



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196281
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/30

(22) Přihlášeno 15 08 75

(21) [PV 6322-78]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 28 08 74
[P 24 41 201.9]
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 12 82

(72)
Autor vynálezu

LOEWE HEINZ dr., KELKHEIM/TS.,
URBANIEZ JOSEF, SCHWALBACH/TS.,
DÜWEL DIETER dr., HOFHEIM/TS. a
KIRSCH REINHARD dr., NIEDERJOSBACH/TS. (NSR)

(73)
Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

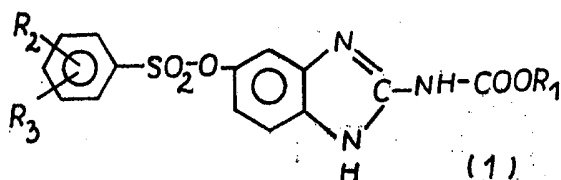
(54) Způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů, které mají anthelmintické účinky.

2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolové deriváty s alkylovými zbytky, acylovými zbytky, fenoxyskupinami a fenylthioskupinami v poloze 5(6) jsou již jako anthelmintika známy (P. Actor a další, Nature **215**, 321 [1967]; DOS 2 029 637; DOS 2 164 690; DOS 2 363 348).

Předmětem vynálezu jsou anthelminticky účinné 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazoly obecného vzorce 1,



v němž

R1 znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R2 a R3 znamenají vždy nezávisle na sobě vodík, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylo-

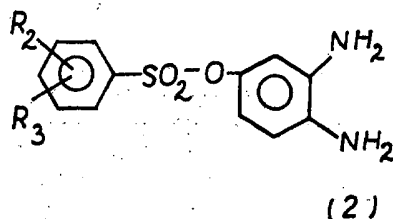
2

vou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinu.

Jako alkylové zbytky v substituentech R1, R2 a R3 přicházejí v úvahu: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl. Jako alkoxykupiny v substituentech R2 a R3 přicházejí v úvahu: methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina a butoxykupina. Jako atomy halogenu v substituentech R2 a R3 přicházejí v úvahu: fluor, chlor, brom a jod.

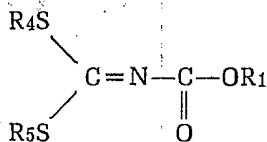
Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce 1, v němž znamená R1 methyl, ethyl, propyl nebo butyl, R2 vodík nebo chlor a R3 vodík, chlor nebo trifluormethylovou skupinu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů vzorce 1, v němž R1, R2 a R3 mají shora uvedený význam, který se vyznačuje tím, že se derivát o-fenylendiminu obecného vzorce 2



v němž

R_2 a R_3 mají stejný význam jako ve vzorci 1, nechá reagovat s esterem kyseliny bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí obecného vzorce 6,

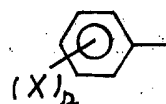


(6)

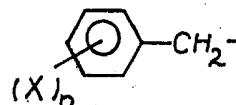
v němž

R_1 má význam uvedený ve vzorci 1 a

R_4 a R_5 jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, cyklohexylový zbytek nebo popřípadě substituovaný fenylový, popřípadě benzylový zbytek obecných vzorců 7, popřípadě 8



(7)

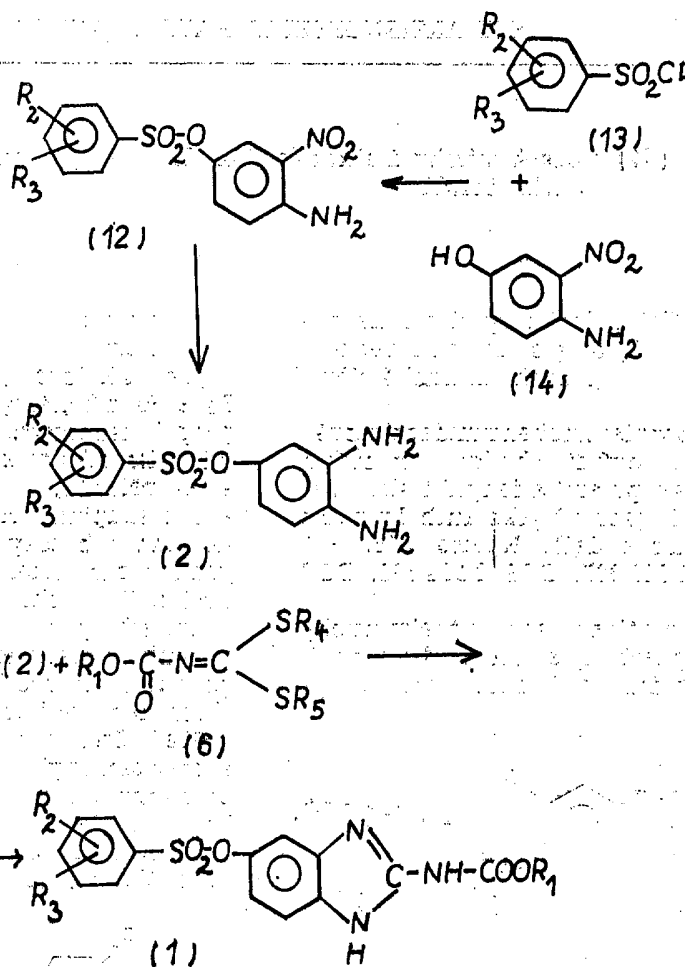


(8)

přičemž znamená

X nezávisle na sobě atom halogenu, methylovou skupinu nebo nitroskupinu a n číslo 0, 1 nebo 2, nebo v němž R_4 a R_5 mohou být také spojeny do kruhu, který obsahuje 2 nebo 3 methylenové skupiny.

Reakční průběh lze znázornit následujícím reakčním schématem:



Za účelem provádění reakce podle vynálezu se uvádí v reakci účelně 1 mol derivátu o-fenylendiaminu vzorce 2 a 1 mol esteru kyseliny bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí vzorce 6 v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan,

isopropylether nebo chloroform při zvýšené teplotě, účelně při teplotě bodu varu použitého rozpouštědla.

Postupem podle vynálezu lze také vyrábět ester kyseliny bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí teprve v reak-

ční nádobě z hydrochloridu esteru kyseliny iminodithiouhličitě přidáním esteru kyseliny chlormravenčí vzorce ClCOOR_1 , kde R_1 má shora uvedený význam.

V tomto případě se musí přidat činidlo vážící kyselinu, kterým může být organická nebo anorganická báze, jako je hydroxid sodný, kyselý uhličitán sodný nebo triethylamin. Jako reakční prostředí se hodí polární a nepolární rozpouštědla, jako ethery, aceton, dioxan, voda, dimethylformamid, benzen nebo cyklohexan, přičemž teplota nemá výhodně přesáhnout přes 20°C .

Estery kyseliny bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí lze získat z odpovídajících esterů dithiominouhličitě kyseliny reakcí s estery kyseliny chlormravenčí podle amerického patentového spisu č. 3 562 290.

Jako příklady esterů kyseliny bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí vzorce 6 lze jednotlivě uvést:

methylester
bismethylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

ethylester
bismethylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

propylester
bismethylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

isopropylester
bismethylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

butylester
bis-methylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

sek.butylester
bis-methylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

methylester
bis-butylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

methylester
methylthiobutylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

methylester
allylthiocyklohexylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

methylester
methylthiofenylthiomethylenamino-
mravenčí kyseliny,

methylester
methylthio-(3,4-dichlorbenzylthio)-

methylenaminomravenčí kyseliny
nebo

methylester methylthio-(2-chlor-4-methylthio)methylenaminomravenčí kyseliny.

Deriváty o-ferylendiaminu vzorce 2, které přicházejí v úvahu, jsou například následující sloučeniny:

3,4-diaminofenylester
benzensulfonové kyseliny

3,4-diaminofenylester
4-chlorbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-chlorbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-chlorbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-brombenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-brombenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-brombenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-terc.butylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2,4-dimethylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-chlor-4-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-chlor-6-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-chlor-4-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-chlor-6-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-chlor-2-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-chlor-3-methylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-chlor-3,5-dimethylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-methoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
3-methoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
2-methoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-propoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-isopropoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-butoxybenzensulfonové kyseliny,

3,4-diaminofenylester
4-isobutoxybenzensulfonové kyseliny.

Podle vynálezu se získají následující výhodné sloučeniny:

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-chlorfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-chlorfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2-chlorfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2,5-dichlorfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3,5-dichlorfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-bromfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-bromfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-

-(2-bromfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-terc.butylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2-chlor-4-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2-chlor-6-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-chlor-4-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-chlor-6-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-chlor-2-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-chlor-3-methylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-chlor-3,5-dimethylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-methoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(3-methoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(2-methoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-propoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-isopropoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-butoxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-methoxykarbonyl-5(6)-
-(4-isobutyloxyfenylsulfonyloxy)-
benzimidazol,

2-ethoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-propoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-isopropoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-butoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-isobutoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol,

2-terc.butoxykarbonylamino-5(6)-
-fenylsulfonyloxybenzimidazol.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, který slouží jako výchozí látka, se získá redukcí odpovídajícího aminonitroderivátu vzorce 12, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1. Redukce se může provádět například hydrogenací v přítomnosti Raneyova niklu a rozpouštědla, jako methanolu nebo dimethylformamidu, při teplotách mezi 20 a 60 °C nebo působením redukčních činidel, jako dithionitritanu sodného.

Aminonitroderiváty vzorce 12 se získávají tím, že se chlorid kyseliny benzensulfonové vzorce 13, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, nechají reagovat s 3-nitro-4-aminofenolem vzorce 14, v inertním rozpouštědle a v přítomnosti báze, jako triethylaminu.

2-Alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazoly podle vynálezu jsou cenná chemoterapeutika a hodí se k potírání parazitárních chorob u lidí a zvířat.

Účinné látky podle vynálezu jsou zvláště účinné proti velkému počtu helminthů, jako je například:

vlasovka (*Haemonchus*),
vlasovka (*Trichostrongylus*),
vlasovka (*Ostertagia*),
hádě (*Strongyloides*),
vlasovka (*Cooperia*),
zubovka (*Chabertia*),
zubovka (*Oesophagostomum*),
vlasovka (*Hyostromylus*),
měchovec (*Ancylostoma*),
škrkavka (*Ascaris*) a
roup (*Heterakis*).

Zvláště výrazná je účinnost sloučenin podle vynálezu proti háděti napadajícímu žaludeční a střevní trakt, a to především přežvýkavců. Napadení zvířat těmito parazity vede k velkému hospodářskému škodám, v důsledku čehož mají účinné látky použití zejména ve zvěrolékařství.

Účinné látky vzorce 1 se podle povahy napadení aplikují v dávkách mezi 0,5 a 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti po dobu 1 až 14 dnů.

K orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, prášky, granuláty nebo pasty, které obsahují účinné látky spolu s obvyklými pomocnými látkami a nosnými látkami, jako je škrob, prášková celulóza, mastek, stearan hořečnatý, cukr, želatina, uhličitán vápenatý, jemně disperzní kyselina křemičitá, karbonylmethylcelulóza nebo podobné látky.

Pro parenterální aplikaci přicházejí v úvahu roztoky, například olejovité roztoky, které se připravují za použití sezamového oleje, ricinového oleje nebo syntetických triglyceridů, popřípadě za přídavku tokoferolu jakožto antioxidačně účinné látky nebo/a za použití povrchově aktivních látek, jako jsou estery sorbitanu s mastnými kyselinami. Vedle toho přicházejí v úvahu vodné suspenze, které se připravují za použití ethoxylovaných esterů sorbitanu s mastnými kyselinami, popřípadě za přídavku zahušťovadel, jako je polyethylenglykol nebo karboxymethylcelulóza.

Koncentrace účinných látek podle vynálezu v přípravcích připravených z těchto látek se pohybují účelně pro potřeby veterinárních léčiv mezi 2 a 20 hmotnostními %. Pro účely humánních léčiv se koncentrace účinných látek pohybuje mezi 20 a 80 hmotnostními %.

Za účelem zjištění účinku sloučenin podle vynálezu se provádějí chemoterapeutické pokusy na jehňatech o hmotnosti asi 30 kg, kterým byly za účelem infekce experimentálně aplikovány larvy vlasovky slezové (*Haemonchus contortus*), popřípadě vlasovky kozí (*Trichostrongylus colubriformis*). Pokusná zvířata byla udržována v boxech, které byly denně důkladně čištěny. Po uplynutí prepatenční doby (čas mezi infekcí a hlavní dospělostí parazitů s počínajícím se vylučováním vajíček nebo larev) byl modifikovaným McMasterovým postupem podle Wetzela (*Tierärztliche Umschau*, 6, 209—210 [1951]) určován počet vajíček na 1 g výkalu. Bezprostředně potom bylo provedeno ošetření ovcí (obecně 4 až 8 zvířat na 1 účinnou látku, nejméně však 2 zvířata). Zvířatům byly aplikovány dávky sloučenin podle vynálezu ve formě suspenze, a to vždy v 10 ml 1% suspenze tyložky. Vždy 7., 14. a 28. den po ošetření byl znovu shora uvedeným způsobem zjišťován počet vajíček na 1 g výkalu a bylo vypočteno procentuální snížení ve srovnání s výchozí hodnotou před ošetřením.

Sloučeniny podle vynálezu jsou nejen vý-

tečně účinné při orální aplikaci, nýbrž jsou účinné také při parenterální aplikaci v dávkách až do 2 mg/kg. Tím zdaleka převyšují srovnatelné deriváty benzimidazolu, zejména všechny známé 5(6)-substituované 2-benzimidazolkarbamáty.

Postup přípravy sloučenin podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech. Teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

17,9 g methylesteru kyseliny bis-methylthiomethylenaminomravenčí se přidá k 26,4 g 3,4-diaminofenylesteru benzensulfonové kyseliny ve 200 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechá vychladnout a potom se vyloučený 2-methoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol odfiltruje a produkt se čistí překrystalováním ze směsi ledové kyseliny octové a methanolu. Výtěžek 12 g. Bod rozkladu 242 °C.

3,4-Diaminofenylester kyseliny benzensulfonové se připravuje tím, že se 17,5 g 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny hydrogenuje ve 200 ml dimethylformamidu za použití speciálního niklového katalyzátoru (tzv. trubkového katalyzátoru), při teplotě místnosti za použití přetlaku vody 5 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytkem je 3,4-diaminofenylester benzensulfonové kyseliny a používá se k cyklizaci přímo bez dalšího čištění.

Za účelem přípravy 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny se smísí 15,4 g 3-nitro-4-aminofenolu ve 100 ml acetonu s 14 ml triethylaminu a za míchání se při vnitřní teplotě nepřesahující 20° přikape na ledové lázni 17,6 g chloridu benzensulfonové kyseliny, který je rozpuštěn v 30 ml acetonu. Směs se míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti, triethylaminhydrochlorid se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Nyní se zbytek rozmíchá s 50 ml methanolu a produkt se odfiltruje. Po promytí methanolem a vysušení se získá 18,2 g 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny o teplotě tání 140 °C.

Příklad 2

K ochlazenému roztoku 19,7 g hydrochloridu methylesteru kyseliny iminodithiouhli-

čité a 12,5 g methylesteru kyseliny chlor-mravenčí v 50 ml vody se přikape 10% roztok hydroxidu sodného, přičemž teplota nemá přesáhnout 10 °C. Jakmile se hodnota pH upraví na 7,5, přidá se 26,4 g 3,4-diaminofenylesteru benzensulfonové kyseliny v 50 ml ledové kyseliny octové a směs se zahřívá 2 hodiny za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechá vychladnout a vzniklý 2-methoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol se odfiltruje. Získaný produkt je ve svých vlastnostech shodný s produktem popsáním v příkladu 1.

Analogickým způsobem se za použití příslušně modifikovaných výchozích látek získají následující sloučeniny:

- 3) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny (b. t. 131 °C) a

3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny

se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 215 °C (rozklad);

- 4) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny (b. t. 131 °C) a

3,4-diaminofenylester-3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny

se získá 2-isopropoxykarbonylamino-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 205 °C (rozklad);

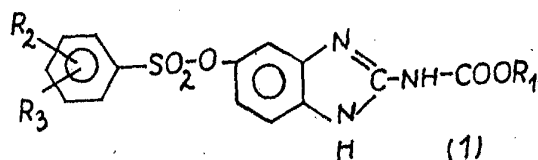
- 5) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny (b. t. 131 °C) a

3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny

se získá 2-isobutoxykarbonylamino-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 243 °C (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

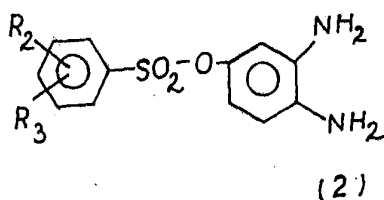
Způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5-(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů obecného vzorce 1,



v němž

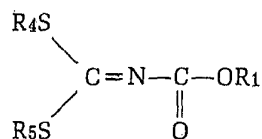
R₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kyano skupinu, vyznačující se tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2



v němž

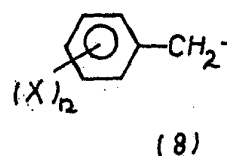
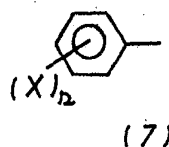
R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, nechá reagovat s esterem bis-alkyl- nebo bis-arylthiomethylenaminomravenčí kyseliny obecného vzorce 6,



v němž

R₁ má význam uvedený pro vzorec 1,

R₄ a R₅ jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, cyklohexylový zbytek nebo popřípadě substituovaný fenyllový, popřípadě benzylový zbytek obecných vzorců 7, popřípadě 8



příčemž znamená

X nezávisle na sobě atom halogenu, methylovou skupinu nebo nitroskupinu a

n číslo 0, 1 nebo 2, nebo R₄ a R₅ mohou být také spojeny do kruhu, který obsahuje 2 nebo 3 methylenové skupiny.