

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90457

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 49/38

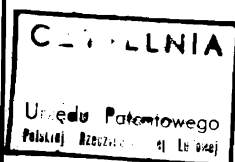
Zgłoszono: 08.05.74 (P. 170921)

Pierwszeństwo: 09.05.73 Węgry

Int. Cl². C07D 235/04

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.XI.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę metylową a R_5 i R_6 łącznie oznaczają wiązanie chemiczne, przy czym R_3 i R_4 łącznie oznaczają grupę o ogólnym wzorze 2, w którym n ma wartość 0 lub 1, lub R_4 , R_5 i R_6 łącznie oznaczają grupę o wzorze 3, a R_3 oznacza grupę benzyłową, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 działają hamująco na rozmnażanie się wirusów. W literaturze istnieją liczne publikacje dotyczące wirusostatycznego działania związków o strukturze benzimidazolu. We wcześniejszym okresie badań Thompson opisał wirusostatyczne działanie benzimidazolu na wirus accinia, okazało się jednak, że aktywność związku jest jeszcze bardzo słaba nawet przy niezwykle wysokim stężeniu (R.L. Thompson, I. Immunol. 55, 345 (1947); ref. w C.A. 41, 4829 (1947)). Później poddano badaniom, wychodząc ze struktury B_{12} , działanie wirusostatyczne 5,6-dwumetylo-1- α -rybofuranazylobenzimidazolu i 5,6-dwuchloro-1- α -rybofuranazylobenzimidazolu w przypadku wirusa grypy [D.I. Bauer: Brit. Exptl. Path., 36 105 (1955); I. Tamma, K. Folkers, F.L. Horsfall jr.: Yale J. Biol. Med. 24 559 (1962)].

Przy eksperymentach in vivo związki te nie spełniły oczekiwań [H.M. Kissmann, R.G. Child, M.I. Weiss: I. Am. Chem. Soc. 79, 1185 (1959)]. Najgruntowniej badanym związkiem pomiędzy benzimidazolami jest 2-(α -hydroksybenzylo)-benzimidazol (HBB), o opisanym działaniu hamującym rozmnażanie się wirusów Polio 1958 [A.C. Hollinshead, P.K. Smith: J. Pharmacol. Exptl. Themp. 123, 54 (1958)]. Związek ten był bieżąco badany także w związku z innymi wirusami [J.H. Eggers I. Tamm: Virology 18, 426 (1962)].

Pochodne innych benzazoli (benzotiazolu, benzoksazolu) wywołują in vitro mierne działanie wirusostatyczne na wirusy grupy [L. Vácz, Gy. Hadházy, K. Hideg L. Gergely, H.O. Hankorszky F.D. Thot: Acta virol. 12, 371, (1968)]. W sposób wyraźnie zwracający uwagę działają benzimidazole jedynie na wirusy należące do grupy Picorna z krótkim RNS [H.I. Eggers, I. Tamm: Annual Review of Pharmacology vol. 6, 231 (1966)].

Wśród zawierających heterocykliczny pierścień z atomem tlenu pochodnych benzimidazolu o wzorze 1 znaczące działanie wirusostatyczne wykazują przede wszystkim następujące związki: 1,2,3,4-czterowodoro-3-hydroksypiryrido[1,2-a]-benzimidazol, 3,4-dwuwodoro-3-hydroksy-7,8-dwumetylo-10-benzyl-2H-piryrido[1,2-a]-benzimidazolina, 2,3,4,5-czterowodoro-4-hydroksy-1H-[1,4]-dwuazepino-1,2-a]benzimidazol. Pomiędzy tymi związkami szczególnie wyróżnia się 1,2,3,4-czterowodoro-3-hydroksypiryrido[1,2-a]-benzimidazol, który działa hamująco również na rozmnażanie wirusów zawierających DNS.

Do badań działania wirusostatycznego stosuje się między innymi metodę Millara [J.D. Millar, R.R. Roberto, H. Wulff, H.A. Wenner, D.A. Henderson: Bull. Wild Hlth. Org 41, 719–760 (1969)]. W tej metodzie hodowle komórek infekuje się różnymi ilościami PFM (plaque forming unit) wirusa Vaccinia i – ponieważ plamy spowodowane wirusem (plaque) są łatwe do obliczenia w hodowli w szkle reaktorowym bez warstwy agaru – porównuje się liczby plam występujących w obecności badanego związku z liczbą plam na hodowli kontrolnej. Stopień hamowania określa się na podstawie procentowego obniżenia się liczby występujących plam. Można stwierdzić, że 2,3,4,5-czterowodoro-3-hydroksypiryrido[1,2-a]-benzimidazol działa 100% hamująco w stężeniu 80 μ /ml na 100–300 PFM wirusa Vaccinia, a jednocześnie przy dawce $5 \cdot 10^4$ PFM wirusa wykazuje jeszcze 95% działanie hamujące. Również przy niższych stężeniach związek ten działa jeszcze hamująco na niższe ilości wirusów i tak przykładowo ilość wirusów 200 PFM stężenie 5 μ g/ml związku hamuje w 40% a całkowicie hamuje stężenie 10 μ /ml. W badaniach znalazł zastosowanie szczep wirusa Lancy adaptowany do hodowli komórek HEp–2.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę metylową a R_5 i R_6 łącznie oznaczają wiązanie chemiczne przy czym R_3 i R_4 łącznie oznaczają grupę o ogólnym wzorze 2, w którym u ma wartość 0 lub 1, lub R_4 , R_5 i R_6 łącznie oznaczają grupę o wzorze 3, a R_5 oznacza grupę benzylową, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_7 oznacza wodór lub grupę benzylową a R_1 , R_2 i n mają wyżej podane znaczenie lub sól addycyjną tego związku z kwasem poddaje się, ewentualnie w obecności zasady korzystnie wodorotlenku metalu alkalicznego, reakcji z epichlorohydryną, a następnie otrzymaną wolną zasadę ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem albo otrzymaną sól przekształca się w wolną zasadę.

Pochodne benzimidazolu o ogólnym wzorze 4 stosowane jako materiały wyjściowe są znane.

W sposobie według wynalazku związki o wzorze ogólnym 4 rozpuszcza się lub zawiesza w obojętnym z uwagi na reakcję rozpuszczalnika organicznym, na przykład alkoholu acetonie itd. i do otrzymanego roztworu lub zawiesiny dodaje niezbędną ilość epichlorohydryny. W celu wiązania powstającego w reakcji kwasu solnego dodaje się odpowiednią zasadę organiczną lub nieorganiczną, na przykład wodorotlenek metalu alkalicznego. Epichlorohydrynę stosuje się w ilości równomolowej lub z nieznacznym nadmiarem.

Środek wiążący kwas i epichlorohydryna mogą być dodawane zarówno razem jak i oddzielnie. Można dodawać do mieszaniny reakcyjnej również najpierw środek wiążący kwas a następnie epichlorohydrynę. Zasada organiczna lub nieorganiczna może być dodawana zarówno w postaci stałej jak i roztworu lub zawiesiny w wodzie albo w zawierającym wodę rozpuszczalniku organicznym.

Reakcję związku o ogólnym wzorze 4 z epichlorohydryną w obecności środka wiążącego kwas przeprowadza się na ogół w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Przebieg reakcji może być śladowy poprzez wydzielanie się organicznej soli chlorowcowej. Jeśli to wydzielanie kończy się następuje koniec reakcji.

W korzystnej postaci wykonania sposobu według wynalazku ilość i rodzaj obojętnego rozpuszczalnika organicznego dobiera się tak, że sól chlorowcowa występująca jako produkt uboczny nie rozpuszcza się w nim i to stanowi podstawę do oddzielenia związku o wzorze ogólnym 1.

W dalszej korzystnej postaci wykonania sposobu według wynalazku jako środek wiążący kwas stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego lub wodorotlenek metalu ziem alkalicznych np. wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu lub wodorotlenek wapnia.

Związki o wzorze ogólnym 4 są dostępne w handlu zazwyczaj w postaci kwaśnych soli addycyjnych, ponieważ w tej postaci są szczególnie stabilne. W sposobie według wynalazku można jako środki wyjściowe stosować również sole addycyjne z kwasami związków o wzorze ogólnym 4. W tym przypadku do uwolnienia zasady o ogólnym wzorze 4, stosuje się zasadę, której zasadowość jest większa niż poprzedniej. Korzystnie stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych w takiej ilości, które nie tylko uwalnia zasadę, lecz dalej służy w reakcji z epichlorohydryną do wiązania powstającego kwasu solnego.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się po oddzieleniu rozpuszczalnika w postaci zasad. Zasady te można przekształcić w znany sposób w sole związków o wzorze ogólnym 1 poprzez dodanie obliczonych ilości kwasów organicznych lub nieorganicznych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą wraz ze stosowanymi zwykle nośnikami służyć

jako środki lecznicze w farmacji. Nośnikami mogą być substancje organiczne lub nieorganiczne korzystne do stosowania parenteralnego lub enteralnego, które nie wchodzi w reakcję ze związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku. Związki te mogą służyć do wytwarzania preparatów farmaceutycznych same lub w kombinacji z innymi znanymi środkami czynnymi.

Preparaty zawierające substancje czynne otrzymane sposobem według wynalazku mogą być poddawane sterylizacji i mogą zawierać również środki pomocnicze, przykładowo sole regulujące ciśnienie osmotyczne lub substancje buforowe. Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w następujących przykładach.

P r z y k ł a d I. Otrzymywanie chlorowodoru 1,2,3,4-czterowodoru-3-hydroksypirymido-[1,2-a]-benzimidazolu.

1,33 g (0,01 mola) 2-amino-benzimidazolu rozpuszcza się w 100 ml alkoholu i do roztworu dodaje się najpierw 0,4 g (0,01 mola) wodorotlenku sodu rozpuszczonego w 5 ml wody a następnie 0,92 g (0,01 mola) epichlorohydryny. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia przez trzy godziny. Przy końcu reakcji nie wydziela się już sól nieorganiczna. Wydzielony chlorek sodu odsąca się i przemywa dwukrotnie 5 ml alkoholu, po czym alkohol ten dodaje się do przesączu i odparowuje do suchej pozostałości. Otrzymuje się 1,8 g 1,2,3,4-czterowodoru-3-hydroksypirymido-[1,2-a]-benzimidazolu co stanowi 80% wydajności teoretycznej. Zasada jest białą krystaliczną substancją o temperaturze topnienia 158–160°C (4°C/min).

Analiza dla wzoru $C_{10}H_{11}N_3O$ (cięż. cząsteczkowy = 189,21)

Obliczono % C 63,48 H – 5,86 N – 22,21

Znaleziono % C 63,24 H – 5,80 N – 22,34

Zasadę rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu z acetonem i roztwór zakwasza do wartości pH = 3 kwasem solnym. Wydzielone białe kryształy odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny 1 : 1, alkoholu i eteru. Otrzymuje się chlorowodorek 1,2,3,4-czterowodoru-3-hydroksypirymido[1,2-a]-benzimidazolu z wydajnością 89%. Temperatura topnienia 214–216°C (4°C/min).

Analiza dla wzoru $C_{10}H_{11}N_3O \cdot HCl$ (cięż. cząsteczkowy = 225 68)

Obliczono % C – 53,22 H – 5,36% N – 18,62 Cl – 15,71

Znaleziono % C – 53,47 H – 5,57 N – 18,18 Cl – 16,09

Widmo MNR (w D_2O): 6,6–5,6 (5H, kompleks alifatyczny), 2,63 (4H/m, aromatyczny).

P r z y k ł a d II. Otrzymywanie chlorowodoru 3,4-dwuwodoru-3-hydroksy-7,8-dwumetylo-10-benzylu-2H-pirymido-[1,2-a]-benzimidazolinu.

2,51 g (0,01 mola) 1-benzylu-2-amino-5,6-dwumetylo-benzimidazolu zawiesza się w 100 ml alkoholu i dodaje zawiesinę wodorotlenku sodowego w 5 ml wody. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się słabo, aż do uzyskania jednorodnego roztworu, do którego dodaje się 0,92 g (0,01 mola) epichlorohydryny i utrzymuje w stanie wrzenia tak długo, aż przestanie się wydzielać chlorek sodu. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się, chlorek sodu odsąca i przemywa alkoholem. Przesącz połączony z alkoholem użytym do przemywania odparowuje się do suchej pozostałości, którą rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu i eteru przy wartości pH = 3, ustalonej kwasem solnym. Wydzielające się kryształy odsąca się, przemywa niewielką ilością rozpuszczalnika i następnie suszy. Otrzymuje się 2,8 g białego chlorowodoru 3,4-dwuwodoru-3-hydroksy 7,8-dwumetylo-10-benzylu-2H-pirymido-[1,2-a]benzimidazolinu, co stanowi 82% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia: 243–245°C (szybkość grzania 4°C/min). Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru produkt topnieje w temperaturze 258–260°C.

Analiza dla wzoru $C_{19}H_{21}N_3OHCl$ (cięż. cząsteczkowy = 343,86)

Obliczono % C – 66,37 H – 6,45 N – 12,22 Cl – 10,31

Znaleziono % C – 66,10 H – 6,22 N – 12,22 Cl – 9,99

P r z y k ł a d III. Otrzymywanie chlorowodoru 2,3,4,5-czterowodoru-4-hydroksy 1H(1,4)-dwuazepino-[1,2-a]-benzimidazolu. 22 g (0,1 mola) 2-aminometylo-benzimidazolu zawiesza się w 250 ml alkoholu. Do zawiesiny wprowadza się powoli, chłodząc alkoholowy roztwór 12 g (0,3 mola) wodorotlenku sodu i następnie 9,2 g (0,1 mola) epichlorohydryny. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzech godzin. Po ochłodzeniu odsąca się chlorek sodu i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem do suchej pozostałości. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie acetonu i alkoholu i doprowadza wartość pH roztworu do 3 za pomocą kwasu solnego. Wydziela się biały krystaliczny produkt, który odsąca się, przemywa niewielką ilością rozpuszczalnika i suszy. Otrzymuje się 20,9 g dwuchlorowodoru 2,3,4,5-czterowodoru-4-hydroksy-1H(1,4) dwuazepino[1,2-a]-benzimidazolu co stanowi 76% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia: 248–250°C (4°C/min). Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu z eterem produkt topnieje w temperaturze 251–253°C.

Analiza dla wzoru $C_{11}H_{13}N_3O \cdot 2HCl$ (ciężar cząsteczkowy = 276,16)s,

Obliczono % C — 47,84 H — 5,47 N — 15,22 Cl — 25,68

Znaleziono % C — 47,26 H — 5,26 N — 14,91 Cl — 24,99

Widmo MNR (w D_2O):

6,13 (2H/d)

4,90 — 5,40 (3H/m, kompleks)

4,88 (2H/s)

2,17 (4H/m, aromatyczny).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę metylową, a R_5 i R_6 łącznie oznaczają wiązanie chemiczne, przy czym R_3 i R_4 łącznie oznaczają grupę o wzorze ogólnym 2, w którym n ma wartość 0 lub 1, lub R_4 R_5 i R_6 łącznie oznaczają grupę o wzorze 3 a R_5 oznacza grupę benzylową, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami tych związków, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_7 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, a R_1 , R_2 i n mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w postaci soli addycyjnej z kwasem w obecności zasady, korzystnie w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego poddaje się reakcji z epichlorohydryną a następnie ewentualnie otrzymaną wolną zasadę przekształca się w jej sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolną zasadę.

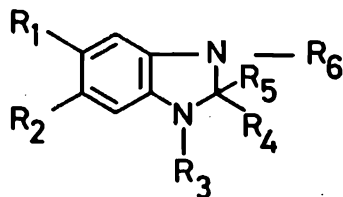
2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, korzystnie w mieszaninie alkoholu i wody

3. Sposób, według zastrz. 1 z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

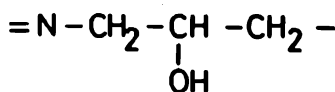
4. Sposób, według zastrz. 1 z n a m i e n n y t y m, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-aminobenzimidazol lub jego sól addycyjną z kwasem.

5. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-benzyl-2-amino-5,6-dwumetylobenzimidazol lub jego sól addycyjną z kwasem.

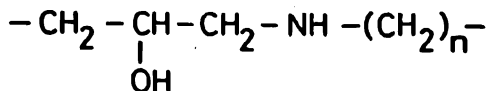
6. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-aminometylobenzimidazol lub jego sól addycyjną z kwasem.



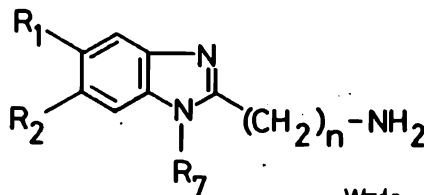
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4