



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 14. I. 1961 (P 103 199)

Pierwszeństwo: 17. III. 1960 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 23. VIII. 1965

Kl. 12p, 9

MKP C 07 d 49/38

UKD

318 L

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Horace Dean Brown, Lewis Hastings Sarett
Właściciel patentu: Merck Co., Inc., Rahway, (Stany Zjednoczone Ame-
ryki)

Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazoli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochod-
nych benzimidazoli o działaniu przeciwko robaczy-
cy, zwłaszcza 1-acylobenzimidazoli mających w po-
zycji 2 rodnik heterocykliczny zawierający azot
i siarkę, z odpowiednich nieacylowanych benzi-
midazoli.

Infekcja znana pod nazwą robaczycy wywołuje
zarobaczenie zwierzęcia, a zwłaszcza przewodu żo-
łądkowo-jelitowego różnymi gatunkami pasożytów.
Jest ona bardzo rozpowszechnioną i groźną cho-
robą, a dotychczasowe sposoby zapobiegania i le-
czenia jej nie są zadowalające. 1-acylobenzimi-
dazole są skutecznymi środkami w zwalczaniu ro-
baczycy i pozbawione są wad dotychczas znanych
środków przeciwko tej chorobie.

Benzimidazole posiadają rodnik acylowy w po-
zycji 1 rdzenia pierścieniowego benzimidazolu,
a rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę
w pozycji 2 tego rdzenia.

1-acylobenzimidazole można przedstawić za po-
mocą wzoru ogólnego 1, w którym **R** oznacza pię-
ciocłonowy rodnik heterocykliczny zawierający
azot i siarkę, a R_1 oznacza rodnik taki jak alkil,
aryl lub aralkil, R_2 i R_3 oznaczają wodór, niż-
szą grupę alkilową, lub cholorowcoalkilową.

W powyższych związkach pięciocłonowym rod-
nikiem heterocyklicznym (**R** we wzorze 1), przy-
łączonym do benzimidazolu przy jednym z jego
atomów węgla, może być rodnik tiazolilowy, izo-
tiazolilowy lub tiadiazolilowy. Jeżeli **R** oznacza

2

resztę tiazolilową lub izotiazolilową, miejscem
przyłączenia do rdzenia benzimidazolu może być
każdy z trzech atomów węgla w pierścieniu he-
terocyklicznym, jak wskazują linie przerywane
w częściowych wzorach 2 i 3. Jeżeli natomiast
wzór **R** oznacza grupę tiadiazolilową zawierającą
w pierścieniu dwa atomy azotu i jeden atom siar-
ki, rodnik ten może być przyłączony do benzimida-
zolu przy jednym z dwóch atomów węgla w 1,2,3-
tiadiazolu o wzorze 4, lub w 1,2,4-tiadiazolu
o wzorze 5. W symetrycznych tiadiazolach np. 1,2,5-
tiadiazolu o wzorze 6 lub 1,3,4-tiadiazolu o wzo-
rze 7, istnieje tylko jedno miejsce przyłączenia.

Rodnik heterocykliczny może być podstawiony
również przy atomie węgla niższą grupą węglowo-
dorową taką jak niższy rodnik alkilowy, przy
czym jedynym ograniczeniem pod tym względem
jest dostępność podstawionych tiazoli, izotiazoli lub
tiadiazoli, które mają być użyte jako substancje
wyjściowe. Przedstawicielami takich pochodnych
są 2-(2-tiazolilo) — benzimidazole zawierające niż-
szy alkil w pozycji 4 pierścienia tiazolowego oraz
2-(5'-izotiazolilo)-benzimidazole zawierające niższy
alkil w pozycji 3 pierścienia izotiazolowego takie
jak 2-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-benzimidazol i 2-(3'-
metylo-5'-izotiazolilo)-benzimidazol i 2-(3'-metylo-
5'-izotiazolilo)-benzimidazol.

Podstawnikiem acylowym w pozycji **N** — 1 ben-
zimidazolu może być niższa grupa alkanoilowa
($R_1C=O$) przy czym R_1 oznacza niższą grupę alki-

lową, taką jak grupa acetylowa, propionylowa, butyrylowa, walerylowa itd., rodnik aryłowy taki jak benzoilowy lub p-chlorowco-benzoilowy albo podstawnik aralkanoilowy taki jak fenyloacetylowy. Korzystnie podstawnikiem w pozycji N — 1 jest

niższy rodnik alkanolowy, a podstawnikiem w pozycji 2 jest rodnik 2-tiazolilowy lub 4-tiazolilowy. Sześciocząłowy pierścień rdzenia benzimidazolowego może być również podstawiony niższymi grupami alkilowymi w pozycji 5 i (albo) 6. Korzystnym podstawnikiem jest grupa metylowa, chociaż można również stosować rodniki etylowy, propylowy i im podobne niższe rodniki alkilowe. Tak zwane rodniki pseudoalkilowe, takie jak trójfluorometyl, mogą również występować w pozycji 5 lub 6 benzimidazolu.

Przedstawicielami nowych podstawionych benzimidazoli wytwarzanych sposobem według wynalazku są:

1-acetylo-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol, 1-acetylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, 1-propionilo-2-(4'-izotiazolilo)-benzimidazol, 1-benzoilo-2-[4'-(1', 2', 3'-tiadiazolilo)]-benzimidazol, 1-butyrylo-2-[3'-(1', 2', 5'-tiadiazolilo)]-benzimidazol, 1-acetylo-2-[3'-(1', 2', 5'-tiadiazolilo)]benzimidazol, 1-fenyloacetylo-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol, 1-propylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, 1-acetylo-2-[4'-(1', 2', 3'-tiadiazolilo)]-5, 6-dwuetylobenzimidazol, 1-acetylo-2-(4'-tiazolilo)-5-trójfluorometylobenzimidazol, 1-acetylo-2-(4'-tiazolilo)-5, 6-dwuetylobenzimidazol itd.

Korzystnymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są 1-alkanoilo-2-tiazolilo-benzimidazole o niższej grupie alkanolowej, w których rodnik tiazolilo jest przyłączony do reszty benzimidazolowej w pozycji 2 lub 4 rdzenia tiazolowego. Związki te oraz inne opisane poniżej 1-acylo-2-podstawione benzimidazole wytwarza się przez acylowanie soli metalu alkalicznego 2-R-benzimidazolu według schematu przedstawionego na rysunku, przy czym we wzorach występujących w schemacie reakcji, R oznacza pięciocząłowy rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę, R₁ oznacza taki rodnik jak alkilowy, aryłowy lub azalkilowy, R₂ i R₃ oznaczają wodór lub niższy rodnik alkilowy (lub pseudoalkilowy), M oznacza metal alkaliczny, a X oznacza chlor lub brom.

W pierwszym stadium procesu przeprowadza się 2-R-benzimidazol, o wzorze 8, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, w sól metalu alkalicznego o wzorze 9, w którym wszystkie symbole mają również wyżej podane znaczenie. Sól sodową korzystnie wytwarza się przez wprowadzenie w reakcję benzimidazolu z wodorkiem sodowym w odpowiednim rozpuszczalniku. Pomysłne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu małego nadmiaru molowego wodorku sodowego, chociaż można również stosować równoważnikowe ilości benzimidazolu i wodorku sodowego. Podczas reakcji korzystnie ogrzewa się reagujące substancje w nieco podwyższonej temperaturze; nie jest to jednak konieczne i wystarczająca jest temperatura pokojowa.

Według wynalazku nowe 1-acylo-2-R-benzimidazole wytwarza się przez poddanie reakcji soli metalu alkalicznego benzimidazolu z acylohalogen-

kiem takim jak chlorek acetylu, bromek acetylu, chlorek propionylu, chlorek butyrylu, bromek waleroilu, chlorek benzoilu, chlorek fenyloacetylu itd. Zwykle acylohalogenek dodaje się bezpośrednio do roztworu lub zawiesiny soli benzimidazolu w obojętnym rozpuszczalniku, a reakcję acylowania prowadzi się w temperaturze od pokojowej do około 100°C. Korzystna jest temperatura w granicach 50°—75°C. Jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie rozpuszczalnik węglowodorowy, taki jak benzen, toluen, ksylen, eter naftowy itd. oddzielnie lub w mieszaninie z innym mieszającym się rozpuszczalnikiem, takim jak dwumetyloformamid.

Wytworzone 1-acylobenzimidazole wyosabia się z mieszaniny reakcyjnej znanymi sposobami np. usuwając rozpuszczalnik organiczny i krystalizując pozostały osad z takich rozpuszczalników jak eter lub mieszaniny eteru z innymi rozpuszczalnikami.

Opisane 1-acylo-2-podstawione benzimidazole wykazują dużą aktywność przeciw robaczycy i niewielkie niepożądane skutki uboczne. Są one więc użyteczne do leczenia i (albo) zapobiegania robaczycy, choroby pasożytniczej powodującej szerokie i często groźne zakażenia u zwierząt domowych, np. u świń, przeżuwaczy np. u bydła i owiec oraz u ludzi. Związki według wynalazku stosuje się przy leczeniu robaczycy w postaci tabletek, kapsulek, proszków itp.; w dawkach tych składnik aktywny zmieszany jest z odpowiednim nośnikiem obojętnym. Przy leczeniu zwierząt domowych związki te miesza się z nietoksycznym jadalnym nośnikiem, a następnie wprowadza się w żądanej ilości do pokarmu zwierzęcia albo w przypadku dużych zwierząt domowych jako pigułki lub w postaci napoju. Można również dodawać do wody przeznaczonej do pojenia zwierząt, rozpuszczalne w wodzie sole lub dyspergujący zdolny do zwilżania proszek, zawierający 2-heterocykliczny benzimidazol.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1-acetylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol. 20 g (0.1 mola) 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu rozpuszcza się w mieszaninie 500 ml toluenu i 150 ml dwumetyloformamidu. Ślady wody usuwa się destylując 25 ml toluenu z mieszaniny. 3.6 g (0.15 mola) wodorku sodowego w postaci 50%-owej emulsji olejowej zawiesza się w 10 ml toluenu, po czym mieszaninę tę dodaje się porcjami do roztworu benzimidazolu w temperaturze około 60°C. Uzyskaną mieszaninę miesza się w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny, po czym wkrapla się 11.7 g (0.15 mola) chlorku acetylu w temperaturze 55—60°C. Następnie mieszaninę poddaje się 30 — minutowemu łagodnemu ogrzewaniu do wrzenia, ochładza lodem i dodaje do niej 10 ml wody. Uzyskaną mieszaninę wymywa się dwiema 50 ml porcjami 5%-owego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i niewielką ilość stałego produktu odsącza się, a roztwór toluenowy stęża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Po przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się 1-acetylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, w postaci jasno żółtego osadu, o temperaturze topnienia 134°—136°C.

Przykład III. 1-propionilo-2-[3-(1', 2', 5'-tiazoli-
lo)]-benzimidazol. 0.05 mola 2-[3-(1', 2', 5'-tiadiazoli-
lo)]-benzimidazolu w 400 ml benzenu traktuje się
1.8 g wodoru sodowego w postaci 52%-owej emul-
sji olejowej w 5 ml benzenu. Mieszaninę miesza się
w temperaturze 40°C w ciągu 90 minut po czym
dodaje powoli mieszając 4.6 g chlorku propionylu.
Następnie całość miesza się w temperaturze 50°C
przez 40 minut, ochładza i dodaje 10 ml zimnej
wody. Całość wymywa się dwiema porcjami po
50 ml 5%-owego roztworu kwaśnego węglanu so-

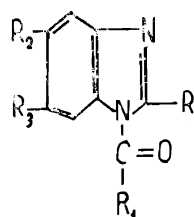
f

Zastrzenie patentowe

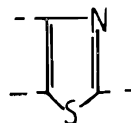
Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza pięcio-
 30 członowy rodnik heterocykliczny, zawierający azot i siarkę, R₁ oznacza rodnik taki jak niższy alkil, aryl lub aralkil, a R₂ i R₃ oznaczają wodór, niższą grupę alkilową lub chlorowcoalkilową, **znamienny tym**, że benzimidazol o wzorze 8, w któ-
 35 rym R, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w sól metalu alkalicznego, którą wprowadza się w reakcję z czynnikiem acylującym.

Dokonano jednej poprawki

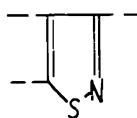




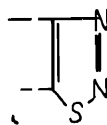
wzór 1



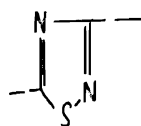
wzór 2



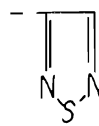
wzór 3



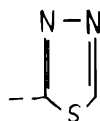
wzór 4



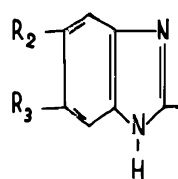
wzór 5



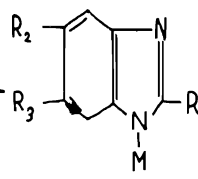
wzór 6



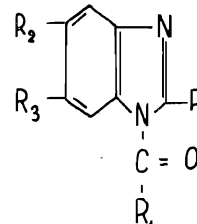
wzór 7



wzór 8



wzór 9



wzór 1

BIBLIO.

Urząd Patentowy