



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.08.77 (P. 211467)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1980

Int. Cl.² C07D 235/24

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—6 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy a Ph oznacza grupę 1,2-fenilenową, zawierającą rodnik R₁—C(=O)— i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest nie podstawiony a R₁ oznacza rodnik etylowy i R stanowi grupę acetoksymetylową, oraz soli ze związkami o wzorze 1, wykazującymi właściwości solotwórcze.

Rodniki i związki określone przymiotnikiem niższe zawierają zwłaszcza co najwyżej 7, korzystnie co najwyżej 4 atomy węgla.

Niższą grupą alkanoiloksymetylową jest np. grupa acetoksymetylową, propionyloksymetylową, butyryloksymetylową, izobutyryloksymetylową, waleryloksymetylową, kaproiloksymetylową, lub pivaloiloksymetylową.

Niższa grupa alkoksylowa oznacza np. grupę metoksylo-
20
30

2

wą, IIIrz.-butyloksylową, n-pentyloksylową, lub n-heksyloksylową.

Niższym rodnikiem alkilowym jest np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, nabutyłowy, izobutyłowy, IIIrz.-butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy lub n-heptyłowy.

Chlorowcem jest zwłaszcza chlorowiec o liczbie atomowej co najwyżej 35, to jest flour, chlor lub brom.

Rodnik cykloalkilowy o 3—8 atomach węgla w pierścieniu stanowi np. rodnik cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptyłowy lub cyklooktyłowy. Te nowe związki wykazują 15
20
25
cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują one zwłaszcza działania przeciwalergiczne, które mogły zostać stwierdzone np. na szczurach w dawkach około 0,03—10 mg/kg po podaniu dożylnym i w dawkach około 1—100 mg/kg po podaniu doustnym w próbie biernej anafilaksji na skórze (odczyn PCA), którą przeprowadza się analogicznie do metody opisanej przez Goose i Blaira w Immunology, tom 16, strona 749 (1969), przy czym bierną anafilację na skórze wywołuje się sposobem opisanym przez Ovary'ego w Progra. Allergy, tom 5, strona 459 (1958).

Działanie przeciwalergiczne, zwłaszcza działanie powstrzymujące degranulację, można w badaniu in vitro stwierdzić za pomocą uwalniania histaminy z komórek otrzewnej szczurów w zakresie

dawkowania około 0,1–100 ug/ml w przypadku immunologicznie indukowanego uwalniania (przy czym np. są stosowane szczury zarażone *Nippostrongylus brasiliensis*) i około 1,0–100 ug/ml w przypadku chemicznie indukowanego uwalniania (przy czym wywołuje się to np. za pomocą polimeru N-4-metoksyfenyloetylo-N-metyloaminy). Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku nadają się zatem do stosowania jako środki hamujące reakcje alergiczne, np. do zapobiegania i leczenia schorzeń alergicznych, takich jak astma, zarówno nabyta jak i wrodzona, lub innych schorzeń alergicznych, takich jak alergiczne Rhinitis, np. gorączka sienna, Konjunktivitis, lub alergiczne Dermatitis, np. Urticaria lub egzema.

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie te związki o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową, wykazującą niższą grupę alkanoiloksyloową o co najwyżej 7 atomach węgla, np. grupę acetoksyloową, propionyloksyloową lub piwaloiloksyloową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propyloowy, izopropyloowy, n-butyloowy, izobutyloowy, III-rz.-butyloowy, n-pentyloowy, neopentyloowy, n-heksyloowy lub n-heptyloowy, albo oznacza rodnik cykloalkilowy, o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik cyklopropyloowy lub cykloheksyloowy, albo oznacza ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksyloową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksyloową i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, rodnik fenyloowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a Ph oznacza rodnik 1,2-fenylenowy, zawierający rodnik o wzorze R₁—C(=O)— i ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksyloową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksyloową i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, przy czym rodnik o wzorze R₁—C(=O)— zajmuje jakiekolwiek odpowiednie do podstawienia położenie, korzystnie położenie-4 i -5 rodnika 1,2-fenylenowego, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest nie podstawiony, R₂ oznacza rodnik etylowy a R stanowi grupę acetoksymetylową, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku wytwarza się przede wszystkim związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową wykazującą niższą grupę alkanoiloksyloową o co najwyżej 7 atomach węgla, np. acetoksyloową, R'₁ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla np. rodnik metylowy, etylowy, n-propyloowy, n-butyloowy, III-rz.-butyloowy, n-pentyloowy, n-heksyloowy lub n-heptyloowy, albo oznacza

rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropyloowy lub cykloheksyloowy, albo rodnik fenyloowy, R'₂ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a R₃ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoksyloową o co najwyżej 4 atomach węgla np. grupę metoksyloową, lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze R'₁—C(=O)— i grupa R₃, o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, mogą zajmować dowolne z odpowiednich do podstawienia położenia, korzystnie położenia-5 i -6 pierścienia benzimidazolowego, pod warunkiem, iż R'₁ zawiera co najmniej dwa atomy węgla, gdy R₃ oznacza atom wodoru, R'₂ oznacza rodnik etylowy, a R' oznacza grupę acetoksymetylową, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1a.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem, polegającym według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie cyklizuje się w środowisku bezwodnika kwasu karboksyloowego działaniem kwasu Lewisa, korzystnie chlorku cynkowego.

Związki 1,2-nitroanilinowe o wzorze 2 o ile nie są one znane, można wytwarzać np. wychodząc z odpowiednich chlorobenzenów o wzorze H—PhH—Cl, acylując je w znany sposób, np. na drodze reakcji ze związkiem o wzorze R₁—COHal lub (R₁CO)₂O w obecności trójtlenku glinowego, nitrując tak otrzymany związek o wzorze R₁—CO—PhH—Cl układem kwas azotowy/kwas siarkowy i poddając reakcji tak otrzymany związek chloronitrowy o wzorze R₁—CO—Ph(Cl)—NO₂ z amoniakiem lub z aminą o wzorze R₂NH₂.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substraty, które prowadzą do otrzymania związków omówionych we wstępie opisu jako szczególnie cenne.

Substancje czynne o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole, stosuje się w preparatach farmaceutycznych. W przypadku tych preparatów farmaceutycznych chodzi o preparaty do dojelitowego, to jest doustnego, nosowego lub doodbytniczego, oraz pozajelitowego lub miejscowego podawania stałocięplnym, zawierające samą substancję farmakologicznie czynną lub łącznie z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem. Dozowanie tej substancji czynnej zależy od gatunku stałocięplnych, wieku i indywidualnego stanu pacjenta oraz od sposobu aplikowania. To nowe preparaty farmaceutyczne zawierają np. do około 95%, korzystnie około 5–90%, tej substancji czynnej. Nowe preparaty farmaceutyczne występują np. w takich dawkach jednostkowych, jak drażetki, tabletki, kapsułki lub czopki, oraz ampułki, nadto preparaty do inhalacji, a ponadto farmaceutyczne preparaty dające się stosować miejscowo i lokalnie (np. do insuflacji).

Nowe preparaty farmaceutyczne sporządza się w

znany sposób, np. za pomocą tradycyjnych sposobów mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania i liofilizowania. I tak farmaceutyczne preparaty do podawania doustnego można sporządzić, gdy substancję czynną złączy się ze stałymi nośnikami, otrzymaną mieszaninę ewentualnie zgranuluje się, a mieszaninę lub granulację, w razie potrzeby lub konieczności dodawszy odpowiednie substancje pomocnicze, przetwarza się do postaci tabletek lub rdzeni drażetek.

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza wypełniacze, takie jak cukry, np. laktoza, sacharoza, mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe, np. fosforan trójwapniowy lub dwuwodorofosforan wapniowy, dalej środki wiążące, takie jak klej skrobiowy z zastosowaniem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyna, tragakant, metylceluloza i/lub poliwinylpirolidon, i/lub w razie potrzeby środki rozkruszające, takie jak wyżej podane skrobie, nadto karboksymetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy lub jego sól, taka jak alginian sodowy. Środkami pomocniczymi są przede wszystkim regulujące płynność i środki poślizgowe, np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole, takie jak stearynian magnezu lub stearynian wapniowy, i/lub glikol polietylenowy.

Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie, ewentualnie na sok żołądkowy odporne powłoki, przy czym m. in. stosuje się stężone roztwory cukrów, ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy i/lub dwutlenek tytanu, roztwory lakiernicze w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników albo, w przypadku wytwarzania powłok odpornych na sok żołądkowy stosuje się roztwory odpowiednich preparatów celulozowych, takich jak octanofłalan celulozy lub ftalan hydroksypropylometylocelulozy. Do tabletek lub powłok drażetek można wprowadzać barwniki lub pigmenty, np. w celu identyfikacji lub do znakowania różnych dawek substancji czynnej.

Dalszymi, dającymi się stosować preparatami farmaceutycznymi są kapsułki łączone z żelatyny, oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, takiego jak gliceryna lub sorbit. Kapsułki łączone mogą zawierać substancję czynną w postaci granulatu, np. w mieszaninie z wypełniaczem, takim jak laktoza, ze środkiem wiążącym, takim jak skrobie i/lub środkiem poślizgowym, takim jak talk lub stearynian magnezu, i ewentualnie ze stabilizatorami.

W miękkich kapsułkach jest substancja czynna korzystnie rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, takich jak oleje tłuszczowe, olej parafinowy lub ciekłe glikole polietylenowe, przy czym może być dodawany również stabilizator.

Do dających się stosować doodbytniczo preparatów farmaceutycznych zaliczają się np. czopki, składające się z kompozycji substancji czynnej z

podstawową masą czopkową. Jako podstawowa masa czopkowa nadają się np. naturalne lub syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, glikole polietylenowe lub wyższe alkohole. Nadto można stosować doodbytniczo kapsułki żelatynowe, zawierające kompozycję substancji czynnej z podstawową masą czopkową, a do podstawowych mas czopkowych zaliczają się np. ciekłe trójglicerydy, glikole polietylenowe lub węglowodory parafinowe.

Do pozajelitowego podawania nadają się przede wszystkim roztwory wodne substancji czynnej o postaci rozpuszczalnej w wodzie, np. soli rozpuszczalnej w wodzie, nadto zawiesiny substancji czynnej, takie jak oleiste zawiesiny do wstrzykiwań, przy czym stosuje się odpowiednie lipofilowe rozpuszczalniki lub zaróbki, takie jak oleje tłuszczowe, np. olej sezamowy, lub syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylowy lub trójglicerydy, albo nadają się wodne zawiesiny do wstrzykiwań, zawierające substancję podwyższającą lepkość, np. sól sodową karboksymetylocelulozy, sorbit i/lub dekstran, i ewentualnie stabilizatory.

Preparatami inhalacyjnymi do leczenia dróg oddechowych na drodze podawania nosowego lub podoliczkowego są np. aerozole lub rozpylacze, które substancję farmakologicznie czynną mogą rozpraszać w postaci pudru lub w postaci kropli roztworu lub zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozpraszających puder zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy o temperaturze wrzenia niższej niż temperatura pokojowa, oraz w razie potrzeby nośniki, takie jak ciekłe lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo czynne i/lub stałe rozcieńczalniki. Preparaty, w których substancja farmakologicznie czynna występuje w roztworze, zawierają oprócz tej substancji odpowiedni środek napędzający, nadto w razie konieczności dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędzającego można też stosować powietrze pod ciśnieniem, przy czym uzyskuje się je w zależności od potrzeby za pomocą urządzenia sprężającego lub rozprężającego.

Farmaceutycznymi preparatami do stosowania miejscowego i lokalnego są np. do leczenia skóry płukanki i kremy, zawierające ciekłą lub półciekłą emulsję olej-w-wodzie lub woda-w-oleju, i maście (przy czym zawierają one korzystnie środek konserwujący); do leczenia oczu krople do oczu, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym, i maście do oczu, wytwarzane korzystnie w postaci wyjałowionej; do leczenia nosa pudry, aerozole i rozpylacze (podobnie jak opisano wyżej dla leczenia dróg oddechowych), oraz zgrubne pudry, aplikowane przez szybkie inhalowanie nozdrzami, i krople do nosa, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym; albo do lokalnego leczenia ust cukierki do ssania, zawierające substancję czynną w masie sporządzonej na ogół z cukru lub tragakantu, do której można dodawać sub-

stancje smakowe, oraz pastylki, zawierające substancję czynną w obojętnej masie, składającej się np. z żelatyny i gliceryny lub cukru i gumy arabskiej.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich sole stosuje się jako substancje farmakologicznie czynne, zwłaszcza jako środki przeciwalergiczne, korzystnie w postaci preparatów farmaceutycznych. Dzienna dawka, którą podaje się stałocieplnemu o ciężarze około 70 kg, wynosi w zależności od postaci podawania około 2—7000 mg.

Podany niżej przykład objaśnia bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. W przykładzie temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład. 2,64 g N-etylo-4-butyrylo-5, N-dwumetylo-1,2-nitroaniliny rozpuszcza się w 10 ml bezwodnika octowego, zadaje 1,4 g bezwodnego chlorku cynkowego i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Całość chłodzi się, wlewa do roztworu octanu sodowego o temperaturze lodu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i zateża. Jako pozostałość otrzymuje się 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazol w postaci drobnych igieł krystalicznych, po przekrystalizowaniu z układu octan etylowy/eter naftowy wykazujących temperaturę topnienia 95,5—96,5°.

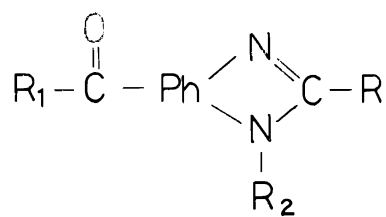
Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej. 12,1 g 4-chloro-2-metylo-4-nitrobutyrofenu rozpuszcza się w 100 ml etanolu, zadaje 5,9 g N-metyloetyloaminy, ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i odparowuje do sucha. Z pozostałości sporządza się

zawiesinę w nasyconym roztworze wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odparowaniu ekstraktu otrzymuje się N-etylo-4-butyrylo-5, N-dwumetylo-1,2-nitroanilinę o temperaturze topnienia 57—58°.

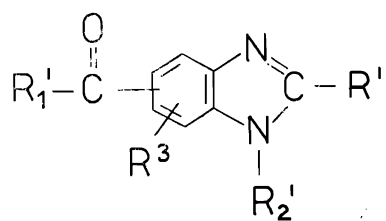
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkanooiloksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy a Ph oznacza grupę 1,2-fenyleneową, zawierającą rodnik R₁—C(=O)— i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony a R₁ oznacza rodnik etylowy i R stanowi grupę acetoksymetylową, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, cykliczuje się w środowisku bezwodnika kwasu karboksylowego działaniem kwasu Lewisa, korzystnie chlorku cynkowego.

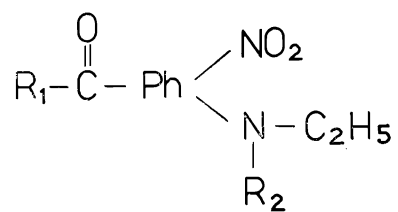
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N-etylo-4-butyrylo-5, N-dwumetylo-1,2-nitroanilinę w środowisku bezwodnika octowego poddaje się działaniu chlorku cynkowego, otrzymując 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazol.



Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2