsverletzung wird durch Messung der Verringerung der Herznekrose und der Infiltration von Neutrophilen gezeigt (vgl. z.B. Weyrich A., Ma X. & Lefer A., "The Role of L-Arginine in Ameliorating Reperfusion Injury After Myocardial Ischemia in the Cat", *Circulation*, Bd. 86 (1992), S. 279-288). Die kardiale antiarrhythmische Wirkung dieser Verbindungen wird durch Messung der Inhibition von Ouabain induzierten Herzrhythmusstörungen gezeigt (vgl. z.B. Thomas G. & Stephen P., "Effects of Two Imidazolines (ST-91 and ST-93) on the Cardiac Arrhythmias and Lethality Induced by Ouabain in Guinea Pig", *Asia-Pacific Journal of Pharmacology*, Bd. 8 (1993), S. 109-113; und Samson R., Cai J., Shibata E., Martins J. & Lee H., "Electrophysiological Effects of α_2 -Adrenergic Stimulation in Canine Cardiac Purkinje Fibers", *American Journal of Physiology*, Bd. 268 (1995), S. H2024-H2035). Die vasokonstriktorische Aktivität dieser Verbindungen wird durch Messung der Kontraktionseigenschaften bei isolierten Arterien und Venen in vitro gezeigt (vgl. z.B. Flavahan N., Rimele T., Cooke J. & Vanhoutte M., "Characterization of Postjunctional Alpha-1 and Alpha-2 Adrenoceptors Activated by Exogenous or Nerve-Released Norepinephrine in the Canine Saphenous Vein", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Bd. 230 (1984), S. 699-705). Die Wirksamkeit dieser Verbindungen bei der Verringerung des Hirndrucks wird durch Messung dieser Eigenschaft in einem Hundemodell einer Subarachnoidalblutung gezeigt (vgl. z.B. McCormick J., McCormick P., Zabramski J. & Spetzler R., "Intracranial Pressure Reduction by a Central Alpha-2 Adrenoreceptor Agonist After Subarachnoid Hemorrhage" *Neurosurgery*, Bd. 32 (1993), S. 974-979). Die Inhibition des menopausalen Hitzegefühls wird veranschaulicht durch die Messung der Verringerung des fazialen Blutflusses in der Ratte (vgl. z.B. Escott K., Beattie D., Connor H. & Brain S., "The Modulation of the Increase in Rat Facial Skin Blood Flow Observed After Trigeminal Ganglion Stimulation", *European Journal of Pharmacology*, Bd. 284 (1995), S. 69-76), wie für alpha-2-adrenergische Agonisten auf den kutanen Blutfluß im Schwanz gezeigt wurde (vgl. z.B. Redfern W., MacLean W., Clague R. & McGrath J., "The Role of Alpha-2 Adrenoceptors in the Vasculature of the Rat Tail", *British Journal of Pharmacology*, Bd. 114 (1995), S. 1724-1730). Die Antimigräne-Wirkung dieser Verbindungen wird durch Messung der Verminderung einer duralen neurogenen Entzündung nach einer Trigeminalganglion-Stimulation bei der Ratte gezeigt (vgl. z.B. Matsubara T., Moskowitz M. & Huang Z., "UK-14,304, R(-)-Alpha-Methyl-Histamine and SMS 201-995 Block Plasma Protein Leakage Within Dura Mater by Prejunctional Mechanisms", *European Journal of Pharmacology*, Bd. 224 (1992), S. 145-150).

Metabolische Stabilität

[0026] Es ist beobachtet worden, daß einige Benzimidazole, die peripher wirksame, alpha-2-selektive, adrenergische Agonisten sind, welche in vitro und in vivo in Nagetieren metabolisch stabil zu sein scheinen, eine metabolische Umwandlung in Primaten (d.h. Affen und Menschen) durch eine N-Methylierung an dem Benzimidazolring durchmachen. Es ist gezeigt worden, daß eine solche metabolische Umwandlung das Profil dieser Benzimidazole derart verändert, daß sie in Verbindungen umgewandelt werden können, welche (1) inaktiv sind; (2) alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten sind; (3) eine erhöhte Aktivität bei anderen unerwünschten Rezeptoren, wie bei alpha-1-Adrenozeptoren, aufweisen; und/oder (4) ein erhöhtes Potential für eine ZNS-Aktivität aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind peripher wirksame, selektive, alpha-2-adrenergische Verbindungen, welche eine geringere ZNS-Aktivität besitzen und welche gegen eine metabolische Umwandlung in solche unerwünschten Verbindungen beständig sind.

[0027] Die metabolische Stabilität der oben beschriebenen Verbindungen wird in vitro in einem Leberfeinschnitt-Test und in vivo in pharmakokinetischen Studien an Primaten beurteilt. Der Leberfeinschnitt-Test ist ein hinreichend bekanntes, anerkanntes in vitro-Modell zur Untersuchung des Xenobiotika-Metabolismus bei Tieren und Menschen (vgl. Ekins S., "Past, Present, and Future Applications of Precision-Cut Liver Slices for In Vitro Xenobiotic Metabolism" (Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen, GB), Drug Metab. Rev. (November 1996), Bd. 28, Nr. 4, S. 591-623). Dieser Test wird verwendet, um die metabolische Aktivität von alpha-2-adrenergischen Agonisten zu beurteilen. Der Test liefert Daten über die biologischen Umwandlungen, welche innerhalb von intakten Hepatocyten der Spezies von Interesse stattfinden. Somit steht das vollständige Komplement von Phase I- und Phase II-Stoffwechsellenzymen zur Verfügung, um den Wirkstoff umzuwandeln, wie es in vivo der Fall ist.

[0028] Für die pharmakokinetischen Studien werden die Verbindungen oral an Cynomolgus-Affen verabreicht, und die Messungen der verabreichten Benzimidazolverbindungen und der entsprechenden N-Methyl-Metabolite werden unter Verwendung von 100 µl-Aliquots des über verschiedene Zeiträume nach der Dosis gesammelten Urins durchgeführt. Typischerweise wird ein chemisches Homolog oder ein mit einem stabilen Isotop markierter interner Standard zu jeder Probe zugegeben und dann 100x in Wasser verdünnt. 10 µl der hergestellten Probe werden anschließend mittels einer Gradienten-HPLC mit einem Tandem-Massenspektroskopie-Nachweis analysiert. Einzelionenreaktions-Überwachungsschemata werden verwendet, um selektiv die Testverbindung, den N-Methyl-Metaboliten hiervon (falls anwesend) und den internen Standard nachzuweisen.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests eine geringe oder keine metabolische N-Methylierung. Im Gegensatz dazu wurden N-Methyl-Metabolite für andere alpha-2-selektive Benzimidazolverbindungen wie 5-(2-Imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol und 4-Ethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol nachgewiesen. 5-(2-Imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol zeigt ein pharmakologisches Profil vor, das 7-Cyano-5-(2-imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol (vgl. Beispiel 1 nachstehend) sehr ähnlich ist. Das heißt, daß beide Verbindungen sind sehr wirksame und selektive alpha-2-adrenergische Agonisten mit einer sehr geringen ZNS-Aktivität. In dem Leberfeinschnitt-Test ist kein Methyl-Metabolit für 7-Cyano-5-(2-imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol nachweisbar. Jedoch wird 5-(2-Imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol in diesem Test schnell umgewandelt, und es wurde festgestellt, daß der Metabolit hiervon ein alpha-2-adrenergischer Agonist mit einem wesentlich höheren Potential für eine ZNS-Aktivität als die Stammverbindung ist. 4-Ethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol, ein anderer selektiver alpha-2-adrenergischer Agonist, wird in Primaten schnell und weitgehend N-methyliert. Der Metabolit hiervon ist ein sehr wirksamer alpha-2-Antagonist anstatt ein alpha-2-Agonist.

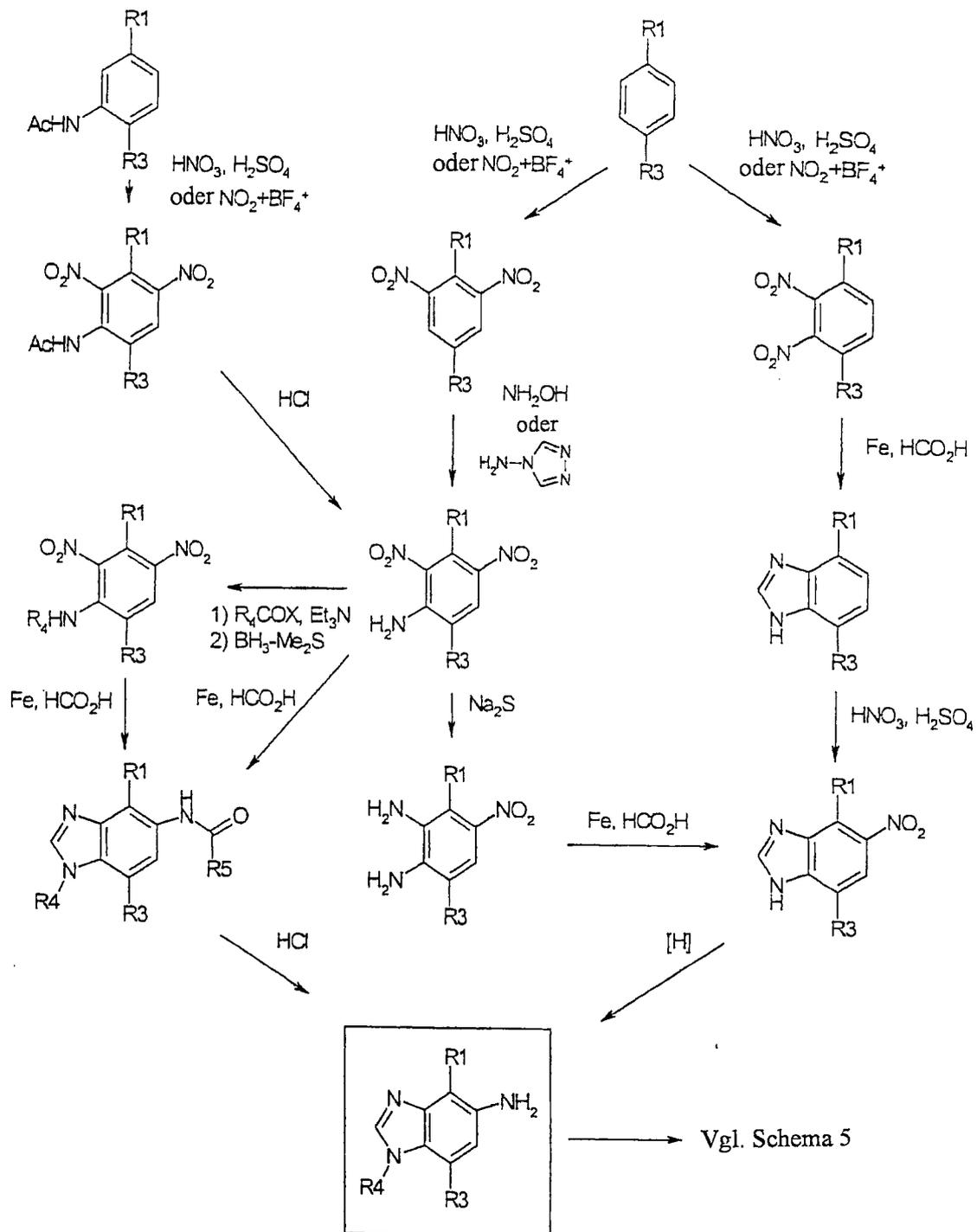
[0030] Die Ergebnisse zeigen, daß die metabolische Umwandlung von Benzimidazolen durch eine N-Methylierung eine schnelle Bildung von unerwünschten Metaboliten, welche andere pharmakologische Wirkungen im Verhältnis zu der Stammverbindung besitzen, zur Folge haben kann und daß diese Wirkungen nicht ohne weiteres vorhersehbar sind. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, nimmt man an, daß der Faktor, welcher die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Benzimidazolverbindungen vorteilhaft beeinflusst, die sterische Behinderung ist, welche durch Substituenten in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Benzimidazol-Stickstoffatomen vorgesehen wird.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mittels herkömmlicher organischer Synthesen hergestellt werden. Besonders bevorzugte Synthesen werden gemäß den folgenden allgemeinen Schemata, Schemata 1-5, ausgeführt. In den folgenden allgemeinen Reaktionsschemata sind R1, R2, R3, R4 und R5 wie nachstehend definiert: R1 ist ein A1kyl; R2 ist gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, A1kyl, Methoxy,

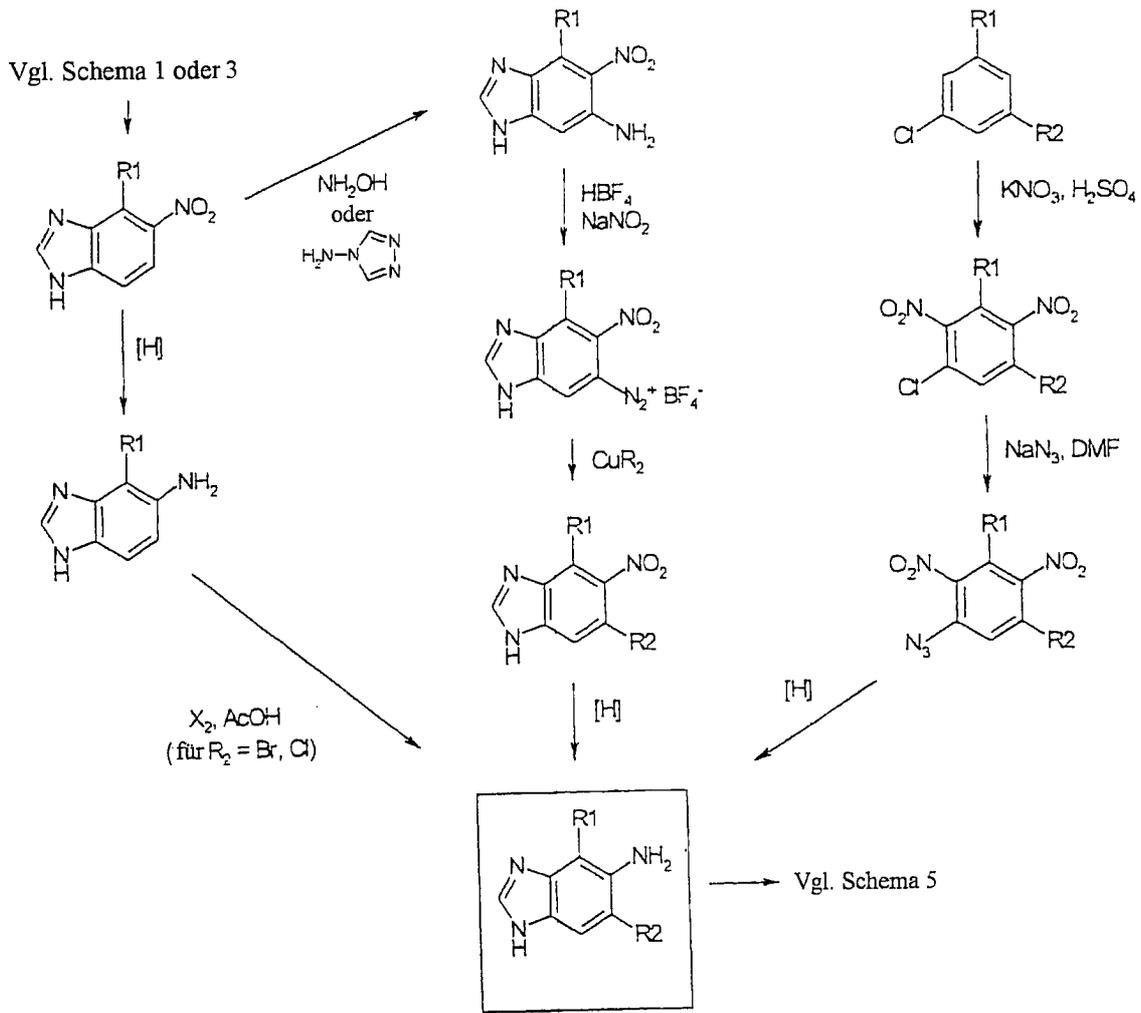
Cyano und Halogen; R3 ist gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Cyano und Halogen; R4 ist gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Isopropyl; R5 ist gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Amino, Methoxy, Hydroxy, Cyano und Halogen; mit der Maßgabe, daß mindestens eines von R2, R3, R4 oder R5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder Fluor hat; vorausgesetzt, daß, wenn R1 Methyl bedeutet und R2 und R5 beide Wasserstoff sind, R3 eine andere Bedeutung als Methyl oder Halogen hat; vorausgesetzt, daß, wenn R3 Cyano bedeutet, R1 Methyl ist. Der Einfachheit halber erscheinen R1, R2, R3, R4 und/oder R5 nicht in den Zwischenverbindungen innerhalb eines bestimmten Schema, sofern sie nicht in dem bestimmten Schema hergestellt werden oder erforderlich sind. Vorzugsweise ist R1 Teil des Ausgangsmaterials (vgl. Schema 1). R2 kann Teil des Ausgangsmaterials sein oder über eine Aminierung oder Bromierung, gefolgt durch eine Manipulation der funktionellen Gruppe, eingeführt werden (vgl. Schema 2). R3 kann Teil des Ausgangsmaterials sein (vgl. Schema 1) oder durch Manipulation einer Carbonsäure erhalten werden (vgl. Schema 3). R4 wird durch die Alkylierung eines Anilinsubstrats vor der Bildung des Benzimidazolrings eingeführt (vgl. Schema 1). R5 oder ein direkter Vorläufer von R5 wird während der Bildung des Benzimidazolrings eingeführt (vgl. Schema 4). Schließlich wird die 5-(2-Imidazolinyllamino)-Gruppe geeigneterweise aus den Aminobenzimidazolen erhalten, welche gemäß der Schemata 1-4 hergestellt wurden (vgl. Schema 5).

[0032] Die in den Schemata dargestellten Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich oder werden aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien und durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt. Der Fachmann kann, falls geeignet, die Temperatur, den Druck, den Atmosphärendruck, die Lösungsmittel oder die Reihenfolge der Umsetzungen verändern. Außerdem kann der Fachmann, falls geeignet, Schutzgruppen verwenden, um Nebenreaktionen zu blockieren oder um die Ausbeuten zu erhöhen. Sämtliche dieser Modifikationen können ohne weiteres durch den Fachmann der organischen Chemie ausgeführt werden und sind folglich im Schutzzumfang der Erfindung eingeschlossen.

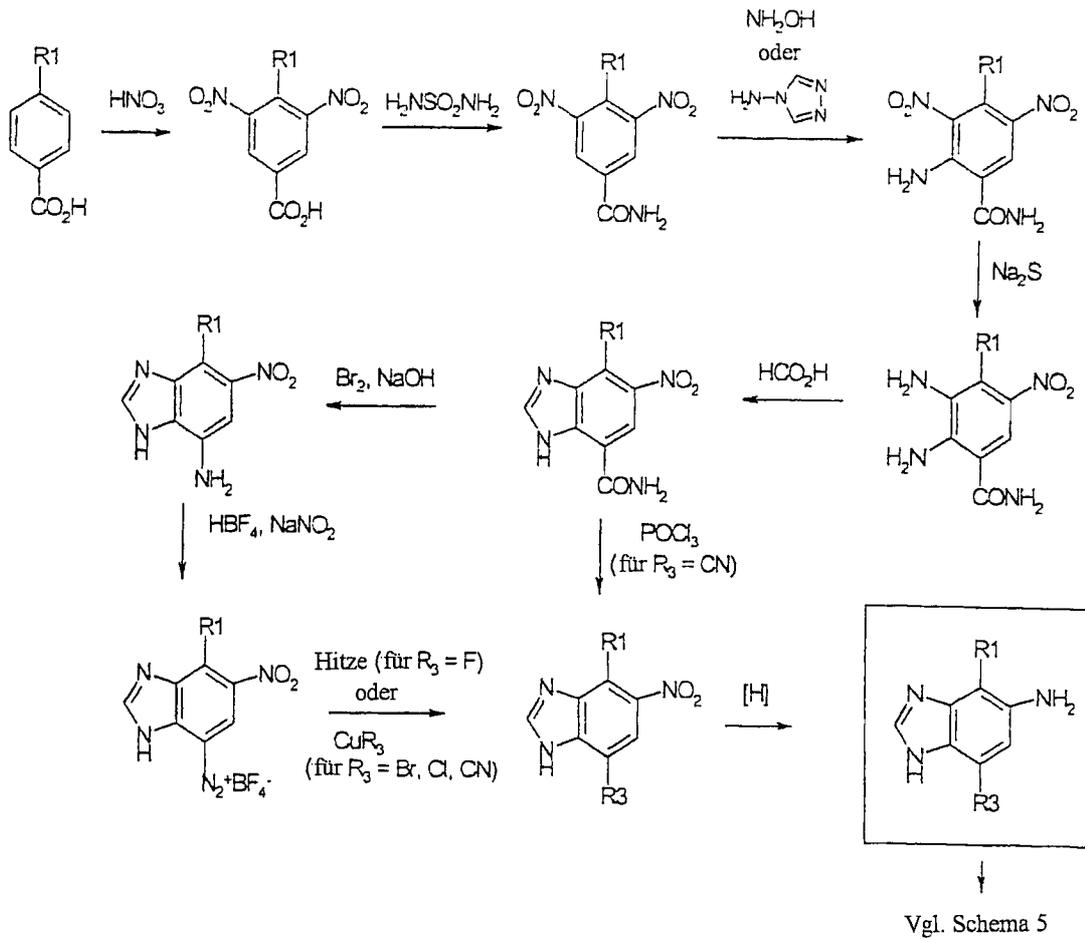
Schema 1



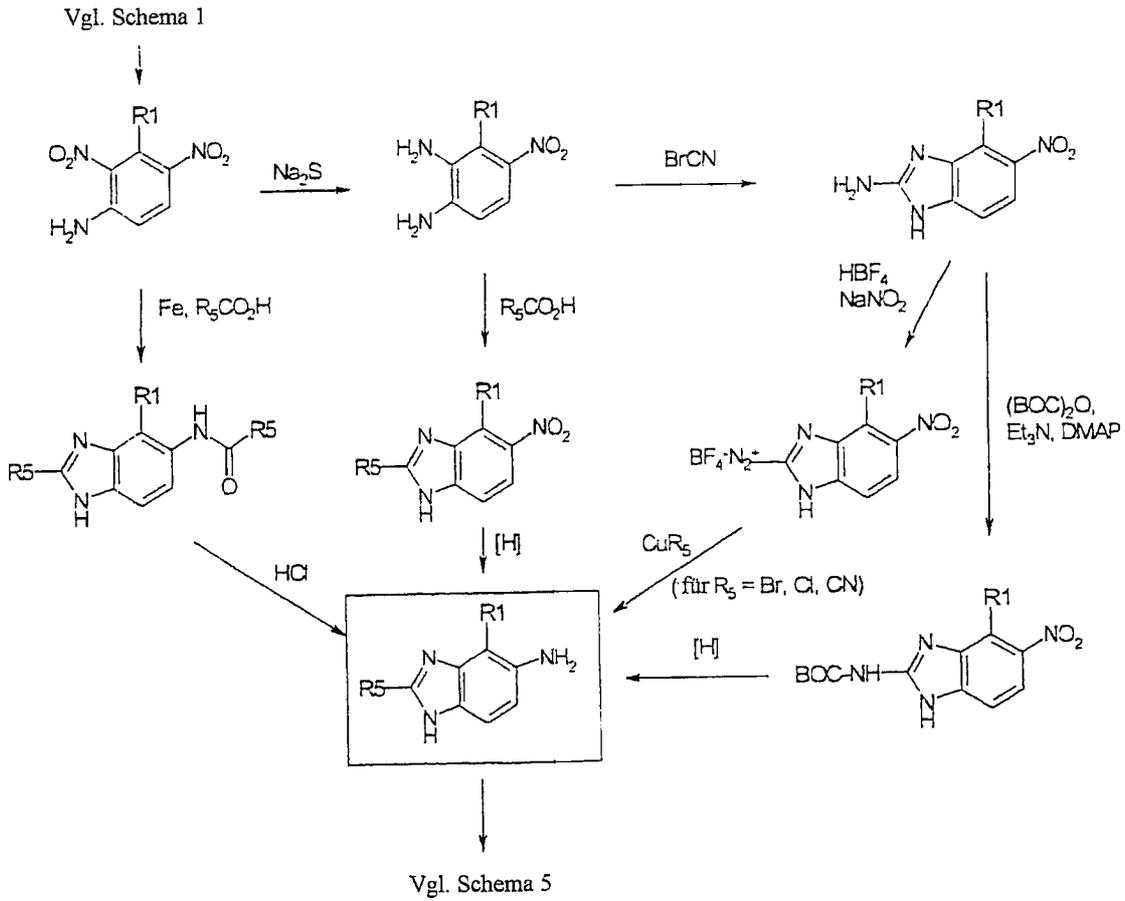
Schema 2



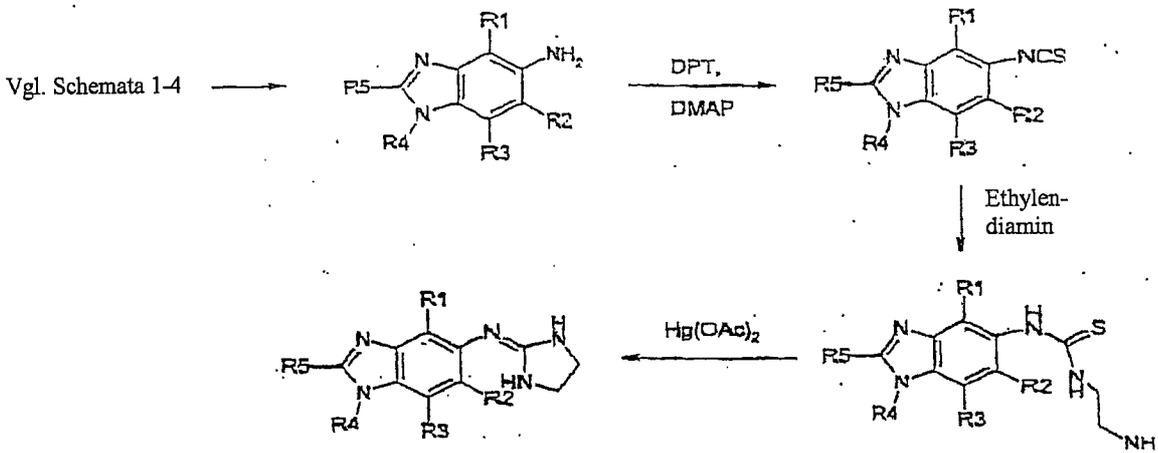
Schema 3



Schema 4



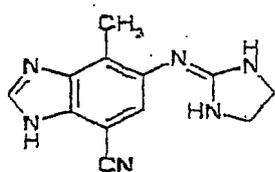
Schema 5



Beispiele

[0033] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1



7-Cyano-5-(Imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol

[0034] 2,6-Dinitro-p-toluylsäure: Zu einem 500 ml-Rundkolben werden 120 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Die Säure wird auf 0°C gekühlt und dazu wird p-Toluylsäure (30 g; 0,22 mol) zugesetzt. Zu dieser Mischung wird langsam ein Gemisch von rauchender Salpetersäure (25 ml) und konzentrierte Schwefelsäure (100 ml) über einen Zugabetrichter zugegeben. Die erhaltene Mischung wird dann bei 0°C für 10 Minuten gerührt, langsam zuerst auf Raumtemperatur, dann auf 90°C für 1,5 Stunden erwärmt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und in Eis/Wasser gegossen. Der erhaltene Feststoff wird dann abfiltriert und getrocknet, wobei 2,6-Dinitro-p-toluylsäure als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wird.

[0035] 2,6-Dinitro-p-toluylcarboxamid: Eine Mischung von 2,6-Dinitro-p-toluylsäure (15,14 g; 66,9 mmol) und Sulfamid (14,79 g; 153,8 mmol) in wasserfreiem Pyridin (80 ml) wird unter einer Argonatmosphäre bei 100°C für 3 Stunden gerührt. Die Mischung wird in Eis/Wasser gegossen, und der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wobei 2,6-Dinitro-p-toluylcarboxamid als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wird.

[0036] 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluylcarboxamid: In einen 1 l-Dreihalsrundkolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, werden 2,6-Dinitro-p-toluylcarboxamid (4,0 g; 18 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (3,3 g; 48 mmol) in Ethanol (550 ml) und Wasser (24 ml) eingefüllt. Die Mischung wird auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit einer gesättigten Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol (80 ml) über einen Zeitraum von 1,5 Stunden behandelt. Die erhaltene Mischung wird in einen 2 l-Rundkolben gegossen und mit 400 ml Wasser verdünnt. Das Methanol und das Ethanol werden dann mittels Rotationsverdampfen entfernt. Der sich bildende gelbe Niederschlag wird abfiltriert, wobei 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluylcarboxamid in Form von feinen gelben Nadeln erhalten wird.

[0037] 2,3-Diamino-6-nitro-p-toluylcarboxamid: Zu einer Mischung von 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluylcarboxamid (2,2 g; 9,2 mmol) in Ethanol (200 ml) bei 80°C wird eine Lösung von Natriumsulfid (2,2 g; 28 mmol) in Wasser (80 ml) über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Die Mischung wird bei 80°C weitere 2 Stunden gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in Eis gegossen. Die Mischung wird mit Ethylacetat (5 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 2,3-Diamino-6-nitro-p-toluylcarboxamid als ein roter/brauner Feststoff erhalten wird. Die Verbindung wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

[0038] 7-(4-Methyl-5-nitrobenzimidazolyl)carboxamid: Eine Lösung von 2,3-Diamino-6-nitro-p-toluylcarboxamid (1,49 g; 7,1 mmol) in Ameisensäure (10 ml) wird bei 100°C für zwei Stunden gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und in Eis gegossen und mit konzentriertem Ammoniumhydroxid auf einen basischen pH = 10 eingestellt. Es bildet sich ein brauner Niederschlag, welcher abfiltriert wird, wobei 7-(4-Methyl-5-nitrobenzimidazolyl)carboxamid als ein hellbrauner Feststoff erhalten wird.

[0039] 7-Cyano-4-methyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 7-(4-Methyl-5-nitrobenzimidazolyl)carboxamid (1,5 g, 7,0 mmol) in Phosphor(III)-oxychlorid (20 ml) und Toluol (20 ml) wird unter einer Argonatmosphäre für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, in Eis gegossen und mit konzentriertem Ammoniumhydroxid auf einen basischen pH = 10 eingestellt. Die erhaltene Mischung wird mit 3:1 Methylenchlorid/Isopropylalkohol (6 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 9:1:0,1 Chloroform:Methanol:Ammoniumhydroxid gereinigt, wobei 7-Cyano-4-methyl-5-nitrobenzimidazol als ein gelber Feststoff erhalten wird.

[0040] 5-Amino-7-cyano-4-methylbenzimidazol: Eine Mischung von 7-Cyano-4-methyl-5-nitrobenzimidazol (0,91 g; 4,5 mmol) und 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (100 mg) in Methanol (200 ml) wird mit einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm, Ballon) für 14 Stunden behandelt. Die erhaltene Mischung wird durch Celite® filtriert und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Silicagel, 95:5

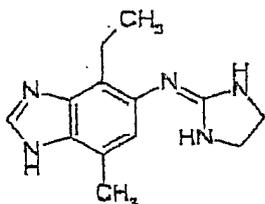
Ethylacetat:Methanol) gereinigt, wobei 5-Amino-7-cyano-4-methylbenzimidazol erhalten wird.

[0041] 7-Cyano-5-isothiocyanato-4-methylbenzimidazol: Zu einer Lösung von Di-2-pyridylthionocarbonat (1,02 g; 3,1 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (25 mg; 0,21 mmol) in Tetrahydrofuran (350 ml) wird eine Lösung von 5-Amino-7-cyano-4-methylbenzimidazol (0,36 g; 2,1 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) zugetropft. Die Lösung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Silicagel, 100% Ethylacetat) gereinigt, wobei 7-Cyano-5-isothiocyanato-4-methylbenzimidazol als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wird.

[0042] N-5-(7-Cyano-4-methylbenzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff: Eine Lösung von 7-Cyano-5-isothiocyanato-4-methylbenzimidazol (0,29 g; 1,35 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) wird zu einer Lösung von Ethylendiamin (0,41 g; 6,8 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) zugetropft. Nachdem die Lösung bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt worden ist, bildet sich ein weißer Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei N-5-(7-Cyano-4-methylbenzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wird.

[0043] 7-Cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol: Zu einem 500 ml-Rundkolben werden Methanol (150 ml) und N-5-(7-Cyano-4-methylbenzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff (0,31 g; 1,1 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird mit einem Wärmestrahler leicht erwärmt, um eine homogene Mischung vorzusehen. Zu dieser Mischung wird Quecksilber(II)-acetat (0,39 g; 1,2 mmol) zugegeben. Die erhaltene Mischung wird für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Celite filtriert und konzentriert, wobei 7-Cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol als ein weißer Schaum erhalten wird.

Beispiel 2 (nicht im Einklang mit der Erfindung)



4-Ethyl-5-(2-Imidazolinylamino)-7-methylbenzimidazol

[0044] 3-(1-Hydroxyethyl)-6-methylanilin: Zu einer eiskalten Lösung von 4-Methyl-3-nitroacetophenon (25 g; 139 mmol) in Methanol (200 ml) wird Natriumborhydrid (6,2 g; 163 mmol) über 15 Minuten zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, dann mit Wasser abgeschreckt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei ein hellbraunes viskoses Öl erhalten wird. Das Öl wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, 5% Palladium-auf-Kohlenstoff (5 g) werden zugegeben, und die Mischung wird mit Wasserstoff bei 276 kPa (40 psi) für 18 Stunden behandelt. Die Mischung wird dann durch Celite® filtriert, und das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 3-(1-Hydroxyethyl)-6-methylanilin als ein hellgelber pastenartiger Feststoff erhalten wird.

[0045] 3-Ethyl-6-methylacetanilid: Eine Mischung von 3-(1-Hydroxyethyl)-6-methylanilin (21,3 g; 139 mmol), Essigsäureanhydrid (28 ml; 296 mmol), Triethylamin (41 ml; 296 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,5 g; 4 mmol) in Methylenchlorid (200 ml) wird bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Methanol (50 ml) wird zugegeben, und die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser, 1 N Salzsäure, Wasser und Salzwasser gewaschen, dann getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird mit Trifluoressigsäure (100 ml) verdünnt und in einem Eisbad gekühlt. Diethylsilan (35 ml; 270 mmol) wird zugegeben, und die erhaltene Mischung wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Hexan:Ethylacetat, 3:1) gereinigt, wobei 3-Ethyl-6-methylacetanilid als ein schaumartiger weißer Feststoff erhalten wird.

[0046] 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylacetanilid: Zu einer eiskalten Mischung von 3-Ethyl-6-methylacetanilid (11,5 g; 64,8 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (90 ml) wird langsam rauchende Salpetersäure (7 ml) zu-

gegeben. Die Mischung wird für 30 Minuten in dem Eisbad, dann für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird in Eis gegossen, und der sich bildende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Mischung von 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylacetanilid und 4,5-Dinitro-3-ethyl-6-methylacetanilid wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Hexan:Ethylacetat-Gradient, 4:1 zu 2:3) aufgetrennt.

[0047] 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylanilin: Eine Mischung von 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylacetanilid (4,0 g; 14,9 mmol), Kaliumcarbonat (2,6 g; 19 mmol) und 6 N Salzsäure (40 ml) in Methanol (100 ml) wird unter Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ammoniumhydroxid auf pH 9 gebracht und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Chloroform:Methanol, 9:1) gereinigt, wobei 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylanilin als ein gelber Feststoff erhalten wird.

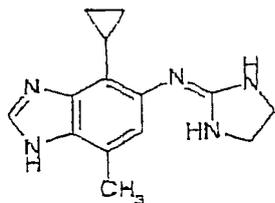
[0048] 4-Ethyl-5-formamido-7-methylbenzimidazol: Eine Mischung von 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylanilin (2,0 g; 8,9 mmol) und Eisenpulver (5,0 g; 90 mmol) in 90%-iger Ameisensäure (36 ml) wird unter Rückfluß für 18 Stunden erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Methanol (75 ml) verdünnt und durch Celite® filtriert. Das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Chloroform:Methanol, 9:1) gereinigt, wobei 4-Ethyl-5-formamido-7-methylbenzimidazol als ein hellbrauner Feststoff erhalten wird.

[0049] 5-Amino-4-ethyl-7-methylbenzimidazol: Eine Mischung von 4-Ethyl-5-formamido-7-methylbenzimidazol (1,7 g; 8,36 mmol), Kaliumcarbonat (2,0 g; 14,4 mmol) und 6 N Salzsäure (34 ml) in Methanol (34 ml) wird unter Rückfluß für 1 Stunde erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ammoniumhydroxid auf pH 9 gebracht und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Chloroform:Methanol, 9:1) gereinigt, wobei 5-Amino-4-ethyl-7-methylbenzimidazol als ein hellbrauner Feststoff erhalten wird.

[0050] 4-Ethyl-5-isothiocyanato-7-methylbenzimidazol: Zu einer Mischung von Di-2-pyridylthionocarbonat (0,72 g; 3,11 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,02 g) in Ethylacetat (50 ml) wird eine Lösung von 5-Amino-4-ethyl-7-methylbenzimidazol (0,42 g; 2,39 mmol) in Ethylacetat (20 ml) und Methanol (5 ml) zugetropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt, dann einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Filtration auf einem kleinen Kissen von Silicagel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wobei 4-Ethyl-5-isothiocyanato-7-methylbenzimidazol als ein hellbrauner Feststoff erhalten wird.

[0051] 4-Ethyl-5-(2-imidazolinylamino)-7-methylbenzimidazol. Trifluoressigsäuresalz: Zu einer Mischung von Ethylendiamin (0,65 ml; 9,66 mmol) in Methylenchlorid (50 ml) wird eine Suspension von 4-Ethyl-5-isothiocyanato-7-methylbenzimidazol (0,42 g; 1,93 mmol) in Methylenchlorid (50 ml) zugegeben. Die Mischung wird für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird mit Methanol (100 ml) verdünnt, und Quecksilber(II)-acetat (0,74 g; 2,32 mmol) wird zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Mischung wird durch Celite® filtriert, wobei die Feststoffe mit Methanol gewaschen werden. Das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch eine präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) (C18-Säule; Durchflußrate 45 ml/min; Lösungsmittelgradient: 0,1% Trifluoressigsäure (in Wasser)/Acetonitril, beginnend bei 95:5 zu 0:100 über 45 Minuten) gereinigt, wobei 4-Ethyl-5-(2-imidazolinylamino)-7-methylbenzimidazol als ein Trifluoressigsäuresalz erhalten wird.

Beispiel 3 (nicht im Einklang mit der Erfindung)

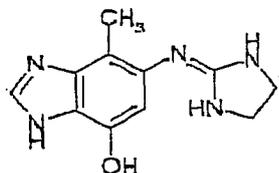


4-Cyclopropyl-5-(2-imidazolinylamino)-7-methylbenzimidazol

[0052] Im Handel erhältliche 1-(4-Methylphenyl)-1-cyclopropanocarbonsäure wird mit Nitroniumtetrafluorborat in Sulfolan behandelt, um 1-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1-cyclopropanocarbonsäure zu erhalten. Diese Verbindung wird durch Behandlung mit Quecksilber(II)-oxid und Brom in Methylenchlorid in 1-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-1-cyclopropanocarbonsäure umgewandelt.

nyl)-1-bromocyclopropan umgewandelt. Die Reduktion mit Zinkstaub in Gegenwart von Calciumchlorid in wäßrigem Ethanol ergibt 5-Cyclopropyl-2-methylanilin. Die Umwandlung in 4-Cyclopropyl-5-(2-imidazolinyllamino)-7-methylbenzimidazol wird in der gleichen Weise wie für 4-Ethyl-5-(2-imidazolinyllamino)-7-methylbenzimidazol (vgl. Beispiel 2) beendet.

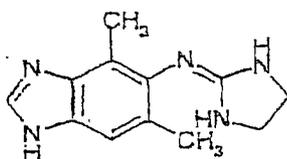
Beispiel 4 (nicht im Einklang mit der Erfindung)



7-Hydroxy-5-(imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol

[0053] (2-Imidazolinyllamino)-7-methoxy-4-methylbenzimidazol wird in der gleichen Weise wie 4-Ethyl-5-(2-imidazolinyllamino)-7-methylbenzimidazol hergestellt, außer daß 2-Methoxy-5-methylacetanilid anstelle von 3-Ethyl-6-methylacetanilid (vgl. Beispiel 2) verwendet wird. Die Spaltung des Methylethers wird durch Pyridiniumhydrochlorid erreicht, wobei 7-Hydroxy-5-(2-imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol erhalten wird.

Beispiel 5 (nicht im Einklang mit der Erfindung)



4,6-Dimethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol

[0054] 5-Chloro-2,4-dinitro-m-xylol: Zu eiskalter konzentrierter Schwefelsäure wird 5-Chloro-m-xylol (10,0 g; 71 mmol) zugegeben. Unter starkem Rühren wird langsam festes Kaliumnitrat (14,35 g; 0,14 mmol) über 30 Minuten zugesetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Der sich bildende Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Dieses Material wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Hexan:Ethylacetat, 95:5) weiter gereinigt, wobei 5-Chloro-2,4-dinitro-m-xylol als ein weißer kristalliner Feststoff erhalten wird.

[0055] 5-Azido-2,4-dinitro-m-xylol: Eine Mischung von 5-Chloro-2,4-dinitro-m-xylol (707 mg; 3,1 mmol), Natriumazid (219 mg; 3,37 mmol) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) wird bei 80°C für 45 Minuten erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt, in Eis/Wasser gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und mittels Rotationsverdampfung konzentriert, wobei 5-Azido-2,4-dinitro-m-xylol als ein gelber/brauner Feststoff vorgesehen wird.

[0056] 4,6-Dimethyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 5-Azido-2,4-dinitro-m-xylol (650 mg; 2,7 mmol), 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (100 mg) und 80%-iger Ameisensäure (20 ml) wird für 30 Minuten auf 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch einen Silicagel-Pfropfen (unter Elution mit Wasser) filtriert. Das Filtrat mit 28%-igem Ammoniumhydroxid basisch gemacht (~ pH 10) und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und konzentriert, wobei 4,6-Dimethyl-5-nitrobenzimidazol als ein gelbes Öl erhalten wird.

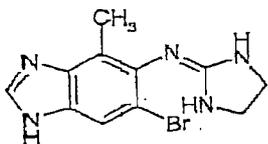
[0057] 5-Amino-4,6-dimethylbenzimidazol: Eine heterogene Mischung von 4,6-Dimethyl-5-nitrobenzimidazol (410 mg; 2,14 mmol) und 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (50 mg) in Methanol (25 ml) wird mit einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 atm, Ballon) für 16 Stunden behandelt. Die erhaltene Mischung wird durch Celite® filtriert und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (Methylenchlorid:Methanol, 95:5) gereinigt, wobei 5-Amino-4,6-dimethylbenzimidazol als ein weißer Feststoff erhalten wird.

[0058] 4,6-Dimethyl-5-isothiocyanatbenzimidazol: Eine Mischung von 5-Amino-4,6-dimethylbenzimidazol (265 mg; 1,64 mmol), Tetrahydrofuran (20 ml), Di-2-pyridylthionocarbonat (584 mg; 1,81 mmol) und 4-Dime-

thylaminopyridin (20 mg; 0,016 mmol) wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Chromatographie auf Silicagel (Hexan:Ethylacetat, 50:50) gereinigt, wobei 4,6-Dimethyl-5-isothiocyanatobenzimidazol als ein gebrochen weißer Feststoff vorgesehen wird.

[0059] 4,6-Dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol: Eine Lösung von 4,6-Dimethyl-5-isothiocyanatobenzimidazol (250 mg; 1,23 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) wird zu einer Lösung von Ethylendiamin (370 mg; 6,2 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) zugetropft. Die erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt, dann einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird in Methanol (10 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wird Quecksilber(II)-acetat (390 mg; 1,23 mmol) zugegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, durch ein Kissen von Silicagel filtriert und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Chromatographie auf Silicagel (Methylenchlorid:Methanol:Ammoniumhydroxid, 70:30:0,5 gereinigt, wobei 4,6-Dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol als ein weißer Feststoff erhalten wird.

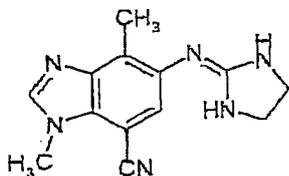
Beispiel 6 (nicht im Einklang mit der Erfindung)



6-Bromo-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol

[0060] Im Handel erhältliches 2,6-Dinitrotoluol wird gemäß Schema 1 in 5-Amino-4-methylbenzimidazol umgewandelt. Die Bromierung wird durch eine Behandlung mit Brom in Essigsäure erreicht. Die Synthese wird dann gemäß Schema 5 beendet.

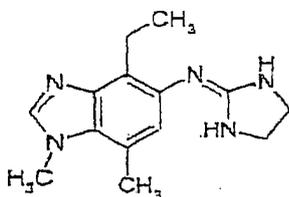
Beispiel 7



7-Cyano-1,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol

[0061] Diese Verbindung wird gemäß einer Kombination der Schemata 1 und 3 unter Verwendung von 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluylcarboxamid, hergestellt wie in Beispiel 1, erzeugt.

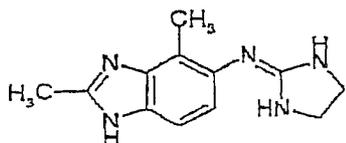
Beispiel 8 (nicht im Einklang mit der Erfindung)



1,7-Dimethyl-4-ethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol

[0062] Diese Verbindung wird gemäß Schema 1 hergestellt. 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylanilin wird mit Paraformaldehyd in konzentrierter Schwefelsäure behandelt, um N-Methyl-2,4-dinitro-3-ethyl-6-methylanilin zu erhalten. Die Synthese wird in gleicher Weise wie für 4-Ethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol beendet (vgl. Beispiel 2).

Beispiel 9



2,4-Dimethyl-5-(imidazolinyamino)benzimidazol

[0063] 2,3-Diamino-6-nitrotoluol: Zu einer Lösung von 3-Methyl-2,4-dinitroanilin (30 g) in kochendem Ethanol (750 ml) wird eine Lösung von Natriumsulfidnonahydrat (109,6 g) in Wasser (750 ml) über 90 Minuten zuge-
tropft. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung unter Rückfluß für 30 Minuten erhitzt, dann in Eis (2000 g) gegossen und stehen gelassen, bis das gesamte Eis geschmolzen ist. Die Mischung wird dann mit Methy-
lenchlorid extrahiert, und die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet und einer Rotations-
verdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Me-
thylenchlorid gereinigt, wobei 2,3-Diamino-6-nitrotoluol als ein oranger Feststoff erhalten wird.

[0064] 2,4-Dimethyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 2,3-Diamino-6-nitrotoluol (0,945 g; 5,65-mmol),
konzentrierter Salzsäure (5 ml) und Eisessig (30 ml) wird unter Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Die Mischung
wird auf Raumtemperatur gekühlt, dann in eine Mischung aus zerstoßenem Eis (100 ml) und Ammoniumhyd-
roxid (100 ml) gegossen und mit 20% Methanol in Chloroform (2 × 400 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte
werden über Kaliumcarbonat getrocknet und einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 2,4-Dime-
thyl-5-nitrobenzimidazol als ein brauner Feststoff erhalten wird. Das Produkt wird im folgenden Schritt ohne
weitere Reinigung verwendet.

[0065] 1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 2,4-Dimethyl-5-nitrobenzi-
midazol (0,63 g; 4,3 mmol), Di-t-butyl-dicarbonat (0,24 g; 10,8 mmol), Triethylamin (0,725 ml; 5,2 mmol) und
4-Dimethylaminopyridin (0,05 g) in Ethylacetat (45 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mi-
schung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Flashchromatographie
auf Silicagel unter Elution mit 10% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wobei 1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-ni-
trobenzimidazol als ein weißer Feststoff erhalten wird.

[0066] 5-Amino-1-t-butoxycarbonyl-2,4-dimethylbenzimidazol: Zu einer Lösung von 1-t-Butoxycarbo-
nyl-2,4-dimethyl-5-nitrobenzimidazol (1,26 g; 4,32 mmol) in Methanol (15 ml)/Ethylacetat (100 ml) werden 10%
Palladium-auf-Kohlenstoff (0,1 g) und Ammoniumformiat (1,09 g; 17,3 mmol) zugegeben. Die Mischung wird
bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt, dann durch Celite® filtriert, wobei die Feststoffe mit Methanol ge-
waschen werden. Das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch
Flashchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 20% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wobei 5-Ami-
no-1-t-butoxycarbonyl-2,4-dimethylbenzimidazol als ein weißer Feststoff erhalten wird.

[0067] 1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-isothiocyanatobenzimidazol: Eine Lösung von 5-Amino-1-t-butoxy-
carbonyl-2,4-dimethylbenzimidazol (1,1 g; 4,2 mmol) in Methylenchlorid (60 ml) wird über 30 Minuten zu einer
Lösung von Di-2-pyridylthionocarbonat (1,9 g; 8,2 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,1 g) in Methylenchlo-
rid (150 ml) zugetropft. Die Mischung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann einer Rotations-
verdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 10%
Ethylacetat/Hexan gereinigt, wobei 1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-isothiocyanatobenzimidazol als ein wei-
ßer Feststoff erhalten wird.

[0068] N-(1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-benzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff: Eine Lösung von
1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-isothiocyanatobenzimidazol (1,15 g; 3,8 mmol) in Methylenchlorid (100
ml) wird über 15 Minuten zu 1,2-Ethylendiamin (1,26 ml; 18,9 mmol) in Lösung in Methylenchlorid (200 ml) zu-
getropft. Die Mischung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsver-
dampfung unterzogen, und der Rückstand wird mit Ether (150 ml) für 1 Stunde bei Raumtemperatur zerrieben.
Der Feststoff wird abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei N-(1-t-Butoxycarbonyl-2,4-dime-
thyl-5-benzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff als ein weißer Feststoff erhalten wird.

[0069] 2,4-Dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol: Eine Mischung von N-(1-t-Butoxycarbonyl-2,4-di-
methyl-5-benzimidazolyl)-N'-2-aminoethylthioharnstoff (1,33 g; 3,66 mmol) und Quecksilber(II)-acetat (1,45
g; 4,54 mmol) in Methanol (150 ml) wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die erhaltene schwarze
Mischung wird durch Celite filtriert, wobei die Feststoffe mit Methanol gewaschen werden. Das Filtrat wird einer

Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf einem kleinen Kissen von Silicagel unter Elution mit 10% Methanol/Chloroform, enthaltend 1% Ammoniumhydroxid, gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 2,4-Dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol als ein weißer Feststoff erhalten wird.

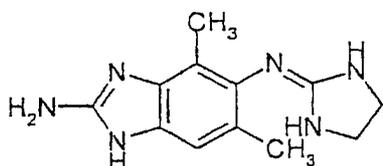
Beispiel 10



7-Cyano-2,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol

[0070] Diese Verbindung wird gemäß Schema 4 aus 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluylcarboxamid, hergestellt in Beispiel 1, erzeugt.

Beispiel 11



2-Amino-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol

[0071] N-Acetyl-3,5-dimethylanilin: Eine Mischung von 3,5-Dimethylanilin (20 g; 165 mmol), Essigsäureanhydrid (24 ml; 247 mmol) und Triethylamin (70 ml; 495 mmol) in Methylenchlorid (300 ml) wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Mischung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird mit Hexan zerrieben und abfiltriert, wobei N-Acetyl-3,5-dimethylanilin (25 g) erhalten wird.

[0072] N-Acetyl-3,5-dimethyl-2,4-dinitroanilin: Zu einer kalten (Eis) Lösung von N-Acetyl-3,5-dimethylanilin (25 g; 153 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (500 ml) wird Kaliumnitrat (48 g; 474 mmol) zugegeben. Die Mischung wird für 45 Minuten bei 0°C, dann 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird in Eis/Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wobei N-Acetyl-3,5-dimethyl-2,4-dinitroanilin (14,6 g) erhalten wird.

[0073] 3,5-Dimethyl-2,4-dinitroanilin: Eine Mischung von N-Acetyl-3,5-dimethyl-2,4-dinitroanilin (14,6 g; 57 mmol) und Natriummethoxid (25 Gew.-%-ige Lösung in Methanol) (26 ml) und Methanol (200 ml) wird unter Rückfluß für 90 Minuten erhitzt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird mit Wasser und Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (25% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wobei 3,5-Dimethyl-2,4-dinitroanilin (8,0 g) als ein oranger Feststoff erhalten wird.

[0074] 1,2-Diamino-3,5-dimethyl-4-nitrobenzol: Eine Lösung von 3,5-Dimethyl-2,4-dinitroanilin (1,5 g; 7 mmol) in Ethylacetat (100 ml) wird mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck für 2 Stunden behandelt. Die Mischung wird durch Celite filtriert, und das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 1,2-Diamino-3,5-dimethyl-4-nitrobenzol (1,25 g) als ein roter Feststoff erhalten wird.

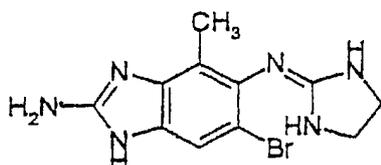
[0075] 2-Amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 1,2-Diamino-3,5-dimethyl-4-nitrobenzol (0,87 g; 4,83 mmol) und Cyanbromid (0,87 g; 7,73 mmol) in Methanol (50 ml) wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 2-Amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol erhalten wird. Das Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

[0076] 2-(t-Butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol: Eine Mischung von 2-Amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol (1,3 g; 6,31 mmol), Di-t-butyldicarbonat (2,5 ml einer 1 M Lösung in Tetrahydrofuran; 7,56 mmol), Triethylamin (2,6 ml; 18,9 mmol) und Diethylaminopyridin (0,1 g) in 20% Methanol/Ethylacetat (60 ml) wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird mit Chloroform und 3% wäßrigem Natriumcarbonat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird getrocknet (Magnesiumsulfat) und einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie auf Silicagel (30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wobei 2-(t-Butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol erhalten wird.

[0077] 5-Amino-2-(t-butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethylbenzimidazol: Eine Suspension von 2-(t-Butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol (0,625 g; 2,04 mmol) in Ethanol (70 ml) wird mit Wasserstoff bei 310 kPa (45 psi) für 15 Stunden behandelt. Die Mischung wird durch Celite® filtriert, und das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, wobei 5-Amino-2-(t-butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethylbenzimidazol (0,5 g) erhalten wird.

[0078] 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinyllaminol)benzimidazol: Eine Mischung von 5-Amino-2-(t-butoxycarbonyl)amino-4,6-dimethylbenzimidazol (0,4 g; 1,44 mmol), Di-2-pyridylthionocarbonat (1,0 g; 4,32 mmol) und Dimethylaminopyridin (0,1 g) in Methylenchlorid (40 ml) und Methanol (2 ml) wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Diese Mischung wird dann langsam zu einer Lösung von 1,2-Ethylendiamin (0,6 ml; 8,97 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) zugegeben. Die erhaltene Mischung wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wird einer Rotationsverdampfung unterzogen, und der Rückstand wird mit Ethylacetat zerrieben und filtriert. Der Feststoff wird in Methanol (300 ml) suspendiert, Quecksilber(II)-acetat (0,56 g; 1,75 mmol) wird zugesetzt, und die erhaltene Mischung wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Die Mischung wird durch Celite filtriert, und das Filtrat wird einer Rotationsverdampfung unterzogen. Der Rückstand wird durch eine präparative HPLC (C4-Säule; Lösungsmittelgradient: 0,1% Trifluoressigsäure (in Wasser)/Acetonitril, beginnend bei 95/5 bis zu 0/100) gereinigt, wobei 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol als ein Trifluoressigsäuresalz erhalten wird.

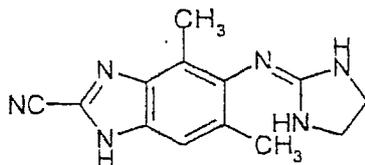
Beispiel 12



2-Amino-6-bromo-5-(2-imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol

[0079] Diese Verbindung wird durch eine Kombination der Schemata 1 und 4 hergestellt. Im Handel erhältliches 2,6-Dinitrotoluol wird gemäß Schema 2 in 2,3-Diamino-6-nitrotoluol umgewandelt. Die Umsetzung mit Cyanbromid ergibt 2-Amino-4-methyl-5-nitrobenzimidazol. Nach dem Schutz der Aminogruppe mit einer tert-Butoxycarbonylgruppe wird die Verbindung durch Hydrierung (Palladium-auf-Kohlenstoff reduziert und bromiert (Brom, Natriumacetat, Essigsäure), um 5-Amino-6-bromo-2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylbenzimidazol zu erhalten. Die Bildung der 5-(2-Imidazolinyllamino)-Gruppe wird in üblicher Weise beendet, und die tert-Butoxycarbonylgruppe wird durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure abgespalten, wobei 2-Amino-6-bromo-5-(2-imidazolinyllamino)-4-methylbenzimidazol erhalten wird.

Beispiel 13

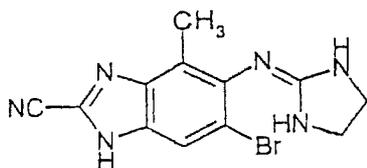


2-Cyano-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol

[0080] 2-Amino-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol (hergestellt wie in Beispiel 11) wird durch Behandlung mit Natriumnitrit und Tetrafluorborsäure, gefolgt durch die Umsetzung mit Kupfercyanid, in 2-Cyano-4,6-dimethyl-5-nitrobenzimidazol umgewandelt. Die Synthese von 2-Cyano-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinyllamino)benzimidazol

midazol wird dann gemäß Schema 5 beendet.

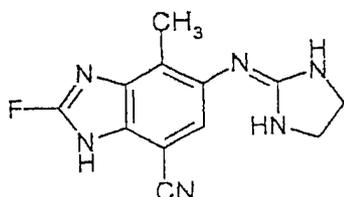
Beispiel 14



6-Bromo-2-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol

[0081] 2-Amino-4-methyl-5-nitrobenzimidazol (vgl. Beispiel 12) wird in 2-Cyano-4-methyl-5-nitrobenzimidazol umgewandelt, indem es zuerst mit Natriumnitrat und Tetrafluorborsäure behandelt wird, um das Diazoniumsalz zu bilden, und anschließend mit Kupfercyanid umgesetzt wird. Die Reduktion der 5-Nitro-Gruppe, gefolgt durch eine Bromierung (Brom, Essigsäure), ergibt 5-Amino-6-bromo-2-cyano-4-methylbenzimidazol. Die Synthese wird dann gemäß Schema 5 beendet.

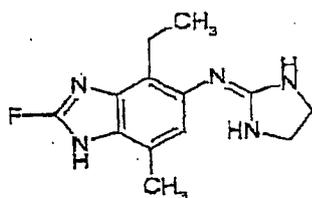
Beispiel 15



2-Fluoro-7-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol

[0082] 3-Amino-2,6-dinitro-p-toluyicarboxamid wird gemäß Schema 4 in 7-Carboxamido-2-diazo-4-methyl-5-nitrobenzimidazol-tetrafluorborat umgewandelt. Die Umwandlung in 7-Carboxamido-2-fluoro-4-methyl-5-nitrobenzimidazol wird durch thermale Spaltung des Diazoniumsalzes erreicht. Die Synthese wird dann in gleicher Weise wie in Beispiel 1 beendet.

Beispiel 16

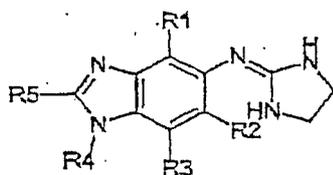


4-Ethyl-2-fluoro-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol

[0083] 2,4-Dinitro-3-ethyl-6-methylanilin (vgl. Beispiel 2) wird mit Natriumsulfid behandelt, um 1,2-Diamino-3-ethyl-6-methyl-4-nitrobenzol zu erhalten. Die Behandlung mit Cyanbromid ergibt 2-Amino-4-ethyl-7-methyl-5-nitrobenzimidazol. Diese Verbindung wird mit Natriumnitrit und Tetrafluorborsäure in 2-Diazo-4-ethyl-7-methyl-5-nitrobenzimidazol-tetrafluorborat umgewandelt. Die thermale Spaltung des Diazoniumsalzes ergibt 4-Ethyl-2-fluoro-7-methyl-5-nitrobenzimidazol. Die Umwandlung in 4-Ethyl-2-fluoro-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol wird gemäß Schema 5 beendet.

Beispiele 17–39

[0084] Verbindungen der Formel



wobei R1, R2, R3, R4 und R5 in der folgenden Tabelle genau angegeben sind. Die Verbindungen der Beispiele 17-39 werden mittels der oben erläuterten und veranschaulichten Verfahren hergestellt.

Beispiel	R1	R2	R3	R4	R5
17	Methyl	H	Cyano	H	Bromo
18	Methyl	H	Cyano	H	Chloro
19	Methyl	H	Cyano	H	Hydroxy
22	Methyl	H	Hydroxy	H	Methyl
23	Methyl	H	Hydroxy	H	Fluoro
24	Methyl	H	Hydroxy	H	Bromo
25	Methyl	H	Hydroxy	H	Chloro
26	Methyl	Bromo	H	H	Fluoro
27	Methyl	Bromo	H	H	Bromo
28	Methyl	Bromo	H	H	Hydroxy
32	Methyl	Chloro	H	H	Amino
33	Methyl	Chloro	H	H	Fluoro
34	Methyl	Chloro	H	H	Bromo
35	Methyl	Chloro	H	H	Methyl
37	Methyl	Methyl	H	H	Hydroxy
38	Methyl	Methyl	H	H	Fluoro
39	Methyl	Methyl	H	H	Bromo
42	Ethyl	H	Bromo	H	H
46	Cyclopropyl	H	Bromo	H	H

Zusammensetzungen

[0085] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft Zusammensetzungen, welche eine sichere und wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen. So wie hierin verwendet, verweist "sichere und wirksame Menge" auf eine Menge der erfindungsgemäßen Verbindung, welche ausreichend ist, um signifikant eine positive Modifikation des zu behandelnden Zustands herbeizuführen, aber gering genug ist, um schwerwiegende Nebenwirkungen (in einem vernünftigen Vorteil/Risiko-Verhältnis) innerhalb des Bereichs einer vernünftigen medizinischen Beurteilung zu vermeiden. Eine sichere und wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung variiert mit dem Alter und dem physischen Zustand des zu behandelnden Patienten, der Schwere des Zustands, der Dauer der Behandlung, der Art einer gleichzeitigen Therapie, dem einzelnen verwendeten pharmazeutisch annehmbaren Träger und ähnlichen Faktoren innerhalb des Wissens und der Fachkenntnis des behandelnden Arztes.

[0086] Die Zusammensetzungen dieser Erfindung umfassen vorzugsweise etwa 0,0001 bis etwa 99 Gew.-% der erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 90 Gew.-%, auch vorzugsweise etwa 10 bis etwa 50 Gew.-%, ebenfalls bevorzugt etwa 5 bis etwa 10 Gew.-%, gleichfalls bevorzugt etwa 1 bis etwa 5 Gew.-%, und ebenso bevorzugt etwa 0,1 bis etwa 1 Gew.-%.

[0087] Zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung enthalten die Zusammensetzungen dieser Erfin-

dung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Der Begriff "pharmazeutisch annehmbarer Träger", so wie hierin verwendet, bedeutet eine) oder mehrere kompatible, feste oder flüssige Füllstoffverdünnungsmittel oder Einkapselungssubstanzen, welche zur Verabreichung an einen Menschen oder ein niederes Tier geeignet sind. Der Begriff "kompatibel", so wie hierin verwendet, bedeutet, daß die Komponenten der Zusammensetzung mit der erfindungsgemäßen Verbindung und miteinander in einer solchen Weise vermischbar sind, daß keine Wechselwirkung auftritt, welche die pharmazeutische Wirksamkeit der Zusammensetzung in üblichen Anwendungssituationen wesentlich vermindern würde. Pharmazeutisch annehmbare Träger müssen natürlich eine ausreichend hohe Reinheit und eine hinreichend geringe Toxizität aufweisen, um sie zur Verabreichung an den Menschen oder das niedere Tier, der/das behandelt wird, geeignet zu machen.

[0088] Einige Beispiele für Substanzen, welche als pharmazeutisch annehmbare Träger oder Komponenten hiervon dienen können, sind Zucker wie Lactose, Glucose und Sucrose; Stärken wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und Derivate hiervon, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Methylcellulose; pulverförmiger Tragant; Malz; Gelatine, Talkum; feste Gleitmittel wie Stearinsäure und Magnesiumstearat; Calciumsulfat; pflanzliche Öle wie Erdnußöl, Baumwollsamöl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Kakaobutter; Polyole wie Propylenglykol, Glycerin, Sorbit, Mannit und Polyethylenglykol; Alginsäure; Emulgiermittel wie die Tween® -Spezies; Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat; Färbemittel; Geschmacksstoffe; Tablettierungsmittel; Stabilisatoren; Antioxidantien; Konservierungsmittel; pyrogenfreies Wasser; isotonische Salzlösung; und Phosphatpufferlösungen.

[0089] Die Wahl eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers zur Verwendung in Verbindung mit der erfindungsgemäßen Verbindung wird im Wesentlichen durch den Weg bestimmt, über welchen die Verbindung verabreicht werden soll.

[0090] Falls die erfindungsgemäße Verbindung injiziert werden soll, ist der bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Träger eine sterile, physiologische Salzlösung mit einem blutverträglichen Suspendiermittel, wobei der pH hiervon auf etwa 7,4 eingestellt worden ist.

[0091] Die bevorzugte Verabreichungsweise für die erfindungsgemäße Verbindung ist peroral. Die bevorzugten Dosiseinheitsformen sind daher Tabletten, Kapseln, Pastillen, Kautabletten und dergleichen. Solche Dosiseinheitsformen umfassen eine sichere und wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung, welche vorzugsweise etwa 0,01 mg bis etwa 200 mg, mehr bevorzugt etwa 0,1 mg bis etwa 50 mg, stärker bevorzugt auch etwa 0,5 mg bis etwa 25 mg, auch vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 10 mg, beträgt. Die zur Herstellung von Dosiseinheitsformen für die perorale Verabreichung geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger sind auf dem Fachgebiet hinreichend bekannt. Tabletten umfassen typischerweise herkömmliche pharmazeutisch kompatible Adjuvanzen, z.B. inerte Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Mannit, Lactose und Cellulose; Bindemittel wie Stärke, Gelatine und Sucrose; Sprengmittel wie Stärke, Alginsäure und Croscarmellose; und Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talkum. Gleitmittel wie Silicindioxid können verwendet werden, um die Fließigenschaften der Pulvermischung zu verbessern. Färbemittel wie die FD&C-Farbstoffe können für das Erscheinungsbild zugegeben werden. Süßungsmittel und Geschmacksstoffe wie Aspartam, Saccharin, Menthol, Pfefferminze und Fruchtgeschmacksstoffe sind nützliche Adjuvanzen für Kautabletten. Kapseln umfassen typischerweise eines oder mehrere der oben offenbarten festen Verdünnungsmittel. Die Wahl der Trägerkomponenten hängt von sekundären Überlegungen wie Geschmack, Kosten und Lagerstabilität ab, welche für die Zwecke dieser Erfindung nicht entscheidend sind, und kann ohne weiteres durch einen Fachmann getroffen werden.

[0092] Perorale Zusammensetzungen schließen auch flüssige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und dergleichen ein. Die zur Herstellung solcher Zusammensetzungen geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger sind auf dem Fachgebiet hinreichend bekannt. Solche flüssigen oralen Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 5% der erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 0,5%. Typische Komponenten von Trägern für Sirupe, Elixiere, Emulsionen und Suspensionen schließen Ethanol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykol, flüssige Sucrose, Sorbit und Wasser ein. Für eine Suspension schließen typische Suspendiermittel Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Avicel® RC-591, Tragant und Natriumalginat ein; typische Benetzungsmittel schließen Lecithin und Polysorbat 80 ein; und typische Konservierungsmittel schließen Methylparaben und Natriumbenzoat ein. Perorale flüssige Zusammensetzungen können auch eine oder mehrere Komponenten wie die oben offenbarten Süßungsmittel, Geschmacksstoffe und Färbemittel enthalten.

[0093] Andere Verabreichungsweisen, welche zum Erreichen einer systemischen Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sind, schließen subkutane, intravenöse, sublinguale und bukkale Dosierungs-

formen ein. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise eine oder mehrere lösliche Füllstoffsubstanzen wie Sucrose, Sorbit und Mannit; und Bindemittel wie Gummi arabicum, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose. Die oben offenbarten Gleitmittel, Schmiermittel, Süßungsmittel, Färbemittel, Antioxidantien und Geschmacksstoffe können auch eingeschlossen sein.

[0094] Eine bevorzugte Verabreichungsweise für die erfindungsgemäße Verbindung ist topisch an die Stelle, wo eine Aktivität erwünscht ist; sowie intranasale Dosen für eine Nasenverstopfung; Inhalationsmittel für Asthma; sowie Augentropfen, Gele und Cremes für Augenerkrankungen.

[0095] Bevorzugte intranasale Zusammensetzungen dieser Erfindung schließen wässrige Lösungen ein, welche eine sichere und wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung umfassen. Solche Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 5% einer erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 0,5%. Derartige Zusammensetzungen schließen auch typischerweise sichere und wirksame Mengen an Konservierungsmitteln wie Benzalkoniumchlorid und Thimerosal; Puffern wie Phosphat und Acetat; Tonusmitteln wie Natriumchlorid; Antioxidantien wie Ascorbinsäure; Aromastoffen; und Säuren und Basen, um den pH dieser wässrigen Zusammensetzungen gegebenenfalls einzustellen.

[0096] Bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen zur Inhalation/Zerstäubung schließen wässrige Lösungen, Suspensionen und trockene Pulver ein, welche eine sichere und wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung umfassen. Solche Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 50% einer erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 1 bis etwa 20%. Derartige Zusammensetzungen sind typischerweise in einem Behälter mit einer aufgesetzten Zerstäubungsvorrichtung enthalten. Solche Zusammensetzungen schließen auch typischerweise Treibmittel wie Chlorfluorkohlenwasserstoffe 12/11 und 12/114; Lösungsmittel wie Wasser, Glycerin und Ethanol; Stabilisatoren wie Ascorbinsäure und Natriummetabisulfit; Konservierungsmittel wie Cetylpyridiniumchlorid und Benzalkoniumchlorid; Tonus-Einstellungsmittel wie Natriumchlorid; und Geschmacksstoffe wie Natriumsaccharin ein.

[0097] Bevorzugte intraokulare Zusammensetzungen dieser Erfindung schließen wässrige Lösungen ein, welche eine sichere und wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung umfassen. Solche Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise etwa 0,0001 bis etwa 5% einer erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 0,5%. Derartige Zusammensetzungen schließen auch typischerweise ein oder mehrere Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, Thimerosal und Phenylquecksilber(II)-acetat; Vehikel wie Poloxamere, modifizierte Cellulosen, Povidon und gereinigtes Wasser; Tonus-Einstellungsmittel wie Natriumchlorid, Mannit und Glycerin; Puffer wie Acetat, Citrat, Phosphat und Borat; Antioxidantien wie Natriummetabisulfit, butyliertes Hydroxytoluol und Acetylcystein ein; Säuren und Basen können gegebenenfalls verwendet werden, um den pH dieser Formulierungen einzustellen.

Zusätzliche Arzneimittelwirkstoffe

[0098] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können wahlweise andere Arzneimittelwirkstoffe einschließen. Nichtbegrenzende Beispiele für Arzneimittelwirkstoffe, die diesen Zusammensetzungen beigegeben werden können, schließen ein:

[0099] Antihistamine: Hydroxyzin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 400 mg; Doxylamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 3 bis etwa 75 mg; Pylamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 6,25 bis etwa 200 mg; Chlorpheniramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 24 mg; Phenindamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 6,25 bis etwa 150 mg; Dexchlorpheniramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,5 bis etwa 12 mg; Dexbrompheniramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,5 bis etwa 12 mg; Clemastin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 9 mg; Diphenhydramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 6,25 bis etwa 300 mg; Azelastin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 140 bis etwa 1.680 µg (wenn intranasal dosiert), oder 1 bis etwa 8 mg (wenn oral dosiert); Acrivastin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 24 mg; Levocabastin (welches als ein intranasales oder okulares Medikament verabreicht werden kann), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 800 µg; Mequitazin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 20 mg; Astemizol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 20 mg; Ebastin; Loratadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 40 mg; Cetirizin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 20 mg; Terfenadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 30 bis etwa 480 mg; Terfenadin-Metabolite; Promethazin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 6,25 bis etwa 50 mg; Dimenhydrinat, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 400 mg; Meclizin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 6,25 bis etwa 50 mg; Tripeleminamin, vorzugsweise in einem Do-

sisbereich von etwa 6,25 bis etwa 300 mg; Carbinoxamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,5 bis etwa 16 mg; Cyproheptadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2 bis etwa 20 mg; Azatadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,25 bis etwa 2 mg; Brompheniramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 24 mg; Triprolidin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,25 bis etwa 10 mg; Cyclizin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 200 mg; Thonzylamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 600 mg; Pheniramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 3 bis etwa 75 mg; Cyclizin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 200 mg; und andere.

[0100] Hustenmittel: Codein, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2,5 bis etwa 120 mg; Hydrocodon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2,5 bis etwa 40 mg; Dextromethorphan, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2,5 bis etwa 120 mg; Noscapin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 3 bis etwa 180 mg; Benzonatad, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 600 mg; Diphenhydramin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 150 mg; Chlophedianol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 12,5 bis etwa 100 mg; Clobutinol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 20 bis etwa 240 mg; Fominoben, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 80 bis etwa 480 mg; Glaucin; Pholcodin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 40 mg; Zipeprol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 75 bis etwa 300 mg; Hydromorphon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 0,5 bis etwa 8 mg; Carbetapentan, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 15 bis etwa 240 mg; Caramiphen; Levopropoxyphen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 200 mg; und andere.

[0101] Entzündungshemmende Mittel, besonders entzündungshemmende Nicht-Steroidmittel (NSAIDs): Ibuprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 3.200 mg; Naproxen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 62,5 bis etwa 1.500 mg; Natriumnaproxen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 110 bis etwa 1.650 mg; Ketoprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 300 mg; Indoprofen; Indomethacin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 200 mg; Sulindac, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 75 bis etwa 400 mg; Diflunisal, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 125 bis etwa 1.500 mg; Ketorolac, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 10 bis etwa 120 mg; Piraxicam, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 10 bis etwa 40 mg; Aspirin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 80 bis etwa 4.000 mg; Meclofenamat, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 400 mg; Benzylamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 200 mg; Carprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 75 bis etwa 300 mg; Diclofenac, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 200 mg; Etodolac, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 1.200 mg; Fenbufen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 300 bis etwa 900 mg; Fenoprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 3.200 mg; Flurbiprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 300 mg; Mefenaminsäure, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 250 bis etwa 1.500 mg; Nabumeton, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 250 bis etwa 2.000 mg; Phenylbutazon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 400 mg; Piroprofen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 800 mg; Tolmetin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 1.800 mg; und andere.

[0102] Schmerzmittel: Acetaminophen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 80 bis etwa 4.000 mg; und andere, einschließlich betäubende und nicht betäubende Schmerzmittel.

[0103] Expektoranzien/Mukolytika: Guaifenesin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 2.400 mg; N-Acetylcystein, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 600 mg; Ambroxol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 15 bis etwa 120 mg; Bromhexin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 4 bis etwa 64 mg; Terpinhydrat, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 1.200 mg; Kaliumiodid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 250 mg; und andere.

[0104] Atropinverbindungen vorzugsweise intranasal oder oral verabreichte Atropinverbindungen: Ipratropium (vorzugsweise intranasal), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 42 bis etwa 252 µg; Atropinsulfat (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 10 bis etwa 1.000 µg; Belladonna (vorzugsweise als ein Extrakt), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 15 bis etwa 45 mg-Äquivalenten; Scopolamin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 400 bis etwa 3.200 µg; Scopolaminmethobromid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2,5 bis etwa 20 mg; Homatropinmethobromid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2,5 bis etwa 40 mg; Hyoscyamin (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 125 bis etwa 1.000 µg; Isopropamid (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 20 mg; Orphenadrin (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von

etwa 50 bis etwa 400 mg; Benzalkoniumchlorid (vorzugsweise intranasal), vorzugsweise eine 0,005 bis etwa 0,1%-ige Lösung; und andere.

[0105] Mastzellenstabilisatoren vorzugsweise intranasal oder oral verabreichte Mastzellenstabilisatoren: Cromalyn, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 10 bis etwa 60 mg; Nedocromil, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 10 bis etwa 60 mg; Oxatamid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 15 bis etwa 120 mg; Ketotifen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 4 mg; Lodoxamid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 3.000 µg; und andere.

[0106] LT-Antagonisten: Zileuton, und andere.

[0107] Methylxanthine: Caffein, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 65 bis etwa 600 mg; Theophyllen, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 25 bis etwa 1.200 mg; Enprofyllin; Pentoxifyllin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 400 bis etwa 3.600 mg; Aminophyllin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 800 mg; Dyphyllin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 1.600 mg; und andere.

[0108] Antioxidantien und Radikalinhibitoren: Ascorbinsäure, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 10.000 mg; Tocopherol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 2.000 mg; Ethanol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 500 bis etwa 10.000 mg; und andere.

[0109] Steroide vorzugsweise intranasal verabreichte Steroide: Beclomethason, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 84 bis etwa 336 µg; Fluticason, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 400 µg; Budesonid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 64 bis etwa 256 µg; Mometason; Triamcinolon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 110 bis etwa 440 µg; Dexamethason, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 168 bis etwa 1.008 µg; Flunisolid, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 300 µg; Prednison (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 5 bis etwa 60 mg; Hydrocortison (vorzugsweise oral), vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 20 bis etwa 300 mg; und andere.

[0110] Bronchodilatoren vorzugsweise zur Inhalation: Albuterol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 90 bis etwa 1.080 µg, oder 2 bis etwa 16 mg (falls oral dosiert); Epinephrin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 220 bis etwa 1.320 µg; Ephedrin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 15 bis etwa 240 mg (falls oral dosiert), oder 250 bis etwa 1.000 µg (falls intranasal dosiert); Metaproterenol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 65 bis etwa 780 µg, oder 10 bis etwa 80 mg, falls oral dosiert; Terbutalin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 2.400 µg, oder 2,5 bis etwa 20 mg, falls oral dosiert; Isoetharin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 340 bis etwa 1.360 µg; Pirbuterol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 2.400 µg; Bitolterol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 370 bis etwa 2.200 µg; Fenoterol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 100 bis etwa 1.200 µg, oder 2,5 bis etwa 20 mg (falls oral dosiert); Rimiterol, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 1.600 µg; Ipratropium, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 18 bis etwa 216 µg (Inhalation); und andere.

[0111] Antivirale Mittel: Amantadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 200 mg; Rimantadin, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 50 bis etwa 200 mg; Enviroxim; Nonoxinole, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 2 bis etwa 20 mg (vorzugsweise in intranasaler Form); Acyclovir, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 200 bis etwa 2.000 mg (oral), oder 1 bis etwa 10 mg (vorzugsweise in intranasaler Form); alpha-Interferon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 3 bis etwa 36 MIU; beta-Interferon, vorzugsweise in einem Dosisbereich von etwa 3 bis etwa 36 MIU; und andere.

[0112] Okulare Arzneimittelwirkstoffe: Acetylcholinesterase-Inhibitoren, z.B. Echothiophat, etwa 0,03 bis etwa 0,25% in topischer Lösung; und andere; sowie

[0113] Gastrointestinale Wirkstoffe: Antidiarroika, z.B. loperamid, etwa 0,1 mg bis etwa 1,0 mg pro Dosis; und Wismustsubsalicylat, etwa 25 mg bis etwa 300 mg pro Dosis; und andere.

[0114] Ein Wirkstoff kann für mehr als eine der obigen Anwendungen nützlich sein, und diese Anwendungen sind selbstverständlich auch eingeschlossen. Diese Überschneidung ist auf dem Fachgebiet bekannt, und die Einstellung der Dosierungen und dergleichen, um für die Indikation geeignet zu sein, gehört zum Können des erfahrenen Mediziners.

Anwendungsverfahren

[0115] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Behandlung von vielen medizinischen Störungen nützlich, einschließlich zum Beispiel Atemwegserkrankungen, Augenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Störungen in Verbindung mit einer sympathischen Nervensystemaktivität, Migräne, periphere Schmerzen, und Störungen, bei denen eine Vasokonstriktion einen Vorteil ergeben würde.

[0116] Die bevorzugten Verabreichungswege sind peroral, intranasal, parenteral, subkutan und topisch.

[0117] Diese Beschreibung offenbart auch Verfahren zur Vorbeugung vor oder zur Behandlung einer Nasenverstopfung durch das Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Menschen oder ein niederes Tier, der/das an einer Nasenverstopfung leidet, oder für den/das ein Risiko besteht, eine Nasenverstopfung durchzumachen. Eine solche Nasenverstopfung kann mit Erkrankungen oder Störungen beim Menschen assoziiert sein, welche allergische saisongebundene Rhinitis, akute Virusinfektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, perenniale Rhinitis und vasomotorische Rhinitis einschließen, aber nicht darauf begrenzt sind. Durch jede Verabreichung einer Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung wird vorzugsweise eine Dosis innerhalb des Bereichs von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg einer Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 mg/kg bis etwa 5 mg/kg, stärker bevorzugt auch etwa 0,1 mg/kg bis etwa 1 mg/kg, verabreicht. Die perorale oder intranasale Verabreichung solcher Dosen wird bevorzugt. Die Verabreichungshäufigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung beträgt vorzugsweise etwa einmal bis etwa sechsmal täglich, mehr bevorzugt etwa zweimal bis etwa viermal täglich. Solche Dosen und Häufigkeiten werden auch zur Behandlung von anderen Zuständen der Atemwege wie Mittelohrentzündung, Husten, COPD und Asthma bevorzugt.

[0118] Diese Beschreibung stellt weiterhin Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung eines Glaukoms durch das Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Säuger, welcher an einem Glaukom leidet, oder für den ein Risiko besteht, an einem Glaukom zu erkranken, bereit. Falls systemisch verabreicht, wird durch jede Verabreichung einer Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung vorzugsweise eine Dosis innerhalb des Bereichs von etwa 0,0001 mg/kg bis etwa 5 mg/kg einer Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,001 mg/kg bis etwa 0,5 mg/kg, verabreicht. Falls eine intraokulare Dosis verwendet wird, dann wird vorzugsweise ein typisches Volumen (zum Beispiel 1 oder 2 Tropfen) einer flüssigen Zusammensetzung, umfassend 0,0001 bis etwa 5% einer erfindungsgemäßen Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 0,5% der Verabreichung, verabreicht. Die Ermittlung der genauen Dosierung und des Therapieschemas gehört zum Können des Fachmanns. Die intraokulare Verabreichung solcher Dosen wird bevorzugt. Die Verabreichungshäufigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung beträgt vorzugsweise einmal bis etwa sechsmal täglich, mehr bevorzugt etwa einmal bis etwa viermal täglich.

[0119] Diese Beschreibung offenbart Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung von Migräne durch das Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Menschen oder ein niederes Tier, der/das an Migräne leidet, oder für den/das ein Risiko besteht, eine Migräne durchzumachen. Durch jede Verabreichung einer Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung wird vorzugsweise eine Dosis innerhalb des Bereichs von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg einer Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 mg/kg bis etwa 5 mg/kg, stärker bevorzugt auch etwa 0,1 mg/kg bis etwa 1 mg/kg, verabreicht. Die perorale oder intranasale Verabreichung solcher Dosen wird bevorzugt. Die Verabreichungshäufigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung beträgt vorzugsweise etwa einmal bis etwa sechsmal täglich, mehr bevorzugt etwa zweimal bis etwa viermal täglich.

[0120] Diese Beschreibung stellt auch Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung von funktionellen Darmstörungen wie Durchfall durch das Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Menschen oder ein niederes Tier, der/das an Durchfall leidet, oder für den/das ein Risiko besteht, an Durchfall zu erkranken, bereit. Durch jede Verabreichung einer Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung wird vorzugsweise eine Dosis innerhalb des Bereichs von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg einer Verbindung, mehr bevorzugt etwa 0,01 mg/kg bis etwa 5 mg/kg, stärker bevorzugt auch etwa 0,1 mg/kg bis etwa 1 mg/kg, verabreicht. Die perorale Verabreichung solcher Dosen wird bevorzugt. Die Verabreichungshäufigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung beträgt vorzugsweise etwa einmal bis etwa sechsmal täglich, mehr bevorzugt etwa zweimal bis etwa viermal täglich.

[0121] Die Dosierungen können basierend auf dem zu behandelnden Patienten, dem zu behandelnden Zustand, der Schwere des zu behandelnden Zustands, dem Verabreichungsweg, etc. variiert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Zusammensetzungs- und Verfahrensbeispiele

[0122] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung. Die folgenden Zusammensetzungs- und Verfahrensbeispiele begrenzen die Erfindung nicht, sondern sehen eine Orientierung für den Fachmann für die Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren vor. In jedem Fall kann die in den nachstehenden Beispielen angeführte Verbindung durch andere erfindungsgemäße Verbindungen mit ähnlichen Ergebnissen ersetzt werden. Der Fachmann ist sich bewußt, daß die Beispiele eine Orientierung vorsehen und basierend auf dem zu behandelnden Zustand und dem Patienten variiert werden können.

Beispiel A

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Verbindung aus Beispiel 1	20,0
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102®)	80,0
Dicalciumphosphat	96,0
Pyrogenes Silica (Cab-O-Sil®)	1,0
Magnesiumstearat	3,0
Gesamt =	<u>200,0</u>

[0123] Eine Tablette wird durch einen Patienten mit Nasenverstopfung geschluckt. Die Verstopfung wird wesentlich vermindert.

Beispiel B (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Kautablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Verbindung aus Beispiel 2	15,0
Mannit	255,6
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®)	100,8
Dextrinsucrose (Di-Pac®)	199,5
Künstliches Orangenaroma	4,2
Natriumsaccharin	1,2
Stearinsäure	15,0
Magnesiumstearat	3,0
FD&C Yellow #6-Farbstoff	3,0
Pyrogenes Silica (Cab-O-Sil®)	2,7
Gesamt =	<u>600,0</u>

[0124] Eine Tablette wird durch einen Patienten mit Nasenverstopfung gekaut und hinuntergeschluckt. Die Verstopfung wird wesentlich vermindert.

Beispiel C (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Sublinguale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Verbindung aus Beispiel 3	2,00
Mannit	2,00
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®)	29,00
Pfefferminzaromastoffe	0,25
Natriumsaccharin	0,08
Gesamt =	<u>33,33</u>

[0125] Eine Tablette wird unter der Zunge eines Patienten mit Nasenverstopfung plaziert und auflösen gelassen. Die Verstopfung wird schnell und wesentlich vermindert.

Beispiel D (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Intranasale Lösungszusammensetzung

Bestandteil	Zusammensetzung (Gew.-%/Vol.)
Verbindung aus Beispiel 4	0,20
Benzalkoniumchlorid	0,02
Thimerosal	0,002
D-Sorbit	5,00
Glycin	0,35
Aromastoffe	0,075
Gereinigtes Wasser	<u>q.s.</u>
Gesamt =	100,00

[0126] 1/10 ml der Zusammensetzung wird durch einen Pumpsprühkopf in jedes Nasenloch eines Patienten mit Nasenverstopfung gesprüht. Die Verstopfung wird wesentlich vermindert.

Beispiel E (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Intranasale Gelzusammensetzung

Bestandteil	Zusammensetzung (Gew.-%/Vol.)
Verbindung aus Beispiel 5	0,10
Benzalkoniumchlorid	0,02
Thimerosal	0,002
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 65SH4000®)	1,00
Aromastoffe	0,06
Natriumchlorid (0,65%)	<u>q.s.</u>
Gesamt =	100,00

[0127] 1/5 ml der Zusammensetzung wird in Form von Tropfen aus einer Tropfflasche in jedes Nasenloch eines Patienten mit Nasenverstopfung eingebracht. Die Verstopfung wird wesentlich vermindert.

Beispiel F

Aerosolzusammensetzung zur Inhalation

Bestandteil	Zusammensetzung (Gew.-%/Vol.)
Verbindung aus Beispiel 1	5,0
Alkohol	33,0
Ascorbinsäure	0,1
Menthol	0,1
Natriumsaccharin	0,2
Treibmittel (F 12, F 114)	<u>q.s.</u>
Gesamt =	100,0

[0128] Zwei Luftstöße der Aerosolzusammensetzung werden aus einem auf eine bestimmte Menge einstellbaren Inhalator durch einen Patienten mit Asthma inhaliert. Der asthmatische Zustand wird wirksam gelindert.

Beispiel G

Topische ophthalmische Zusammensetzung

Bestandteil	Zusammensetzung (Gew.-%/Vol.)
Verbindung aus Beispiel 7	0,10
Benzalkoniumchlorid	0,01
EDTA	0,05
Hydroxyethylcellulose (Natrosol M®)	0,50
Natriummetabisulfit	0,10
Natriumchlorid (0,9%)	<u>q.s.</u>
Gesamt =	100,0

[0129] 1/10 ml der Zusammensetzung wird direkt in jedes Auge eines Patienten mit einem Glaukom verabreicht. Der Augeninnendruck wird wesentlich verringert.

Beispiel H

Orale flüssige Zusammensetzung

Bestandteil	Menge/15 ml-Dosis
Verbindung aus Beispiel 1	15 mg
Chlorpheniraminmaleat	4 mg
Propylenglykol	1,8 g
Ethanol(95%)	1,5 ml
Methanol	12,5 mg
Eukalyptusöl	7,55 mg
Aromastoffe	0,05 ml
Sucrose	7,65 g
Carboxymethylcellulose (CMC)	7,5 mg
Mikrokristalline Cellulose und Natrium-CMC (Avicel RC 591®)	187,5 mg
Polysorbat 80	3,0 mg
Glycerin	300 mg
Sorbit	300 mg
FD&C Red #40-Farbstoff	3 mg
Natriumsaccharin	22,5 mg
Monobasisches Natriumphosphat	44 mg
Natriumcitratmonohydrat	28 mg
Gereinigtes Wasser	<u>q.s.</u>
Gesamt =	15 ml

[0130] Eine 15 ml-Dosis der flüssigen Zusammensetzung wird durch einen Patienten mit Nasenverstopfung, Triefnase und Niesen aufgrund einer allergischen Rhinitis hinuntergeschluckt. Die Nasenverstopfung, die Triefnase und das Niesen werden wirksam gelindert.

Beispiel J

Orale flüssige Zusammensetzung

Bestandteil	Menge/15 ml-Dosis
Verbindung aus Beispiel 7	30 mg
Sucrose	8,16 g
Glycerin	300 mg
Sorbit	300 mg
Methylparaben	19,5 mg
Propylparaben	4,5 mg
Methanol	22,5 mg
Eukalyptusöl	7,5 mg
Aromastoffe	0,07 ml
FD&C Red #40-Farbstoff	3,0 mg
Natriumsaccharin	30 mg
Gereinigtes Wasser	<u>q.s.</u>
Gesamt =	15 ml

[0131] Eine 15 ml-Dosis des alkoholfreien flüssigen Arzneimittels wird durch einen Patienten mit Nasenverstopfung hinuntergeschluckt. Die Nasenverstopfung wird wesentlich vermindert.

Beispiel K (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Chlorpheniraminmaleat, USP	4,0
Verbindung aus Beispiel 8	4,0
Mikrokristalline Cellulose, NF	130,0
Stärke 1500, NF	100,0
Magnesiumstearat, USP	<u>2,0</u>
Gesamt =	240,0

[0132] Zur Linderung einer Nasenverstopfung aufgrund von Schnupfen, Heuschnupfen oder anderen Allergien der oberen Atemwege oder in Verbindung mit einer Sinusitis; lindert die Triefnase, das Niesen und juckende tränende Augen, welche bei einer allergischen Rhinitis auftreten können. Stellt die freie Atmung durch die Nase wieder her. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen eine Tablette alle vier Stunden.

Beispiel L

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Loratadin	5,0
Verbindung aus Beispiel 9	12,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	12,0
Magnesiumstearat, USP	2,0
Wasserfreie Lactose, USP	<u>200,0</u>
Gesamt =	231,0

[0133] Zur Linderung von Symptomen in Verbindung mit einer allergischen Rhinitis, wie Niesen, Nasenfluß und Nasenverstopfung. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen eine Tablette alle 12 Stunden.

Beispiel M

Orale Kapselzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Kapsel (mg)
Naproxennatrium, wasserfrei, USP	220,0
Verbindung aus Beispiel 10	6,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	6,0
Magnesiumstearat, USP	2,0
Povidon K-30, USP	10,0
Talkum, USP	12,0
Mikrokristalline Cellulose, NF	<u>44,0</u>
Gesamt =	300,0

[0134] Zur Linderung von Symptomen in Verbindung mit Schnupfen, Sinusitis oder Grippe, einschließlich Nasenverstopfung, Kopfschmerzen, Fieber, Körperschmerz und Schmerzen. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen zwei Kapseln alle 12 Stunden.

Beispiel N

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	mg/Tablette
Acetaminophen, USP	500,0
Verbindung aus Beispiel 1	6,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	6,0
Silicondioxid, kolloidal, NF	30,0
Vorgelatinierte Stärke, NF	50,0
Magnesiumstearat, USP	<u>4,0</u>
Gesamt =	596,0

[0135] Zur Linderung von Nasen/Sinusverstopfung und -druck, Sinuskopfschmerz in Verbindung mit Sinusitis, Heuschnupfen, Allergien der oberen Atemwege oder Schnupfen. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen eine Tablette alle 6 Stunden.

Beispiel O (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Orale Kapselzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Kapsel (mg)
Naproxennatrium, wasserfrei, USP	220,0
Loratadin	2,5
Verbindung aus Beispiel 3	6,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	6,0
Magnesiumstearat, USP	2,0
Povidon K-30, USP	10,5
Talkum, USP	12,0
Mikrokristalline Cellulose, NF	<u>44,0</u>
Gesamt =	303,0

[0136] Zur Linderung von Symptomen in Verbindung mit einer allergischen Rhinitis, wie Niesen, Nasenfluß, Nasenverstopfung, Sinusschmerz und Kopfschmerz. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen zwei Kapseln alle 12 Stunden.

Beispiel P (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Naproxennatrium, wasserfrei, USP	220,0
Chlorpheniraminmaleat, USP	6,0
Verbindung aus Beispiel 2	6,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	12,0
Magnesiumstearat, USP	2,0
Povidon K-30, USP	10,0
Talkum, USP	12,0
Mikrokristalline Cellulose, NF	<u>44,0</u>
Gesamt =	312,0

[0137] Zur Linderung von Symptomen infolge von Schnupfen, Grippe, Heuschnupfen oder anderen Allergien der oberen Atemwege oder in Verbindung mit Sinusitis; lindert eine Triefnase, das Niesen und juckende tränende Augen, welche bei einer allergischen Rhinitis auftreten können. Lindert Kopfschmerz, Fieber, Körperschmerzen und Schmerzen. Stellt die freie Atmung durch die Nase wieder her. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen zwei Tabletten alle 12 Stunden.

Beispiel Q (nicht im Einklang mit der Erfindung)

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Acetaminophen, USP	500,0
Loratadin	1,3
Verbindung aus Beispiel 4	3,0
Hydroxypropylmethylcellulose, USP	3,0
Silicodioxid, kolloidal, NF	30,0
Vorgelatinierte Stärke, NF	50,0
Magnesiumstearat, USP	<u>2,7</u>
Gesamt =	590,0

[0138] Zur Linderung von Symptomen in Verbindung mit einer allergischen Rhinitis, wie Niesen, Nasenfluß, Nasenverstopfung, Sinusschmerz und Kopfschmerz. Erwachsene von 12 Jahren und älter nehmen zwei Tabletten alle 6 Stunden.

Beispiel R

Orale Tablettenzusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Verbindung aus Beispiel 1	20,0
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102®)	80,0
Dicalciumphosphat	96,0
Pyrogenes Silica (Cab-O-Sil®)	1,0
Magnesiumstearat	<u>3,0</u>
Gesamt =	200,0

[0139] Eine Tablette wird durch einen Patienten mit Migräne geschluckt. Der Schmerz und die Aura der Migräne werden wesentlich vermindert.

Beispiel S

Orale Tablettenzusammensetzung

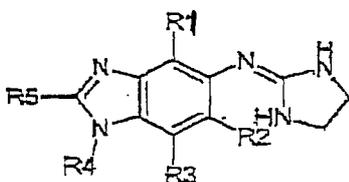
Bestandteil	Menge pro Tablette (mg)
Verbindung aus Beispiel 1	20,0
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102®)	80,0
Dicalciumphosphat	96,0
Pyrogenes Silica (Cab-O-Sil®)	1,0
Magnesiumstearat	<u>3,0</u>
Gesamt =	200,0

[0140] Eine Tablette wird durch einen Patienten mit Durchfall geschluckt. Der Durchfall wird wesentlich vermindert.

[0141] Andere Beispiele für Kombinationswirkstoffe sind eingeschlossen. Beispiele für Arzneimittel, welche mit dem primären Wirkstoff kombiniert werden können, sind in US-Patent Nr. 4,552,899 an Sunshine et al., hierin unter Bezugnahme eingeschlossen, enthalten. Alle anderen Referenzen, welche in dieser Beschreibung erwähnt werden, sind hierin unter Bezugnahme eingeschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus 7-Cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2,4-Dimethyl-5-(imidazolinylamino)benzimidazol; 7-Cyano-1,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 7-Cyano-2,4-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 2-Amino-6-bromo-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2-Cyano-4,5-dimethyl-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; 6-Bromo-2-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 2-Fluoro-7-cyano-5-(2-imidazolinylamino)-4-methylbenzimidazol; 4-Ethyl-2-fluoro-5-(2-imidazolinylamino)benzimidazol; und Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin R1, R2, R3, R4 und R5 wie in der folgenden Tabelle definiert sind:

R1	R2	R3	R4	R5
Methyl	H	Cyano	H	Bromo
Methyl	H	Cyano	H	Chloro
Methyl	H	Cyano	H	Hydroxy
Methyl	H	Hydroxy	H	Methyl
Methyl	H	Hydroxy	H	Fluoro
Methyl	H	Hydroxy	H	Bromo
Methyl	H	Hydroxy	H	Chloro
Methyl	Bromo	H	H	Fluoro
Methyl	Bromo	H	H	Bromo
Methyl	Bromo	H	H	Hydroxy
Methyl	Chloro	H	H	Amino

Methyl	Chloro	H	H	Fluoro
Methyl	Chloro	H	H	Bromo
Methyl	Chloro	H	H	Methyl
Methyl	Methyl	H	H	Hydroxy
Methyl	Methyl	H	H	Fluoro
Methyl	Methyl	H	H	Bromo
Ethyl	H	Bromo	H	H
Cyclopropyl	H	Bromo	H	H

jedwedes Tautomer der obigen Verbindungen oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 7-Cyano-5-(2-imidazolinyloamino)-4-methylbenzimidazol ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:

- (a) eine sichere und wirksame Menge einer Verbindung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, und
 (b) einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, umfassend weiterhin einen oder mehrere Wirkstoffe, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Antihistamin, Hustenmittel, Mastzellenstabilisator, LT-Antagonist, Expektorans/Mukolytikum, Antioxidans oder Radikalinhibitor, Steroid, Bronchodilatator, antiviralen, analgetischen, entzündungshemmenden, gastrointestinalen und okularen Wirkstoff.

5. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von alpha-2 vermittelten Störungen bei einem Menschen oder anderen

Säuger.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Störung gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: respiratorischer Störung, okularer Störung, gastrointestinaler Störung, einer Störung, die assoziiert ist mit sympathetischer Nervensystemaktivität, Migräne, peripheren Schmerzen, und einer Störung, bei der eine Vasokonstriktion einen Vorteil ergeben würde.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen