RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

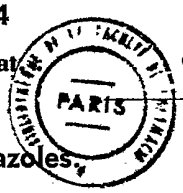
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 17.634 N° 1.450.548

Classif. internat. C 07 d // A 01 n; A 61 k



Nouveaux dérivés polyhydroxylés des benzimidazoles.

CHIMETRON S. A. R. L. résidant en France (Seine).

Demandé le 19 mai 1965, à 15h 45m, à Paris.

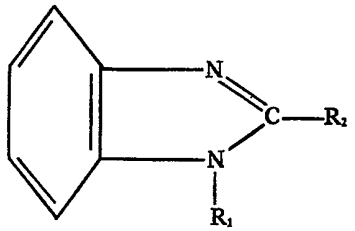
Délivré par arrêté du 18 juillet 1966.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle*, n° 35 du 26 août 1966.)

(*Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.*)

Les produits de la présente invention sont des benzimidazoles à activité antiparasitaire due à la présence dans leurs molécules d'un radical thiazolyle, isothiazolyle ou thiadiazolyle dont l'action est rendue plus rapide par l'addition d'un radical hydrocarboné polyhydroxylé. Cette augmentation de rapidité d'action est due au caractère hydrophile du radical ajouté qui confère une solubilité plus grande dans les liquides biologiques.

Les produits de l'invention répondent à la formule générale ci-après :



dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné saturé contenant 3 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant 2 à 5 groupes hydroxy; R_2 représente un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote, relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique; l'hétérocycle peut porter des substituants sur ses atomes de carbone libres tels que des restes alcoyle, aralcoyle ou aryle; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther oxyde;

Le noyau benzénique du benzimidazole peut porter des substituants semblables ou différents tels que des atomes d'hydrogène, des halogènes, des groupes hydroxy, nitro et/ou mercaptan et/ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

Appartiennent également à l'invention les sels formés entre les composés susdéfinis et les acides minéraux ou organiques. A titre d'exemples, non limitatifs, d'acides minéraux, on peut citer les acides halohydriques, sulfurique, phosphorique, borique ou nitrique; comme acides organiques, il peut être cité, également à titre d'exemples non limitatifs, les acides mono ou polycarboxyliques ou mono ou polysulfoniques; les acides organiques peuvent posséder des fonctions annexes représentées par des halogènes ou des groupes hydroxy, alcoxy, nitro, amino, alcoylamino ou acylamino; par extension, les phénols et les mercaptans sont rangés ici parmi les acides en raison de leur aptitude à donner des sels.

Les produits de l'invention sont des agents antiparasitaires très actifs pouvant être utilisés comme agents de lutte contre les organismes vivants nuisibles ci-après :

Les helminthes parasites de l'animal et de l'homme;

Les nématodes du sol et des plantes;

Les coccidies et autres protozoaires nuisibles;

Les bactéries pathogènes des animaux et de l'homme;

Les bactéries pathogènes du sol et des plantes;

Les virus pathogènes des végétaux;

Les virus pathogènes des animaux et de l'homme;

Les champignons parasites des végétaux;

Les champignons parasites des animaux et de l'homme;

Les saprophytes et saprozoïtes en général;

Les arachnides;

Les insectes et leurs larves.

Les produits de l'invention peuvent être employés sous toutes les formes et de toutes les manières courantes; ils peuvent être mis en œuvre sous forme de compositions liquides, plastiques ou solides.

66 2191 0 73 596 3

Prix du fascicule : 2 francs

Une composition peut être constituée par un ou plusieurs produits de l'invention, soit seuls, soit en mélange avec un ou plusieurs produits inertes et/ou un ou des produits possédant une ou des activités similaires ou étrangères à celles faisant l'objet de l'invention.

Une composition liquide peut être, par exemple, une solution ou une suspension ou une dispersion dans l'eau ou dans un liquide quelconque.

Une composition solide peut, par exemple, être présentée sous forme de poudre, de granulés, de comprimés, d'agglomérés ou de doses contenant l'une ou l'autre de ces formes.

Une composition plastique peut, par exemple, être une solution, une suspension ou une dispersion dans un corps plastique tel qu'une graisse plus ou moins compacte ou un liquide de viscosité élevée de façon à constituer, par exemple, un liniment, une pommade, une crème, un baume ou un emplâtre.

Les compositions peuvent être employées, par exemple, en aspersion, arrosage, épandage, irrigation, lavage, nébulisation, vaporisation ou fumigation effectuées manuellement ou par des procédés instrumentaux motorisés ou non.

En thérapeutique interne végétale ou animale, les compositions peuvent être employées en ingestions ou en injections ou suivant tout autre mode de pénétration.

A titre d'exemples intéressants mais nullement limitatifs de compositions, il peut être cité un aliment composé pour les animaux contenant un ou plusieurs composés de l'invention comme agent anti-infectieux et facteur de croissance ou, encore, une levure ou un sucre ou un aromatisant contenant un ou des produits de l'invention comme inhibiteur des moisissures dans les produits de boulangerie, biscuiterie ou pâtisserie.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les produits de l'invention peuvent être préparés par l'action des composés de formule générale R_1X, dans laquelle X représente un radical provenant d'un acide fort, sur les benzimidazoles possédant les substituants désirés et, en position 1, un atome d'hydrogène ou, préférablement, un cation métallique comme l'argent, un métal alcalin ou un groupe halogénomercurique.

A titre d'exemples de composés R_1X, on peut citer les esters des acides halohydrique, sulfurique et phosphorique.

La réaction est réalisée, de préférence, dans un liquide inerte fonctionnant comme solvant ou support, tel que, par exemple, un alcool, un hydrocarbure, un éther-oxyde ou une N,N-dialcoylamide; on opère préférablement à une température supérieure à l'ambiante comme, par exemple, la température de reflux du solvant ou support employé; la pression atmosphérique convient généralement mais l'utilisation d'une pression plus élevée n'est pas exclue et peut même parfois diminuer le temps de réaction et/ou augmenter le rendement.

Les sels de l'invention peuvent être obtenus par l'action des acides, phénols ou mercaptans sur les bases libres de l'invention; l'opération est préférablement effectuée dans un solvant ou support liquide inerte.

Quelques exemples de préparation sont donnés ci-après; ces exemples sont purement illustratifs et ne limitent en rien la portée de l'invention.

1° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On traite une solution contenant 17 grammes (0,1 mole) de nitrate d'argent dans 100 millilitres d'eau par suffisamment d'ammoniaque pour redissoudre le précipité formé; on ajoute une solution alcoolique saturée contenant 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole; on concentre le tout à 75 millilitres par distillation sous pression réduite, laisse refroidir et sépare le composé formé par filtration. Ce composé est mis en suspension dans 1 500 millilitres de xylène et l'alcool aqueux transporté par le composé est chassé par distillation de 300 millilitres de xylène sous pression normale; on met à reflux et introduit peu à peu 11,1 grammes (0,1 mole) d'α-chlorhydrine du glycérol; on maintient le reflux pendant six heures puis élimine le xylène par distillation sous pression réduite; le résidu est épuisé avec 500 millilitres de méthyl-isobutylcétone bouillante; on filtre bouillant et élimine le solvant par distillation sous pression réduite.

2° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On traite 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole dans 500 millilitres de benzène par 2,4 grammes (0,1 mole) d'hydrure de sodium pendant 3 heures à 50 °C puis ajoute peu à peu une solution contenant 11,1 grammes (0,1 mole) de α-chlorhydrine du glycérol dans 200 millilitres de N,N-diméthylformamide; on porte à reflux pendant une heure puis élimine successivement les deux solvants par distillation sous pression réduite; le résidu est épuisé avec 500 millilitres de méthyl-isobutylcétone bouillante; on filtre bouillant et élimine le solvant par distillation sous pression réduite.

3° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On traite 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole dans 250 millilitres d'éthanol absolu par 6,8 grammes (0,1 mole) d'éthylate de sodium de façon à former le dérivé sodé; on ajoute ensuite une solution contenant 27,2 grammes (0,1 mole) de chlorure mercurique dans 200 millilitres d'alcool aqueux à 50 %; on chauffe vers 80 °C pendant 30 minutes en agitant, refroidit et sépare le composé chloromercurique par filtration; ce composé est mis en suspension dans 1 500 millilitres de xylène; l'alcool transporté par

le composé est chassé par distillation de 300 millilitres de xylène sous pression normale; on met à reflux et on introduit peu à peu 11,1 grammes (0,1 mole) d'α-chlorhydrine du glycérol; on maintient le reflux pendant 6 heures puis élimine le xylène par distillation sous pression réduite; le résidu est repris par 500 millilitres de méthylisobutylcétone bouillante; on filtre bouillant et élimine le solvant par distillation sous pression réduite.

4° *(Glycéryl-2)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 11,1 grammes (0,1 mole) de β-chlorhydrine du glycérol.

5° *Erythryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 14,1 grammes (0,1 mole) d'α-chlorhydrine de l'érythrol.

6° *Quercityl-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 18,3 grammes (0,1 mole) de monochlorhydrine du quercitol.

7° *(Glycéryl-1)-1 [(diméthyl-2,4 thiazolyl-5)-2 éthyl]-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 25,7 grammes (0,1 mole) de [(diméthyl-2,4 thiazolyl-5)-2 éthyl]-2 benzimidazole.

8° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 20,1 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole.

9° *(Glycéryl-1)-1 (isothiazolyl-4)-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 20,1 grammes d'(isothiazolyl-4)-2 benzimidazole.

10° *(Glycéryl-1)-1 (thiadiazol-1,2,3 yl-4)-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 20,2 grammes (0,1 mole) de (thiadiazol-1,2,3 yl-4)-2 benzimidazole.

11° *(Glycéryl-1)-1 (thiadiazol-1,2,3 yl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 21,6 grammes (0,1 mole) de (thiadiazol-1,2,3 yl-4)méthyl-2 benzimidazole.

12° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-2)-2 dichoro-5,6 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 27 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-2)-2 dichloro-5,6 benzimidazole.

13° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 nitro-5 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 26 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)méthyl-2 nitro-5 benzimidazole.

14° *(Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 bistrifluorométhyl-4,5 benzimidazole.*

On opère comme dans les exemples 1, 2 et 3 mais en utilisant 35,1 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)méthyl-2 bistrifluorométhyl-4,5 benzimidazole.

15° *Nitrate de (Glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On traite 28,9 grammes (0,1 mole) de (glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole en solution saturée dans l'éthanol par une quantité d'acide nitrique, exactement dosé, contenant 6,3 grammes (0,1 mole) d'acide pur; l'acide est ajouté peu à peu en agitant; l'éthanol est éliminé par distillation sous pression réduite et on termine par un lavage à l'éther.

16° *Butyrate de (glycéryl-1)-1 (thiazolyl-4)méthyl-2 benzimidazole.*

On opère comme dans l'exemple 15 mais en utilisant 8,8 grammes (0,1 mole) d'acide butyrique.

RÉSUMÉ

L'invention concerne :

1° A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles portant les substitutions suivantes :

En position 1, un radical hydrocarboné saturé contenant 3 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant 2 à 5 groupes hydroxy;

En position 2, un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique; l'hétérocycle peut porter des substituants sur ses atomes de carbone libres tels que des restes alcoyle, aralcoyle ou aryle; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther-oxyde;

Sur le noyau benzénique du benzimidazole, des substituants semblables ou différents tels que des atomes d'hydrogène, des halogènes, des groupes hydroxy, nitro et/ou mercaptan et/ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène ou de soufre.

2° A titre de produits nouveaux, les sels formés entre les composés sus-définis et les acides organiques ou les acides minéraux ou les phénols ou les mercaptans.

3° L'application des produits en tant qu'agents de désinfection ou comme agents de lutte, à usages agricole ou industriel, contre les organismes vivants nuisibles ci-après :

Les helminthes parasites de l'animal et de l'homme;

Les nématodes du sol et des plantes;

Les coccidies et autres protozoaires nuisibles;

Les bactéries pathogènes des animaux et de l'homme;

Les bactéries pathogènes du sol et des plantes;

Les virus pathogènes des végétaux;

Les virus pathogènes des animaux et de l'homme;

Les champignons parasites des végétaux;

Les champignons parasites des animaux et de l'homme;

Les saprophytes et saprozoïtes en général;

Les arachnides;

Les insectes et leurs larves.

4° Les compositions liquides, plastiques ou solides à usage non thérapeutique contenant un ou plusieurs produits de l'invention et destinées aux applications susnommées.

5° La fabrication des produits susdéfinis par l'action des composés de formule générale R-X, R représentant le radical devant être fixé en position 1 et X un radical provenant d'un acide fort, sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène ou un cation métallique.

6° La fabrication des sels de l'invention par l'action des acides ou des phénols ou des mercaptans sur les bases libres de l'invention.

CHIMETRON S. A. R. L.,
avenue de Friedland, 16. Paris (VIIIe)

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15e).