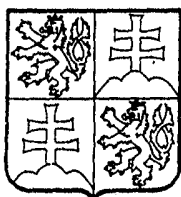


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 641

(21) PV 183-89.F
(22) Přihlášeno 10 01 89

(40) Zveřejněno 12 02 90
(45) Vydáno 09 09 91

(11)

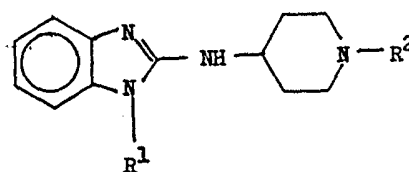
(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 235/14

(75) Autor vynálezu VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
KMONÍČEK VOJTĚCH ing.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

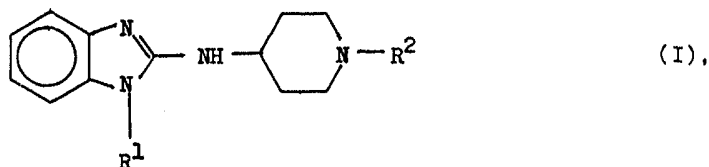
(54) Způsob čištění 2-(4-piperidylamino)-
benzimidazolů

(57) Řešení se týká způsobu čištění 2-(4-piperidylamino)-benzimidazolů obecného vzorce I, v němž R^1 je atom vodíku, 4-fluorbenzyllový nebo 4-methoxyfenethyllový substituent a R^2 značí benzylovou, 4-methoxyfenethyllovou nebo 4-methoxyfenylacetylovou skupinu. Tyto látky patří do skupiny sloučenin, blokujících periferní H_1 -receptory a uplatňují se při terapii alergických onemocnění. Za účelem získání těchto látek ve vyhovujícím stupni čistoty a dobrých výtěžcích byl vypracován postup, při němž se roztok surového produktu v organickém rozpouštědle, nejlépe v chloroformu, dichlormethanu či dichlorethanu, míchá se silikagelem, nejlépe v hmotnostním poměru 0,5 až 0,75 hmot. jednotek na jednu hmotnostní jednotku čištěné látky, po dobu 1 až 4 h. při teplotě místnosti. Pak se silikagel odsaje, promyje a ze spojených filtrátů se rozpouštědlo odpaří. Odparek se pak krystaluje. Výtěžek čistícího procesu se pohybuje mezi 70 až 85 % čisté látky.



CS 271641 B1

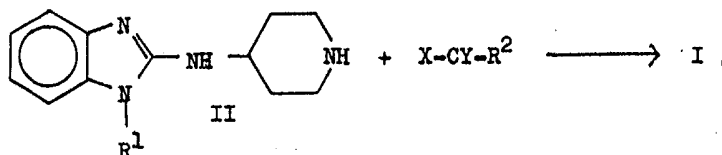
Vynález se týká způsobu čištění 2-(4-piperidylamino)-benzimidazolů obecného vzorce I,



v němž R^1 je atom vodíku, 4-fluorbenzylový nebo 4-methoxyfenethylový substituent a R^2 značí benzylovou, 4-methoxyfenethylovou nebo 4-methoxyfenylacetylou skupinu.

Tyto látky patří do skupiny sloučenin, blokujících periferní H_1 -receptory, a používaných proto k terapii alergických a podobných onemocnění (např. F. Janssens se spol., J. Med. Chem. 28, 1925, 1934 /1985/).

Jedna z mnoha metod, jak lze k látkám vzorce I dospět, vychází ze substituovaných 2-aminobenzimidazolů (A. M. Simonov, V. A. Anisimova, Chem. Heterocycl. Comp. 15, 705 /1974/; R. Rastogi, B. Sharma, Synthesis 1983, 861, aj.), v tomto případě z 2-(4-piperidylamino)-benzimidazolu (F. Janssens se spol., cit. loc.), na který se působí vhodnými alkylačními nebo acylačními činidly, podle obecného schématu



v němž R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I a Y je atom kyslíku či dva atomy vodíku a X halogen (Cl, Br, J) nebo jiná vhodná skupina, např. methansulfonylová CH_3SO_2O- .

Při tomto způsobu syntézy látek vzorce I nelze vyloučit vznik některých nežádoucích postranních reakcí, zejména substituci též na -NH-skupině, spojující piperidinový a benzimidazolový systém. Kromě toho obsahují surové reakční produkty zpravidla i znečištění výchozích reakčních komponent.

Získání žádaných látek vzorce I ze surových reakčních směsí v uspokojivých výtěžcích a ve vyhovující čistotě bývá často ne snadno řešitelným problémem. Opakovaná krystalizace z různých rozpouštědel či jejich směsí zpravidla nevede k žádanému cíli a bývá značně ztrátová. Jako účinný čistící proces bývá proto většinou zařazována sloupcová chromatografie. Pro přípravu čistých látek ve větším měřítku je však tato metoda nevhodná. Vyžaduje velká kvanta adsorbentů, několikrát převyšující kvantum čištěné látky, dále je třeba speciální technologické zařízení, metoda je časově náročná a konečně protože eluce se zpravidla provádí za použití směsí rozpouštědel, vyžaduje zařazení vhodného způsobu jejich regenerace; to je většinou spojeno s opakovanými destilačními postupy, které opět zvyšují jak časovou, tak energetickou a aparaturní

náročnost tohoto celého procesu.

Zjistili jsme nyní, že látky obecného vzorce I je možno z jejich surových reakčních směsí získávat ve vyhovující čistotě a dobrých výtěžcích jednoduše podle vynálezu tak, že se roztok surového produktu v organickém rozpouštědle, nejlépe v dichlorethanu, dichlormethanu nebo chloroformu, míchá za teploty místnosti po dobu 1 až 4 h se silikagelem, přičemž podle stupně znečištění výchozího produktu se volí hmotnostní poměr 0,5 až 0,75 hmot. jednotek silikagelu na 1,0 hmotnostní jednotku čištěného produktu. Po uvedené době se adsorbent odsaje, promyje a spojené filtráty se odpaří. Výhodou metody je m. j. i okolnost, že se při ní používá jediného rozpouštědla (ne jejich směsí), které po oddestilování z filtrátů lze přímo a bez jakéhokoli čištění použít k témuž účelu znovu. Odparek, zbylý po oddestilování rozpouštědla, se krystaluje z vhodného rozpouštědla, výtěžek celého čistícího procesu se pohybuje mezi 70 až 85 %.

Způsoby provádění vlastního čištění pomocí adsorbentu, popsané v příkladech, vynález pouze dokumentují a není jejich účelem podat vyčerpávajícím způsobem všechny jeho možnosti.

Příklad 1

25 g surového produktu, získaného kondenzací 2-(4-piperidinyl)-aminobenzimidazolu (II, $R^1 = H$) a methansulfoesteru 4-methoxyfenetholu v molárním poměru 1 : 1, se rozpustí v 310 ml dichlorethanu, přidá se 15 g silikagelu a suspenze se 2,5 h míchá. Po odsátí silikagelu a jeho promytí 70 ml dichlorethanu se filtrát odpaří do sucha a odparek se krystaluje z toluenu za přídavku 20 % acetonu. Získá se tak 18,0 g (72 %) čistého 2-[[1-(4-methoxyfenethyl)-4-piperidyl]amino]-benzimidazolu, tajícího při 184 až 185 °C.

Příklad 2

K roztoku 10 g surového produktu, připraveného kondenzací II ($R^1 = H$) s benzylchloridem v molárním poměru 1 : 1, ve 120 ml chloroformu, se přidá 7 g silikagelu a suspenze se 4 h míchá. Pak se silikagel odsaje, promyje 25 ml chloroformu a ze spojených filtrátů se chloroform zcela oddestiluje. Pevný odparek se krystaluje z methylisobutylketonu. Výtěžek 8,2 g (82 %) 2-[(1-benzyl-4-piperidinyl)amino]-benzimidazolu o teplotě tání 220 až 221 °C.

Příklad 3

18 g surového produktu získaného kondenzací 1 mol II ($R^1 = H$) se 2 mol methansulfoesteru 4-methoxyfenetholu, se rozpustí ve 200 ml chloroformu, přidá se 14 g silikagelu a suspenze se 2 h míchá. Po odsátí silikagelu a jeho promytí 50 ml chloroformu se spojené filtráty odpaří do sucha. Ethanolický roztok odparu se zneutralizuje ethanolickým roztokem chlorovodíku, ethanol se odpaří a odparek se krystaluje z 90%ního isopropanolu za přídavku etheru. Získá se tak 17,3 g (82 %) hemihydrátu dihydrochloridu 1-(4-methoxyfenethyl)-2-[[1-(4-methoxyfenethyl)-4-piperidinyl]amino]-benzimidazolu, tajícího při 243 až 244 °C.

Příklad 4

K roztoku 35 g surového produktu, získaného kondenzací 1-(4-fluorbenzyl)-2-(4-piperidinylamino)-benzimidazolu (II, $R^1 = 4$ -fluorbenzyl) s methansulfonátem 4-methoxyfenetholu, v 350 ml chloroformu, se přisype 24 g silikagelu a suspenze se 3 h míchá. Potom se silikagel odsaje, promyje 40 ml chloroformu a ze spojených filtrátů se rozpouštědlo oddestiluje. Odparek se rozpustí při 74 °C v ethanolu (180 ml) a k teplému roztoku se přikape 66 ml vody předeřháté na 50 °C. Po 24 h stání při teplotě místnosti a dochlazení na 15 °C se vyloučený produkt odsaje, promyje etherem a vysuší. Získá se tak 26 g (74 %) čistého 1-(4-fluorbenzyl)-2-[[1-(4-methoxyfenethyl)-4-piperidinyl]amino]-benzimidazolu o teplotě tání 173 až 175 °C.

Příklad 5

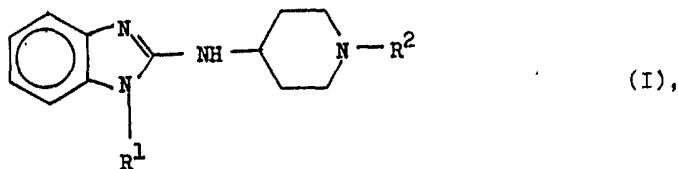
40 g surového produktu reakce II ($R^1 = 4$ -fluorbenzyl) se 4-methoxyfenylacetylchloridem, se rozpustí ve 420 ml dichlormethanu a po přídavku 20 g silikagelu se míchá 2 h. Potom

CS 271641 B1

se silikagel odsaje, promyje 40 ml dichlormethanu a ze spojených filtrátů se rozpouštědlo oddestiluje. Odparek se krystaluje ze směsi 350 ml toluenu a 25 ml methanolu za přídavku etheru. Výtěžek 32 g (80 %) čistého 1-(4-fluorbenzyl)-2-[[1-(4-methoxyfenylacetyl)-4-piperidiny]amino]-benzimidazolu tajícího při 178 až 179 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění 2-(4-piperidylamino)-benzimidazolu obecného vzorce I,



ve kterém R^1 je atom vodíku, 4-fluorbenzylový nebo 4-methoxyfenethylový substituent a R^2 značí benzylovou, 4-methoxyfenethylovou nebo 4-methoxyfenylacetylovou skupinu, vyznačený tím, že se roztok surového produktu uvedené látky v organickém rozpouštědle, nejlépe v dichlormethanu, dichlorethanu nebo chloroformu, míchá se silikagelem, nejlépe v hmotnostním poměru 0,5 až 0,75 hmot. jednotek na jednu hmotnostní jednotku čištěné látky, a to po dobu 1 až 4 h a při teplotě místnosti, načež se silikagel odsaje, promyje, ze spojených filtrátů se rozpouštědlo vydestiluje a zbylý čištěný produkt se překrystaluje.