

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145757 B

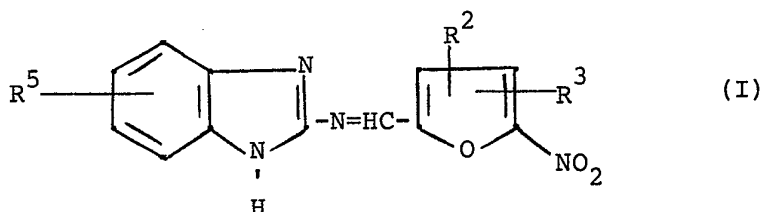
DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



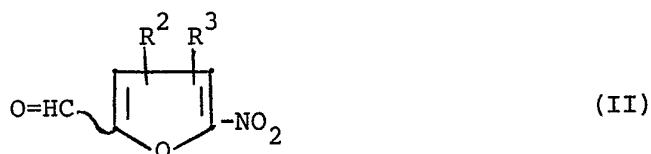
-
- (21) Ansøgning nr. 3106/81 (51) Int.Cl.³ C 07 D 405/12
(22) Indleveringsdag 13. jul. 1981
(24) Løbedag 15. sep. 1976
(41) Alm. tilgængelig 13. jul. 1981
(44) Fremlagt 21. feb. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. 4149/76
(30) Prioritet 16. sep. 1975, CI 1605, HU
- (71) Ansøger CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA R.T., Buda=
pest, HU.
(72) Opfinder Geza Toth, HU: Istvan Toth, HU.
- (74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.
-
- (54) Analogifremgangsmåde til fremstil=
ling af benzimidazolderivater eller
syreadditionssalte deraf.

DK 145757 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, terapeutiske aktive benzimidazolderivater med den almene formel



i hvilken R^2 , R^3 og R^5 hver for sig betyder hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl, eller syreadditionssalte deraf, og denne fremgangsmåde er ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at man omsætter det tilsvarende 2-amino-benzimidazolderivat med et aldehyd med den almene formel



i hvilken R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, idet et dannet benzimidazolderivat med formlen (I) eventuelt omdannes til et syreadditionssalt deraf, eller det nævnte derivat frigøres fra et syreadditionssalt deraf.

Betegnelsen "alkyl" dækker ligekædede eller forgrenede, mættede, aliphatiske carbonhydridgrupper med 1-4 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, eller n-butyl.

Syreadditionssaltene af forbindelserne med formlen I kan dannes med uorganiske eller organiske syrer, f.eks. hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, eddikesyre eller myresyre. De syreadditionssalte, der skal anvendes terapeutisk, er de, som dannes med farmaceutisk acceptable syrer.

Særligt foretrukne derivater med formlen (I) er de følgende forbindelser:

2-(5-nitro-furfuryliden)-amino-benzimidazol og

2-(5'-nitro-furfuryliden)-amino-5-methyl-benzimidazol.

0

Ifølge en foretrukken udførelsesform for den omhand-
 lede fremgangsmåde anvendes der som aldehyd med formlen (II)
 5-nitro-furaldehyd eller et reaktionsdygtigt derivat deraf,
 fortrinsvis et egnet acylat, f.eks. 5-nitro-furfuryliden-
 5 -diacetat eller -dipropionat. Fremgangsmåden udføres for-
 trinsvis i et organisk opløsningsmiddel. Som organisk op-
 løsningsmiddel kan der anvendes eddikesyreanhydrid. Frem-
 gangsmåden kan gennemføres ved stuetemperatur eller under
 let opvarmning.

10

Forbindelserne med formlen (I) kan omdannes til deres
 syreadditionssalte på konventionel måde.

Forbindelserne med formlen (I) og deres syreadditions-
 salte besidder værdifulde kemoterapeutiske fungicide egen-
 skaber og kan derfor anvendes i human og veterinær terapi,
 jfr. følgende forsøgsresultater:

15

Fungicid virkning mod

Forbindelse	Aspergillus	Rebenperonospora	Staph.aureus
iflg. eks. 1	6	4	8
Benomyl *) (kendt)	4	2	2

20

8 = fortrinlig virkning

6 = god virkning

4 = middel virkning

2 = ringe virkning

0 = ingen virkning

25

*) Benomyl = methyl-1-(butyl-carbamoyl)-benzimidazol-
 -2-yl-carbamat.

30

Med de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser
 kan der tilvejebringes farmaceutiske præparater til anven-
 delse i human og veterinær terapi, hvilke præparater inde-
 holder mindst én forbindelse med formlen (I) eller et syre-
 additionssalt deraf i blanding med egnede farmaceutisk ac-
 ceptable faste eller flydende bærestoffer eller fortyndings-
 midler.

35

0

Det bemærkes, at der i britisk patentskrift nr. 1.193.462 (svarende til USA-patentskrift nr. 3.541.213) er beskrevet visse substituerede 2-amino-benzimidazoler og deres anvendelse til hindring eller mildning af beskadigelser fremkaldt af svampe og mider. I tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.945.220 er der beskrevet en fremgangsmåde til bekæmpelse af parasitære sygdomme hos dyr, og i britisk patentskrift nr. 1.238.977 er der beskrevet fremstilling af 1-carbamoyl-substituerede 2-benzimidazol-carbamater ved omsætning af et alkyl-2-benzimidazol-carbamat med et passende isocyanat.

De nævnte to britiske patentskrifter omhandler lignende benzimidazol-carbamater som de i det nævnte tyske offentliggørelsesskrift omhandlede, og disse forbindelser har en væsentlig strukturel forskel fra de her omhandlede forbindelser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

20

Eksempel 1

200 g (1,5 mol) 2-amino-benzimidazol suspenderes i 1200 ml acetone, hvorpå der under intensiv omrøring tilsættes 265 g 5-nitro-furaldehyd. Den krystallinske reaktionsblanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, medens der tilsættes 600 ml acetone. De fældede krystaller skilles fra ved filtrering, vaskes med 1 liter acetone og tørres i vakuum ved 40-60°C. Herved fås 325 g 2-(5-nitro-furfuryliden)-amino-benzimidazol.

30

Analyse for $C_{12}H_8N_4O_3$:

	Beregnet	Fundet
C	56,2 %	56,3 $\pm$ 1 %
H	3,01%	3,3 $\pm$ 0,3%
N	21,85%	21,57 %

35

0

Eksempel 2

5

10

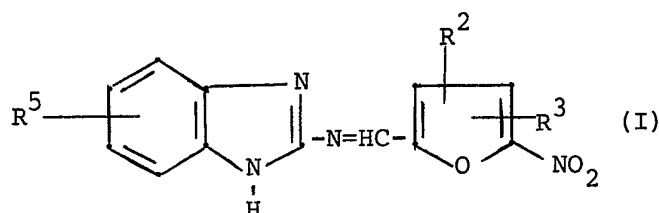
14,7 g (0,1 mol) 2-amino-5-methyl-benzimidazol suspenderes i 20 ml acetone, hvorpå der under intensiv omrøring tilsættes 17,6 g 5-nitro-furaldehyd. Den krystallinske reaktionsblanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, medens der tilsættes 80 ml acetone. De udfældede krystaller skilles fra ved filtrering, vaskes med acetone og tørres i vakuum ved 40-60°C. Herved fås der 20 g 2-(5'-nitro-furfuryliden)-amino-5-methyl-benzimidazol med smp. 160-162°C.

0

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzimidazolderivater med den almene formel

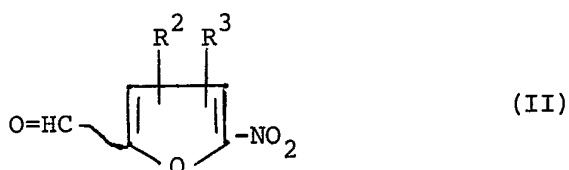
5



10

i hvilken R^2 , R^3 og R^5 hver for sig betyder hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl, eller syreadditionssalte deraf, kendet ved, at man omsætter det tilsvarende 2-amino-benzimidazolderivat med et aldehyd med den almene formel

15



20

i hvilken R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, idet et dannet benzimidazolderivat med formlen (I) eventuelt omdannes til et syreadditionssalt deraf, eller det nævnte derivat frigøres fra et syreadditionssalt deraf.

25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at der som aldehyd med formlen (II) anvendes 5-nitro-furaldehyd.

30

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendet ved, at omsætningen udføres i et organisk opløsningsmiddel.

Fremdragne publikationer: