

**Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate<sup>1</sup>**

Im Verlaufe unserer synthetischen Arbeiten stellten wir schon vor einigen Jahren 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-benzimidazol (1) her, für das eine gewisse analgetische Wirksamkeit gefunden wurde. Bei Abwandlung und Einführung weiterer Substituenten liess sich nun überraschenderweise durch eine zusätzliche Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolkerns eine entscheidende Verstärkung der analgetischen Aktivität erzielen. Besonders markant war dieser Effekt, wenn auch in den Benzylrest weitere Substituenten, wie Halogen-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, eingeführt wurden, wie aus der nachstehenden Mitteilung zu entnehmen ist<sup>2</sup>.

Für die Synthese solcher Benzimidazol-Derivate haben sich vor allem die beiden Wege a) und b) bewährt (s. Formeln).

*o*-Phenylendiamin I ( $R_4 = H$ ) lässt sich durch Reaktion mit dem Iminoäther-hydrochlorid der Phenyllessigsäure II ( $R_3 = H$ ) in Dioxan oder Chloroform bei Temperaturen unter  $50^\circ$  in sehr schonender Weise in 2-Benzyl-benzimidazol III ( $R_3 = R_4 = H$ ) überführen<sup>3</sup>. Sofern III im Benzimidazolkern keine weiteren Substituenten mehr aufweist ( $R_4 = H$ ), oder wenn dieser in 4,7- oder 5,6-Stellung zwei gleiche Substituenten besitzt, kann bei der Alkylierung mit Chloräthyl-diäthylamin in Gegenwart von  $\text{NaNH}_2$  nur ein Produkt der Strukturen 1-14 entstehen. Geht man dagegen von einem 2-Benzyl-benzimidazol aus, das im Benzimidazolkern nur einen zusätzlichen Substituenten aufweist, so erhält man ein Gemisch zweier Isomeren. Solche asymmetrisch substituierte Benzimidazole werden also in beiden möglichen tautomeren Formen alkyliert. So erhält man zum Beispiel aus 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol III ( $R_3 = H$ ,  $R_4 = 5[6]-\text{NO}_2$ ) auf diese Weise zwei isomere, basisch alkylierte Produkte nebeneinander. Aus dem Gemisch lässt sich eine Base A mit Smp.  $96-98^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 12000$ ) und  $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 17700$ ) und eine Base B mit Smp.  $87-89^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10200$ ) und  $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 28000$ ) isolieren.

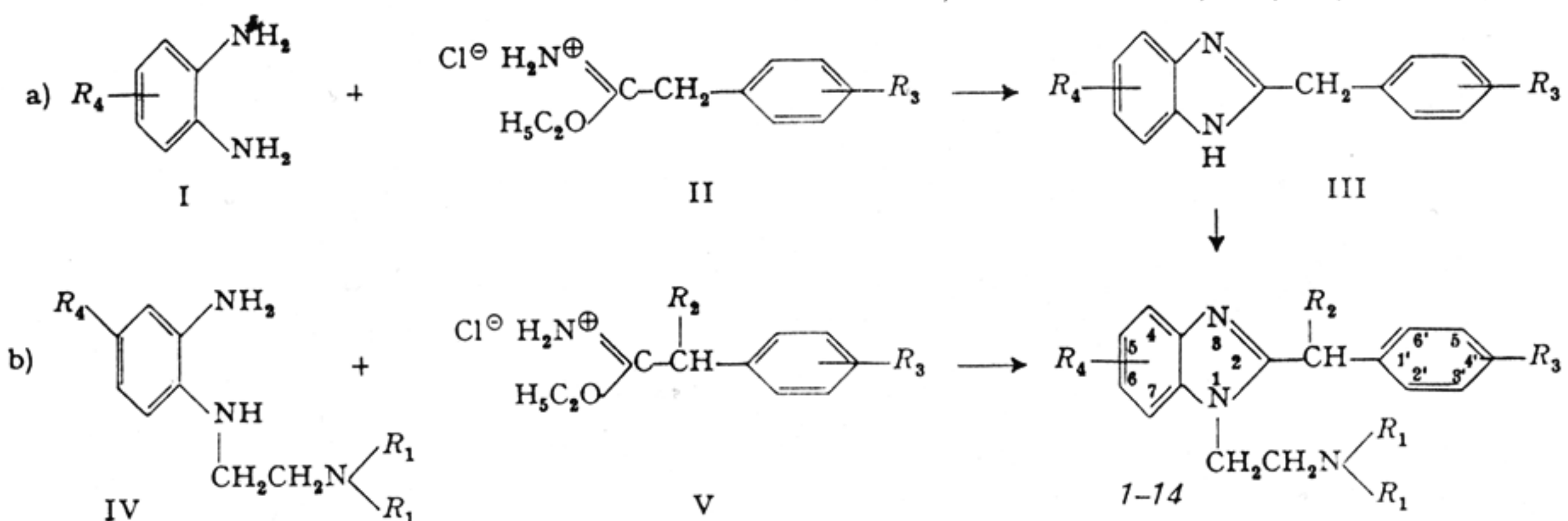
Andererseits kann durch Umsetzung von 2,4-Dinitrochlor-benzol mit  $\beta$ -Diäthylamino-äthylamin zum N-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitroanilin, partielle Reduktion mit Ammoniumsulfid zu IV ( $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_4 = \text{NO}_2$ )<sup>4</sup> und Kondensation mit V ( $R_2 = R_3 = H$ ) auf eindeutige Weise 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-

<sup>1</sup> Auszugsweise vorgetragen am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie vom 18. bis 24. Juli 1957 in Paris.

<sup>2</sup> F. GROSS und H. TURRIAN, *Exper.* 13, 401 (1957).

<sup>3</sup> Vgl. F. E. KING und R. M. ACHESON, *J. chem. Soc.* 1949, 1396.

<sup>4</sup> H. HIPPCHEN, *Ber. chem. Ges.* 80, 263 (1947).



Verbindung No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Summenformel	Smp. <sup>5</sup> °C
1	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> · HCl	184–186
2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-Cl	-H	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> Cl	77–78
3	-CH <sub>3</sub>	-H	-4'-Cl	-H	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	103–104
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-Cl	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl	161–163
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	87–89
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-6-NO <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	96–98
7	-CH <sub>3</sub>	-H	-4'-Cl	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl · HCl	230–232
8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-Cl	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	75–76
9	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-Cl	-6-NO <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	96–98
10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-3'-OCH <sub>3</sub>	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	186–189
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-3',4'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> · HCl	193–194
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-CH <sub>3</sub>	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · HCl	216–218
13	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-OCH <sub>3</sub>	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	197–199
14	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-5-NO <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	162–164

<sup>5</sup> Schmelzpunkte der freien Basen oder der Hydrochloride, wie aus der Summenformel hervorgeht.

benzimidazol(5) synthetisiert werden. Diese Verbindung erweist sich als identisch mit der Base B aus der Alkylierung von III (R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = 5[6]-NO<sub>2</sub>). Damit ist für die Base A die Formel des 6-Nitro-Derivates(6) und für Base B diejenige der 5-Nitro-Verbindung(5) sichergestellt.

In der Tabelle ist eine kleine Auswahl der hergestellten Verbindungen aufgeführt. Für die Synthese von Derivaten ohne Substituenten im Phenylteil des Benzimidazolkernes (1, 2, 3) eignet sich der Weg a), für 5-Nitro-Verbindungen der Weg b). Für 6-Nitro-Derivate muss via a) verfahren und aus dem erhaltenen Isomerenmisch das 6-Nitro-benzimidazol-Derivat mit geeigneten Methoden daraus isoliert werden. Über Struktur und Einheitlichkeit des isolierten Isomeren gibt das Verhältnis der Extinktionen der UV.-Maxima bei 240 mμ und bei 310 mμ Auskunft. Für 6-Nitro-Derivate ist das Verhältnis von etwa 1,47, für 5-Nitro-Verbindungen dagegen der viel höhere Wert von etwa 2,80 typisch. Das Amid 4 wird auf dem Weg b) durch Reaktion von IV (R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = NO<sub>2</sub>) mit dem aus *p*-Chlor-phenylcyanacetamid zugänglichen Iminoäther V (R<sub>2</sub> = CONH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Cl) erhalten.

Die Mehrzahl der bis heute bekannten stark wirksamen Analgetika besitzen noch typische Strukturelemente des Morphinmoleküls. Ihre pharmakologische Wirksamkeit ist damit in Zusammenhang gebracht worden<sup>6</sup>. Sogar beim strukturell bereits weiter entfernten Methadon diskutieren einige Autoren noch eine gewisse stereochemische Verwandtschaft<sup>7</sup>. Im Gegensatz dazu lassen sich von der neugefundenen Serie der 1-(β-Dialkylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazole kaum mehr Parallelen zum Morphin konstruieren.

A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI,  
und K. HOFFMANN

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,  
Pharmazeutische Abteilung, Basel, 26. August 1957.

### Summary

The syntheses of 1-(β-dialkylamino-ethyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazoles, a new series of powerful analgesics, are described.

<sup>6</sup> O. SCHAUMANN, Arch. exp. Path. Pharmak. 196, 109 (1940).

<sup>7</sup> Vgl. zum Beispiel die zusammenfassende Darstellung von J. LEE in C. M. SUTER, Medicinal Chemistry (John Wiley & Sons, Inc., New York 1951), Vol. I, p. 438.

## Über Benzimidazolderivate mit starker analgetischer Wirkung

Benzimidazol und verschiedene seiner Derivate besitzen spezifische Wirkungen auf das Zentralnervensystem und führen zu einer Beeinträchtigung der intraspinalen Erregungsübertragung, als deren Folge Lähmungen der Skelettmuskulatur auftreten (GOODMAN *et al.*<sup>1</sup>, BERGER<sup>2</sup>, DOMINO *et al.*<sup>3</sup>). Anders substituierte Verbindungen haben konvulsive Eigenschaften gezeigt (DOMINO *et al.*<sup>3</sup>). Dagegen sind bisher keine Benzimidazole mit ausgesprochener analgetischer Wirkung beschrieben worden. Bei der pharmakologischen Untersuchung basisch substituierter Benzimidazole fanden wir neuerdings Verbindungen, die nicht nur qualitativ dem Morphin und ähnlich wirkenden synthetischen Substanzen nahestehen, sondern von denen einzelne die wirksamsten bisher bekannten Analgetika in quantitativer Hinsicht übertreffen. Die Chemie dieser von HOFFMANN und Mitarbeitern synthetisierten Verbindungen ist in der voranstehenden Mitteilung beschrieben<sup>4</sup>.

Die analgetische Wirkung auf Wärmereiz wurde mit der von uns angegebenen Methode an der Maus untersucht (GROSS<sup>5</sup>). Weiterhin wurde an der Ratte die Reaktion auf Druckschmerz quantitativ bestimmt (GREEN und YOUNG<sup>6</sup>) und am Kaninchen die Aufhebung der durch Kneifen am Ohr hervorgerufenen Abwehrreaktion. Als Vergleichssubstanz diente Morphin. Aus den in Tabelle I zusammengestellten Werten geht hervor, dass Substitution mit einer Nitrogruppe in Stellung 5 zu einer erheblichen Steigerung der analgetischen Wirkung führt, während dies bei Substitution in 6-Stellung nicht der Fall ist (Verbindung Nr. 6 und 9). Derivate mit der Diaethylaminogruppe an der basischen Seitenkette wirken im allgemeinen stärker als die entsprechenden Dimethylaminoverbindungen). Eine weitere Verstärkung der Analgesie ist auch durch Einführung einer Methoxy- oder Äthoxygruppe in para-Stellung des Benzylrestes zu

<sup>1</sup> L. GOODMAN, A. GILMAN und N. HART, Fed. Proc. 2, 80 (1943).

<sup>2</sup> F. M. BERGER, Pharmacol. Rev. 1, 234 (1949).

<sup>3</sup> E. F. DOMINO, K. R. UNNA und J. KERWIN, J. Pharmacol. exp. Ther. 105, 486 (1952).

<sup>4</sup> A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI und K. HOFFMANN, Exper. 13, 400 (1957).

<sup>5</sup> F. GROSS, Helv. physiol. Acta 5, C 31 (1947).

<sup>6</sup> A. F. GREEN und P. A. YOUNG, Brit. J. Pharmacol. 6, 572 (1951).

Tabelle I

Relative analgetische Wirkungsintensität verschiedener Benzimidazol-derivate bezogen auf Morphin. Die Zahlen in Klammern geben die absoluten Morphindosen in mg/kg an. Die Zahlen 1-14 betreffen die in der Tabelle der voranstehenden Mitteilung<sup>4</sup> angeführten Verbindungen.

Verbindung Nr.	Analgesie			
	Maus subkutan	Maus per os	Ratte subkutan	Kaninchen intravenös
Morphin	1 (5)	1 (25)	1 (2)	1 (5)
1	1/10	-	-	1/5
2	1/10	1/2	1/10	1/2
3	0	-	-	-
4	3	5	-	10
5	2	-	-	5
6	1/3	-	-	-
7	1/3	1/2	-	1/2
8	3	5	1	10
9	1/10	-	-	-
10	2	1	-	10
11	10	3	10	10
12	10	10	-	50
13	100	15	30	200
14	1000	1250	1000	1000

Tabelle II

Mittlere Letaldosen bei intravenöser und peroraler Gabe an die Maus, intravenöse Letaldosis am nichtvorbehandelten und narkotisierten Kaninchen sowie atemhemmende Dosis in Urethannarkose (1,4 g/kg subkutan). Alle Dosen in mg/kg.

Verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> Maus		Kaninchen		Vermind. der Atemfrequenz um 50% (nark.)
	intra-venös	per os	mittlere Letaldosis nicht vor-behandelt	narkotisiert	
Morphin	200	1000	250	1,0	0,5
1	50	-	50	25,0	10,0
2	50	500	50	25,0	10,0
3	50	-	-	25,0	keine Hemmung
4	50	500	50	0,5	0,25
5	50	200	25	1,0	0,25
6	50	-	-	50,0	0,50
7	50	500	50	10,0	2,5
8	50	100	25	0,25	0,17
9	100	-	-	10,0	5,0
10	25	200	25	0,5	0,25
11	25	400	> 50	0,2	0,10
12	10	250	25	0,1	0,025
13	50	100	50	0,025	0,010
14	1	25	0,5	0,0025	0,0005

erreichen, wobei sich die wirksamsten der bisher dargestellten Präparate ergaben.

Verlauf und Dauer der Wirkung sind bei den Benzimidazol-derivaten im allgemeinen kürzer als bei Morphin. Bei täglicher subkutaner Injektion an der Ratte nahm die analgetische Wirkung nach 8-10 Tagen ab, so dass es erforderlich war, die Dosis zu steigern, um einen gleichen Effekt zu erreichen. Diese Gewöhnung entspricht dem bei Anwendung anderer Analgetika an der Ratte und der Maus beobachteten Verhalten.

Das Vergiftungsbild der analgetisch stark wirksamen Verbindungen ist an der Maus durch Verminderung der Atemfrequenz, Erregungssymptome, Schwanzphänomene und in Subletaldosen durch Krampferscheinungen charakterisiert. Die mittleren Letaldosen liegen für die meisten Derivate bei intravenöser Gabe zwischen 25 und 50 mg/kg, lediglich bei den Verbindungen Nr. 12 und 14 geht mit der Zunahme der Wirkungsintensität auch eine Steigerung der Toxizität einher, wobei jedoch bei Verbindung Nr. 13 und 14 die therapeutische Breite grösser ist als bei den weniger wirksamen Verbindungen (Tabelle II). Am Kaninchen und an der Ratte ist das Wirkungsbild neben der Analgesie durch eine zunehmende Sedation bis zu Narkosestadium I/II und Miose charakterisiert. Der Hund zeigt ähnliche Symptome wie das Kaninchen, während bei der Katze Erregungserscheinungen und ebenso wie unter Morphin eine Mydriase auftreten. Mit der wirksamsten Verbindung Nr. 14 war am Hund mit Dosen von 0,001 mg/kg intravenös eine deutliche Verminderung und mit 0,0025 mg/kg eine volle Aufhebung der Schmerzreaktion auf Kneifen am Ohr zu erreichen; gleichzeitig trat Speichelfluss und bei der höheren Dosis Durchfall auf.

Am narkotisierten Tier ist die Toxizität erheblich gesteigert, der Tod erfolgt an Atemlähmung (Tabelle II). Bei künstlicher Beatmung sind dagegen die Letaldosen ungefähr gleich wie beim nichtnarkotisierten Tier. Die Atemdepression lässt sich durch Analeptika wie Coramin oder Bemegrid aufheben. Der Blutdruck des narkotisierten Kaninchens und der Katze wird durch Dosen, die zu einer mindestens 50prozentigen Abnahme der

Atemfrequenz führen, nicht sicher beeinflusst, während die Herzfrequenz um etwa 10-20% abnimmt.

Ähnlich wie bei Morphin war ein antipyretischer Effekt der stark analgetisch wirkenden Substanzen am Kaninchen gegenüber der durch Bakterientoxine ausgelösten Temperatursteigerung nachweisbar, jedoch erst in Dosen, die ein Mehrfaches der analgetischen Schwellendosis betragen und bereits die Atemfrequenz vermindern. Das gleiche gilt für die entzündungshemmende Wirkung, die sich in einer geringeren Ödembildung bei der Senfölschemosis am Kaninchenauge oder nach Injektion von Dextran in die Rattenpfote äussert.

Im Gegensatz zu Morphin rufen die analgetisch wirksamen Derivate am isolierten Kaninchendarm keine Tonisierung hervor, sondern bedingen in Konzentrationen von 10<sup>-4</sup> (g/ml) eine Abnahme der Pendelbewegungen. Am isolierten Kaninchenuterus führen dagegen die meisten Verbindungen zu einer allerdings schwächeren Tonisierung als Morphin. Spezifische spasmolytische Eigenschaften liessen sich nicht nachweisen.

Die Auffindung dieser neuen Gruppe hochwirksamer Analgetika zeigt, dass synthetische Verbindungen, für die sich auf Grund der Strukturformel keine Verwandtschaft zum Morphinmolekül mehr erkennen lässt, ein qualitativ sehr ähnliches Gesamtwirkungsbild wie Morphin hervorrufen können. Die für die Schmerzempfindung verantwortlichen Substrate des Zentralnervensystems lassen sich somit offenbar in verhältnismässig unspezifischer Weise ausschalten, und gleichzeitig verändern die in dieser Hinsicht wirksamen Substanzen auch andere Substrate (Atemzentrum, vagale Substrate) in ihrer Aktivität. Die Tatsache, dass bisher keine stark wirkenden Analgetika bekannt geworden sind, denen zusätzliche Wirkungen auf Atmung und bestimmte zentrale parasymphatische Funktionen fehlen, spricht für eine ähnliche Organisation der gleichzeitig beeinflussten Zellkomplexe.