



Patent, dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.04.78 (P. 205982)

Pierwszeństwo: 12.04.77 Luksemburg

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 10.05.1982

Int. Cl.² C07D 235/28



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o działaniu przeciwo-baczym do zwalczania pasożytów jelit, zwłaszcza przywr u zwierząt domowych i użytkowych.

Nowe substancje czynne odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanioilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilo-sulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenylosulfonylową lub grupę p-metylofenylosulfo-nylową, R₂ i R₄ niezależnie od siebie oznaczają atom wodo-ru, atom chlorowca lub grupę metylową, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksylo-wą, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójlfluorometylową, grupę nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R₁ oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R₁ stanowi atom wodoru, obejmują możliwe tautomeryczne związki o wzorze 1.

Pod określeniem atomu chlorowca jako znaczenia sym-boli R₂, R₃ i R₄ we wzorze 1 oraz jako znaczenia symbolu Y we wzorze 4 należy rozumieć korzystnie atom chloru lub bromu.

W opisie pod określeniem pasożyty jelit należy rozumieć

2

robaki obłe, tasiemce i przywry, pasożytujące w przewodzie żołądkowo-jelitowym lub w innych narządach.

Spośród pasożytów wewnętrznych, występujących u stałocieplnych, zwłaszcza pasożyty jelit powodują znaczne szkody. I tak zwierzęta opalone przez te pasożyty wykazują nie tylko powolniejszy wzrost i wyraźnie zmniej-szoną wartość użytkową lecz też niekiedy tak silne uszko-dzenia, że chore zwierzęta zdychają. Aby w hodowli zwierząt zapobiec lub przynajmniej zmniejszyć tego rodzaju straty wydajności, które przy epidemicznym wystąpieniu poraże-nia robakami mogą w stadach bydła przybrać poważne rozmiary, starano się nieprzerwanie opracować środek do zwalczania pasożytów jelit oraz ich stadiów rozwojowych.

Wprawdzie znany jest szereg substancji o działaniu przeciwo-baczym, jednak te substancje czynne nie mogą w żadnej mierze spełnić postawionych wymagań, gdyż one np. przy podawaniu dopuszczalnych dawek nie w każdym przypadku wykazują wystarczającą czynność albo przy terapeutycznie skutecznym dozowaniu wywołują niepożądane działania uboczne, takie jak zatrucia.

I tak np. w brytyjskim opisie patentowym nr 1344548 i we francuskim opisie patentowym nr 1476558 omówiono pochodne benzimidazolu dla zastosowań w różnych dzie-dzinach, między innymi w tym ostatnim opisie patento-wym ogólnikowo wspomniano o możliwości stosowania przeciwko pasożytom jelit.

Stwierdzono, że nowe pochodne benzimidazolu o wzorze 1 nadają się znakomicie do zwalczania pasożytów jelit.

Pochodne benzimidazolu o wzorze 1 odznaczają się górującą czynnością przeciwo-baczą, zwłaszcza prze-

ciwko przywiom, przy czym należy szczególnie wyróżnić ich działanie przeciwko motylicom, takim jak motyllica wątrobowa (*Fasciola hepatica*).

Spółród nowych substancji korzystnymi pod względem skuteczności są związki objęte ograniczonym wzorem 2, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksykarbonylową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzoilową, R₂ oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę metylową, X oznacza atom tlenu lub siarki, a Y oznacza atom chlorowca, grupę metylową, metoksylową, metylotio, metylosulfonową, metylosulfonową, nitrową, hydroksylową, cyjanową lub acetylową, a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku gdy jeden z obu rodników R i R₁ oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R₁ stanowi atom wodoru, możliwe tautomeryczne związki o wzorze 2.

Ponadto wysoką aktywnością odznaczają się związki o ograniczonym wzorze 3, w którym R₃ oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę metylową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę metylową, metoksylową, metylotio, metylosulfonową, cyjanową lub acetylową, a m oznacza liczbę 0, 1 lub 2, oraz możliwe tautomeryczne związki o wzorze 3.

Poza tym korzystnym działaniem terapeutycznym wyróżniają się związki o ograniczonym wzorze 4, w którym R₃ oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę metylową, Y oznacza atom chlorowca lub grupę metylową pod warunkiem, że w związanym przez atom tlenu rodniku fenylowym położenie-2 musi być zawsze obsadzone podstawnikiem odpowiadającym znaczeniu symbolu Y a położenie-6 ma być zawsze nie obsadzone, i m oznacza liczbę 1 lub 2, oraz możliwe tautomeryczne związki o wzorze 4.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na otrzymaniu w pierwszym etapie związku o wzorze 1a z tego samego substratu o wzorze 5 na drodze kilku odmian postępowania, i na ewentualnym przekształceniu w drugim etapie związków o wzorze 1a w związki o wzorze 1b, 1c lub 1d, objęte ogólnym wzorem 1, co świadczy o jednolitości tego jedno- lub ewentualnie dwuetapowego sposobu postępowania.

Odmiany a (-e) postępowania w etapie I

a) Reakcję prowadzi się według schematu 1, w którym R₂, R₃, R₄, X, Y i m mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Reakcja ta zachodzi w temperaturze 10—150°C, korzystnie w temperaturze 30—100°C w środowisku wody lub rozpuszczalnika organicznego w obecności zasady.

Do rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. alkohole, takie jak metanol, etanol lub alkohole propylowe, albo węglowodory, takie jak benzen lub toluen, albo chlorowane węglowodory, takie jak chlorobenzen lub chlorek metylenu. Pod określeniem zasady należy rozumieć alkalia, trzeciorzędowe aminy lub zasady organiczne, takie jak pirydyna.

b) Reakcję prowadzi się według schematu 2. Reakcja ta zachodzi w temperaturze 20—150°C, korzystnie w temperaturze 50—100°C, w środowisku wody lub rozpuszczalnika organicznego.

Do rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. alkohole, takie jak metanol, etanol lub alkohole propylowe, albo węglowodory, takie jak benzen lub toluen, albo chloro-

wane węglowodory, takie jak chlorobenzen lub chlorek metylenu.

c) Reakcję prowadzi się według schematu 3. Reakcja ta zachodzi na drodze stopienia razem reagentów w temperaturze 150—220°C, korzystnie w temperaturze 170—180°C, przy czym substrat o wzorze 5 musi występować w postaci chlorowodoru.

d) Reakcję prowadzi się według schematu 4. Reakcja ta zachodzi w temperaturze 0—120°C, korzystnie w temperaturze 20—80°C, w środowisku wody lub organicznego rozpuszczalnika obojętnego względem reagentów.

Do obojętnych rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. etery, takie jak dioksan lub czterowodorofuran albo węglowodory, takie jak benzen lub toluen, albo chlorowane węglowodory, takie jak chlorobenzen lub chloroform.

e) Reakcję prowadzi się według schematu 5. Reakcja ta zachodzi w temperaturze 60—180°C, korzystnie w temperaturze 80—150°C bez rozpuszczalnika lub w obecności wody lub alkoholu, takiego jak metanol, etanol albo alkohole propylowe, przy czym substrat o wzorze 5 musi występować w postaci chlorowodoru.

Metody stosowane do wytwarzania związków o wzorze 1a w postępowaniu według etapu I są analogiczne do sposobów znanych z następujących pozycji literaturowych: J.Chem.Coc. 1950, 1515—1519, Org.Syntheses Coll.Vol. IV, 569—570, J. prak.Chemie 75 (1907) 323—327, Chem. Ber. 20 (1887) 228—232, Ann. 221, (1883) 1—34, Ann. 223, (1885) 243—247.

W sposobie według wynalazku otrzymane związki o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w etapie II w nowe związki o wzorach 1b, 1c lub 1d, przy czym reakcje prowadzi się według schematu 6, w którym R, R₁, R₂, R₃, X, Y i m mają znaczenia podane przy omawianiu wzoru, z tym ograniczeniem, że R względnie R₁ nie mogą być atomem wodoru, a Z jest specjalnie zdefiniowane w omówionych następnie wariantach a (-c) postępowania w etapie II.

Warianty a (-c) postępowania w ewentualnym etapie II

a) W schemacie 6 symbol Z oznacza (R₁)₂O albo (R)₂O albo R₁-Hal albo R-Hal, przy czym R₁ lub R oznacza grupę alkanoilową a Hal oznacza atom chlorowca.

Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od -20°C do +100°C, korzystnie w temperaturze 0—60°C, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego w ewentualnej obecności zasad organicznych lub nieorganicznych.

Do rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. etery, takie jak dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory, takie jak benzen lub toluen a ponadto dwumetyloformamid. Pod określeniem zasad należy rozumieć np. pirydynę lub NaH.

b) W schemacie 6 symbol Z oznacza R₁Cl lub RCl albo R₁-ester lub R-ester, przy czym R₁ względnie R oznacza grupę alkilosulfonylową, fenylosulfonylową lub p-metylofenylosulfonylową.

Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od -20°C do +100°C, korzystnie w temperaturze 0—60°C, w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych w ewentualnej obecności zasad organicznych lub nieorganicznych.

Do rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. etery, takie jak dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory, takie jak benzen lub toluen, a ponadto dwumetyloformamid.

c) W schemacie 6 symbol Z oznacza R₁-Hal albo R-Hal, przy czym R₁ lub R oznacza grupę alkoksykarbonylową a Hal oznacza atom chlorowca.

Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od -20°C do $+100^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^{\circ}\text{C}$, w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych w ewentualnej obecności zasad organicznych lub nieorganicznych.

Do rozpuszczalników organicznych zaliczają się np. eter, takie jak dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory, takie jak benzen lub toluen, a ponadto dwumetyloformamid. Pod określeniem zasad należy rozumieć np. pirydynę lub NaH.

W przypadku metod stosowanych do wytwarzania związków o wzorze 1b, 1c i 1d w postępowaniu według etapu II chodzi o metody analogiczne do sposobów znanych z J.Het.Chem. 6 (1969) 23—28.

Nowe, wytworzone sposobem według wynalazku substancje czynne stosuje się do zwalczania pasożytów jelit u zwierząt domowych i użytkowych, takich jak bydło, owce, kozy, koty i psy. Można je podawać zarówno w pojedynczych dawkach jak i wielokrotnie, przy czym poszczególne dawki w zależności od gatunku zwierzęcia wynoszą 0,5—100 mg na 1 kg ciężaru osobnika. Dzięki przedłużonemu podawaniu można w niektórych przypadkach osiągnąć silniejsze działanie lub mogą wystarczyć mniejsze dawki całkowite. Te substancje czynne lub zawierające je mieszaniny można także dodawać do pasz lub napojów. Gotowe pasze zawierają substancje o wzorze 1 korzystnie w stężeniu 0,005—0,1% wagowych. Środki można podawać zwierzętom doustnie lub dożołądkowo w postaci roztworów emulsji, zawiesin (Drenches) proszków, tabletek, pigułek lub kapsułek. Do sporządzania tych postaci preparatów stosuje się np. znane stałe nośniki, takie jak kaolin, talk, bentonit, sól kuchenna, fosforan wapnia, mączka z nasion bawełny, albo ciecz nie reagująca z substancją czynną, takie jak oleje i inne, dla zwierzęcego organizmu nieszkodliwe rozpuszczalniki i rozcieńczalniki. O ile fizyczne i toksykologiczne właściwości roztworów lub emulsji na to zezwalają, można zwierzętom wstrzykiwać substancje czynne np. podskórnie. Nadto możliwe jest też podawanie zwierzętom tych substancji czynnych za pomocą lizawek (soli) lub bloków melasy.

Jeśli te środki występują w postaci koncentratu paszowego, to jako nośniki stosuje się np. siano, pasza produkcyjna, zboże pastewne lub koncentraty proteinowe. Pasy takie oprócz tych substancji czynnych mogą zawierać jeszcze substancje dodatkowe, witaminy, antybiotyki, chemoterapeutyki i inne pestycydy; mianowicie substancje bakteriostatyczne, fungistatyczne, koksydiostatyczne lub też preparaty hormonalne, substancje o działaniu anaboliczym lub inne sprzyjające wzrostowi, wywierające wpływ na jakość mięsa zwierząt rzeźnych lub w inny sposób potrzebne dla organizmu. Nowe substancje czynne można również łączyć z innymi substancjami przeciwbaczo-
50 wymi w celu rozszerzenia zakresu działania lub dopasowania do danych warunków. Do takich dodatków zaliczają się środki oblenicobójcze, np. Alcopar, Ascaridol, Banminth II, Bephenium, Cambendazol, Coumaphos, Cyanin, Dithylcarbamazin, DDVP, 1,4-dwu- (D-glikonylo) -piperazyna, Dithiazanin, Dow ET/57 Dowco 132, Gainex, Hexachlorophen, heksylozorcyna, Jonit, Levamisol, fiolet metylenowy, 1-metylo-1-tridecylopiiperazyniokarboksylan-4 etylowy, Methyridin, Neguvon, Nematodin, Namural, Nidanthel, Parbendazol, Parvex Phenothiazin, piperazyna, polimetylenopiperazyna, Pyrantel, Pyrvinimembonet, Rame-
60 tin, Ronnel, Santoin Shell 1808, Stilbazium, Tetramisol, Thienium, Thiabendazol, Thymolan, Vermella, Mebendazol, Oxybendazol, Fenbendazol, Albendazol lub Oxyfen-

dazol, albo środki przeciwtasiemcowe; np. Acranil, Arecolin, Aterbin, Bithionol, Bithionol-sulfoxid, Bunamidin, Cestondin, Cambendazol, dwulaurynian dwubutylocynowy, Dichlorophen, dwuchlorek dwuoktylocynowy, laurynian dwuoktylocynowy, Filixsaure, Hexachlorophen, Mepaesin, Nidanthel, Praziquanthal, Terenol lub Yomesan.

Sporządzanie nowych środków przeciwbaczo-
10 nych następuje w znany sposób, na drodze łącznego zmieszania i zmielenia substancji czynnych o wzorze 1 z odpowiednimi nośnikami, ewentualnie wobec dodatku obojętnych względem substancji czynnej dyspergatorów lub rozpuszczalników.

Substancje czynne mogą występować i być stosowane w następujących postaciach preparatów: preparaty stałe, takie jak granulaty, granulaty powlekane, granulaty impregnowane, granulaty jednorodne lub dyspergowalne w wodzie koncentraty substancji czynnej (proszki zwilżalne), oraz preparaty ciekłe, takie jak roztwory, pasty, emulsje a zwłaszcza gotowe do użytku zawiesiny (Drenches).

Granulacja nośnika dla środków pylistych i proszków zwilżalnych wynosi celowo około 0,1 mm a dla granulatów 0,01—0,5 mm.

Stężenie substancji czynnej w stałych postaciach preparatów wynosi 0,5—80% a w ciekłych postaciach preparatów wynosi 0,5—50%.

Do mieszanin tych można nadto wprowadzać stabilizującą substancję czynną dodatki i/lub niejonowe, anionoc-
25 zynne i kationocynne substancje, które np. zapewniają lepszą zwilżalność (zwilżacze) lub dyspergowalność (dyspergatory).

Sporządzanie dyspergowalnej w wodzie mieszaniny proszkowej prowadzi się następująco: 25 części wagowych substancji czynnej o wzorze 1 miesza się w mieszarce intensywnie z 7,5 częściami wagowymi wchłaniającego nośnika, np. kwasu krzemowego, 59,4 częściami wagowymi nośnika, np. Bolus alba lub kaolinu, 0,5 części wagowej kwasu oleinowego i 5,3 częściami wagowymi oktylofenylo-
35 wu eteru glikolu polietylenowego oraz 2,3 częściami wagowymi pochodnej stearylobenzimidazolu.

Tę mieszaninę miele się w dezintegratorze lub mikro-
40 nizerze powietrznym na cząstki o wielkości 5—15 μm . Z tak otrzymanego proszku zwilżalnego otrzymuje się łatwo zawiesinę w wodzie.

Podane przykłady I—IV objaśniają bliżej sposób według wynalazku a przykład V objaśnia właściwości nowych
45 związków, wytworzonych sposobem według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie 5-chloro-6-(2',4'-dwuchloro-
50 rofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolotjonu-2.

256,2 g 4-chloro-5-(2',4'-dwuchloro-
55 rofenoksy) - fenyleno-
dwuaminy-1,2 dodaje się do roztworu 135,6 g wodorotlenku potasowego w 540 ml absolutnego etanolu. Następnie mieszając w temperaturze pokojowej bez zewnętrznego chłodzenia wkrapla się do mieszaniny w ciągu 0,5 godziny 480,2 g dwusiarczku węgla. Reakcja ta jest lekko egzotermiczna. Podczas drugiego kwadransu dodawania wytrąca się brunatny osad. Następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i utrzymuje w ciągu 6 godzin na łaźni o temperaturze 60°C , po czym miesza się nadal w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Zawiesinę tę wlewa się do 6 litrów wody z lodem, osad odsąca się, przemywa 3 litrami wody i suszy w temperaturze 50°C pod próżnią. Surowy produkt rozpuszcza się w 10 litrach gorącego acetonu, roztwór klaruje się węglem aktywnym, sący przez preparat ziemi okrzemkowej o nazwie Hyflosupercel, zateża do objętości 4 litrów a następnie chłodzi do temperatury 0°C . Utworzony osad odsąca
65

się, przemycia acetonem i suszy w temperaturze 40°C pod próżnią. Otrzymuje się 266 g 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2 o temperaturze topnienia 309—311°C, z wydajnością 91%.

Przykład II. Wytwarzanie 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2.

Z 23,4 g 4-chloro-5-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-fenylenodwuaminy-1,2 sporządza się zawiesinę w 20 ml dioksanu. Do niej mieszając wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 9 g tiofosgeny w 100 ml dioksanu. Temperatura wzrasta z 20°C do 34°C, przy czym stopniowo powstaje roztwór. Po upływie 15 minut roztwór ogrzewa się do temperatury 70°C, nadal miesza się w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego i dwukrotnie wytrąca z porcjami po 200 ml chloroformu. Warstwę wodną zakwasza się stężonym kwasem solnym do odczynu o wartości pH=1, utworzony osad odsącza i przemycia wodą do chwili, w której przepluczyny wykażą odczyn obojętny. Surowy produkt rozpuszcza się w gorącym dioksanie, roztwór zadaje się węglem aktywnym, sączy, rozcieńcza gorącą wodą i chłodzi. Po odsączeniu i osuszeniu pod próżnią otrzymuje się 18 g 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2 o temperaturze topnienia 309—311°C, z wydajnością 74%.

Przykład III. Wytwarzanie 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-1 (3)-metoksykarbonylo-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2.

Do ochłodzonego do temperatury 18°C roztworu 10,5 g 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2 w 100 ml pirydyny mieszając i chłodząc wkrapla się 8 g chloromrówczanu metylowego. Mieszaninę nadal miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wlewa się do mieszaniny 200 ml stężonego kwasu solnego i 350 g lodu a osad odsącza się na nūczy. Odsączony plasek przemycia się wodą do odczynu obojętnego, suszy w temperaturze pokojowej, rozprawdza w 100 ml absolutnego etanolu, ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie chłodzi do temperatury 5°C, zadaje wodą, sączy i suszy pod próżnią w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 9,4 g 5-chloro-6-(2',4'-dwuchlorofenoksy) - (1(3)-metoksykarbonylo-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2 o temperaturze topnienia 167—173°C, co odpowiada wydajności 77%.

Przykład IV. Wytwarzanie 5-chloro-6-(2',3'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2

304 g 4-chloro-5-(2',3'-dwuchlorofenoksy)-1,2-fenylenodwuaminy rozpuszcza się w 1000 ml etanolu, po czym zadaje roztworem 180 g soli potasowej ksantogenu etylowego w 150 ml wody. Doprowadzając ciepło miesza się tę brunatną mieszaninę w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, sączy się na gorąco wobec węgla aktywnego, po czym wlewa się do 6 litrów wody. Strąca się żółty, płatkowaty osad. Mieszaninę tę zakwasza się za pomocą 530 ml 2n HCl do odczynu o wartości pH=5, przy czym osad staje się biały. Po półgodzinnym mieszanu osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, sporządza się z niego zawiesinę w wodzie, ponownie odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemycia go wodą i suszy w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 20 mbarów. Otrzymuje się 290—300 g (85% wydajności teoretycznej) 5-chloro-6-(2',3'-dwuchlorofenoksy)-2H-1,3-dwuwodorobenzimidazolionu-2 o temperaturze 305-307°C.

Analogicznie jak w przykładach I—IV można wytwarzać związki wyszczególnione w podanych niżej tablicach 1—3.

Związki o wzorze 8, w którym symbole R₃ i Z mają znaczenie podane w tablicy 1.

Tablica 1

Nr	R ₃	Z	Temperatura topnienia °C
1	2	3	4
1	H	wzór 9	268—270
2	CH ₃ —	wzór 9	290—293
3	Cl	wzór 10	288—290
4	Cl	wzór 11	267—268
5	Cl	wzór 12	318—320
6	Cl	wzór 13	288—290
7	Cl	wzór 14	286—288
8	Cl	wzór 15	283—285
9	Cl	wzór 16	281—282
10	Cl	wzór 17	268—270
11	Cl	wzór 18	290—292
12	Cl	wzór 19	257—259
13	Cl	wzór 20	306—308
14	Cl	wzór 21	296—298
15	Cl	wzór 22	300—302
16	Cl	wzór 23	335—337
17	Cl	wzór 24	300—303
18	Cl	wzór 25	305—307
19	Cl	wzór 26	301—302
20	Cl	wzór 27	325—327
21	Cl	wzór 28	325—327
22	Cl	wzór 29	288—290
23	Cl	wzór 30	310—312
24	Cl	wzór 31	289—291
25	Cl	wzór 32	293—295
26	H	wzór 32	259—262
27	H	wzór 33	285—286
28	H	wzór 31	239—240
29	H	wzór 34	283—284
30	H	wzór 35	289—290
31	H	wzór 13	245—247
32	Cl	wzór 36	317—318
33	CH ₃ O—	wzór 9	308—311
34	Cl	wzór 37	300—301
35	Cl	wzór 38	288—289
36	Cl	wzór 39	308—310
37	Cl	wzór 40	322—325
38	Cl	wzór 11	305—307
39	Cl	wzór 41	305—308
40	Cl	wzór 42	275—276
41	Cl	wzór 43	300—301
42	Cl	wzór 44	286—288
43	CH ₃	wzór 45	303—304
44	CH ₃	wzór 44	279—280
45	CH ₃	wzór 25	303—304
46	CH ₃	wzór 28	310—312
47	CH ₃	wzór 29	253—255
48	CH ₃	wzór 24	310—312
49	CH ₃	wzór 30	331—332
50	CH ₃	wzór 31	258—260
51	H	wzór 42	232—235
52	H	wzór 24	227—229
53	H	wzór 28	257—263
54	H	wzór 18	252—255
55	H	wzór 27	272—275
56	H	wzór 12	275—279
57	H	wzór 26	236—240

c.d. tablicy 1

1	2	3	4
58	H	wzór 14	265—270
59	H	wzór 46	205—208
60	H	wzór 47	245—248
61	H	wzór 30	268—271
62	H	wzór 21	260—270
63	H	wzór 25	283—287
64	Cl	wzór 48	304—306
65	Br	wzór 9	254—257
66	H	wzór 48	290
67	Cl	wzór 49	275—276
68	H	wzór 23	294—298
69	H	wzór 37	267—275
70	H	wzór 50	200—207
71	CH ₃ O—	wzór 13	298—302
72	CH ₃ O—	wzór 31	305—307
73	C ₂ H ₅ O—	wzór 9	257—259
74	C ₄ H ₉ O—	wzór 25	250—253
75	Br	wzór 25	255
76	n-C ₄ H ₉ -O-	wzór 31	276—280

Tablica 2

Nr	Związek	Temperatura topnienia w °C
1	o wzorze 51	334—336
2	o wzorze 52	350—355
3	o wzorze 53	291—294

Związki o wzorze 54, w którym R i R₁ mają znaczenie podane w tablicy 3.

Tablica 3

Nr	R	R ₁	Temperatura topnienia w °C
1	—COOC ₂ H ₅ *	H	178—182
2	—COOCH ₃ *	H	165—171
3	wzór 56 *	H	158—160
4	—COCH ₃ *	H	230—232
5	—COCH ₃	—COCH ₃	144—145

*) możliwy też związek o budowie odpowiadającej wzorowi 55

Przykład V. Czynność przeciwbaczykową nowych pochodnych benzimidazolu można wykazać za pomocą niżej omówionej próby.

Próbie na szczurach zarażonych *Fasciola hepatica* prowadzono w następujący sposób:

Białe szczury laboratoryjne zarażono motylicą wątrobową (*Fasciola hepatica*). Po upływie okresu uzyskania dojrzałości zarażenia aplikowano w jednej próbie grupie 3 zarażonych szczurów daną substancję czynną w postaci zawiesiny poprzez zgłębnik żołądkowy w ciągu 3 kolejnych dni, raz dziennie. Substancję czynną badano w dawkach po 300, 100, 30 i 10 mg/kg ciężaru osobnika. Po upływie 2 tygodni od podania substancji czynnej zwierzęta doświadczalne uśmiercano i prowadzono sekcję.

Ocenę dokonywano po sekcji zwierząt doświadczalnych przez porównanie ilości pasożytów pozostałych w drogach żółciowych z nieleczonymi a jednakowo i równocześnie zarażonymi zwierzętami sprawdzianowymi.

W dawkach skutecznych terapeutycznie środek ten był tolerowany przez szczury bezobjawowo. Wyniki zestawiono w tablicy 4. Minimalna dawka substancji czynnej dla

skutecznego działania przeciwko motylicy wątrobowej (skrótowo oznaczają: T1 — tablica 1; T2 — tablica 2; T3 — tablica 3).

Tablica 4

	Związek nr	Dawka w mg/kg
5	Przykład I i II	3 × 10
	6 (T1)	3 × 300
10	13 (T1)	3 × 10
	14 (T1)	3 × 100
	17 (T1)	3 × 30
	18 (T1)	3 × 10
	19 (T1)	3 × 300
15	20 (T1)	3 × 10
	21 (T1)	3 × 30
	22 (T1)	3 × 30
	28 (T1)	3 × 100
	45 (T1)	3 × 10
20	46 (T1)	3 × 30
	4 (T2)	3 × 30
	1 (T3)	3 × 30
	2 (T3)	3 × 300 *
25	5 (T3)	3 × 30

Wartości „ostrej” toksyczności związku z przykładu I i II:

LD₅₀ szczury, doustnie: 3105 mg/kg

LD₅₀ szczury, skórnice: > 3000 mg/kg

30 Ld₅₀ króliki, doustnie > 6000 mg/kg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenylosulfonylową lub grupę p-metylofenylosulfonylową, R₂ i R₄ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę metylową, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksyową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkiłową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójfluorometylową, grupę nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R₁ oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R₁ stanowi atom wodoru, możliwych tautomerycznych związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze CS₂ w temperaturze 10—150 °C, korzystnie w temperaturze 30—100 °C, w środowisku wody lub rozpuszczalnika organicznego w obecności zasady, i otrzymany związek o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1b lub w związek o wzorze 1c lub w związek o wzorze 1d, w których to wzorach symbole R, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y i m mają wyżej podane znaczenie, z tym ograniczeniem, że R₁ względnie R mają inne znaczenie niż atom wodoru, działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze (R₁)₂O lub o wzorze (R)₂O lub o wzorze R₁-Hal lub o wzorze

R-Hal albo związek o wzorze R_1 -Cl lub o wzorze R-Cl lub o wzorze R_1 -ester lub o wzorze R-ester, w których to wzorach symbol R_1 względnie R oznacza grupę alkanoilową, benzoilową lub alkoksycarbonylową albo alkilosulfonylową, fenilosulfonylową lub p-metylofenilosulfonylową a Hal oznacza atom chlorowca, w temperaturze od -20°C do $+100^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^\circ\text{C}$, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w ewentualnej obecności zasady organicznej lub nieorganicznej.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenilosulfonylową lub grupę p-metylofenilosulfonylową, R_2 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę metylową, R_3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksylową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójtfluorometylową, grupę nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R_1 oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R_1 stanowi atom wodoru, możliwych tautomerycznych związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6 w temperaturze $20-150^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $50-100^\circ\text{C}$, w środowisku wody lub rozpuszczalnika organicznego, i otrzymany związek o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1b lub w związek o wzorze 1c lub w związek o wzorze 1d, w których to wzorach symbole R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y i m mają wyżej podane znaczenie, z tym ograniczeniem, że R_1 względnie R mają inne znaczenie niż atom wodoru, działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze $(R_1)_2\text{O}$ lub o wzorze $(R)_2\text{O}$ lub o wzorze R_1 -Hal lub o wzorze R-Hal, albo związkiem o wzorze R_1 -Cl lub o wzorze R-Cl lub o wzorze R_1 -ester lub o wzorze R-ester, w których to wzorach symbol R_1 względnie R oznacza grupę alkanoilową, benzoilową lub alkoksycarbonylową albo alkilosulfonylową, fenilosulfonylową lub p-metylofenilosulfonylową a Hal oznacza atom chlorowca, w temperaturze od -20°C do $+100^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^\circ\text{C}$, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w ewentualnej obecności zasady organicznej lub nieorganicznej.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenilosulfonylową lub grupę p-metylofenilosulfonylową, R_2 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę metylową, R_3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksylową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójtfluorometylową, grupę

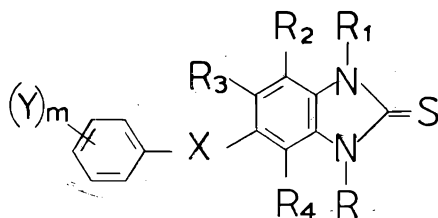
nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową, a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R_1 oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R_1 stanowi atom wodoru, możliwych tautomerycznych związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7 w temperaturze $150-220^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $170-180^\circ\text{C}$, przy czym substrat o wzorze 5 musi występować w postaci chlorowodoru, i otrzymany związek o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1b lub w związek o wzorze 1c lub w związek o wzorze 1d, w których to wzorach symbole R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y i m mają wyżej podane znaczenie, z tym ograniczeniem, że R_1 względnie R mają inne znaczenie niż atom wodoru, działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze $(R_1)_2\text{O}$ lub o wzorze $(R)_2\text{O}$ lub o wzorze R_1 -Hal lub o wzorze R-Hal albo związkiem o wzorze R_1 -Cl lub o wzorze R-Cl lub o wzorze R_1 -ester lub o wzorze R-ester, w których to wzorach symbol R_1 względnie R oznacza grupę alkanoilową, benzoilową lub alkoksycarbonylową albo alkilosulfonylową, fenilosulfonylową lub p-metylofenilosulfonylową a Hal oznacza atom chlorowca, w temperaturze od -20°C do $+100^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^\circ\text{C}$, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w ewentualnej obecności zasady organicznej lub nieorganicznej.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenilosulfonylową lub grupę p-metylofenilosulfonylową, R_2 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę metylową, R_3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksylową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójtfluorometylową, grupę nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R_1 oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R_1 stanowi atom wodoru, możliwych tautomerycznych związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze CSCl_2 w temperaturze $0-120^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $20-80^\circ\text{C}$, w środowisku wody lub rozpuszczalnika obojętnego względem reagentów, i otrzymany związek o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1b lub w związek o wzorze 1c lub w związek o wzorze 1d, w których to wzorach symbole R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y i m mają wyżej podane znaczenie z tym ograniczeniem, że R_1 względnie R mają inne znaczenie niż atom wodoru, działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze $(R_1)_2\text{O}$ lub o wzorze $(R)_2\text{O}$ lub o wzorze R_1 -Hal lub o wzorze R-Hal, albo związkiem o wzorze R_1 -Cl lub o wzorze R-Cl lub o wzorze R_1 -ester lub o wzorze R-ester, w których to wzorach symbol R_1 względnie R

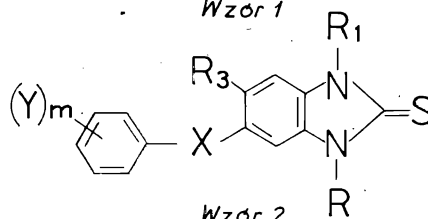
oznacza grupę alkanoilową, benzoilową lub alkoksykarbonylową albo alkilosulfonylową, fenylosulfonylową lub p-metylofenylosulfonylową a Hal oznacza atom chlorowca, w temperaturze od -20°C do $+100^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^{\circ}\text{C}$, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w ewentualnej obecności zasady organicznej lub nieorganicznej.

5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksykarbonylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupę benzoilową, grupę fenylosulfonylową lub grupę p-metylofenylosulfonylową, R_2 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę metylową, R_3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksyową, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę trójfluorometylową, grupę nitrową, grupę hydroksylową, grupę cyjanową lub grupę acetylową a m oznacza liczbę 0, 1, 2 lub 3, przy czym w przypadku, gdy jeden z obu rodników R i R_1 oznacza atom wodoru, położenie drugiego z danych rodników

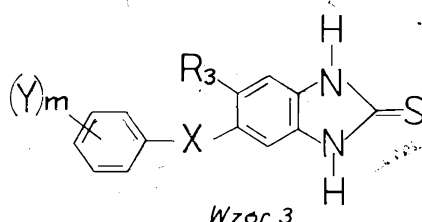
przy atomach azotu nie może być jednoznacznie określone, i nadto w przypadku, gdy co najmniej jeden z obu rodników R i R_1 stanowi atom wodoru, możliwych tautomerycznych związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $(\text{NH}_4\text{SCN})_2$ w temperaturze $60-180^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze $80-150^{\circ}\text{C}$, ewentualnie w środowisku wody lub alkoholu, przy czym substrat o wzorze 5 musi występować w postaci chlorowodoru, i otrzymany związek o wzorze 1a ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1b lub 1 związek o wzorze 1c lub w związek o wzorze 1d, w których to wzorach symbole R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y i m mają wyżej podane znaczenie z tym ograniczeniem, że R_1 względnie R mają inne znaczenie niż atom wodoru, działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze $(R_1)_2\text{O}$ lub o wzorze $(R)_2\text{O}$ lub o wzorze $R_1\text{—Hal}$ lub o wzorze $R\text{—Hal}$ albo związkiem o wzorze $R_1\text{—Cl}$ lub o wzorze $R\text{—Cl}$ lub o wzorze $R_1\text{—ester}$ lub o wzorze $R\text{—ester}$, w których to wzorach symbol R_1 względnie R oznacza grupę alkanoilową, benzoilową lub alkoksykarbonylową albo alkilosulfonylową, fenylosulfonylową lub p-metylofenylosulfonylową a Hal oznacza atom chlorowca, w temperaturze od -20°C do $+100^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze $0-60^{\circ}\text{C}$, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w ewentualnej obecności zasady organicznej lub nieorganicznej.



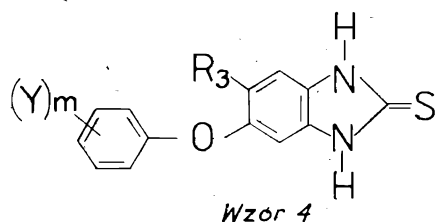
Wzór 1



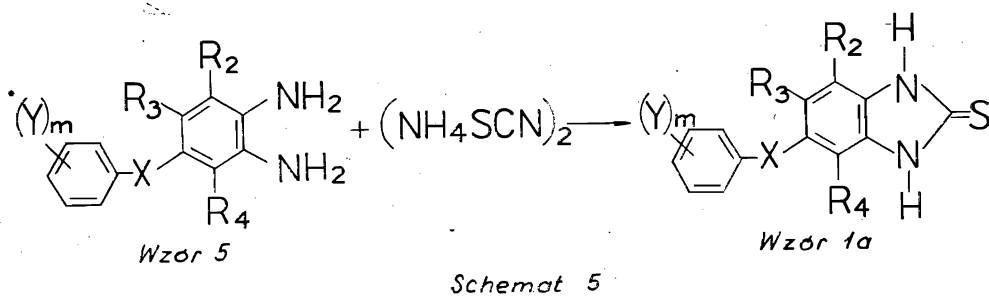
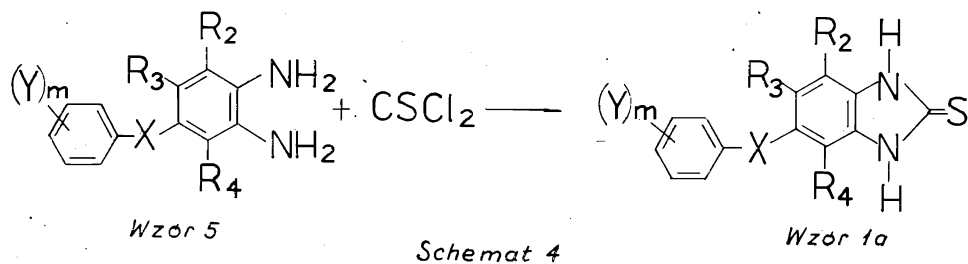
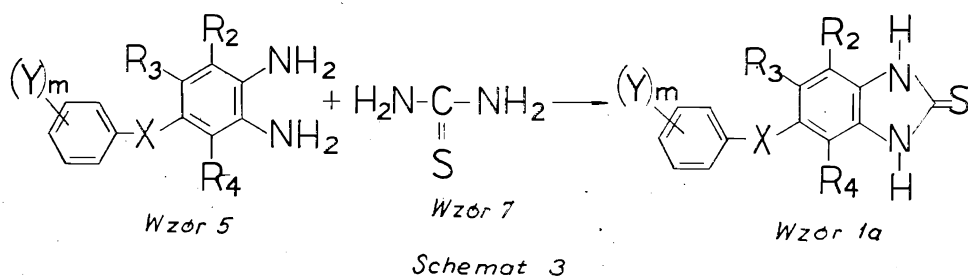
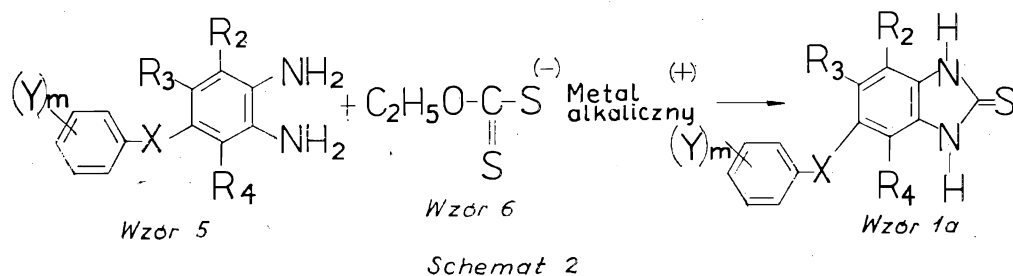
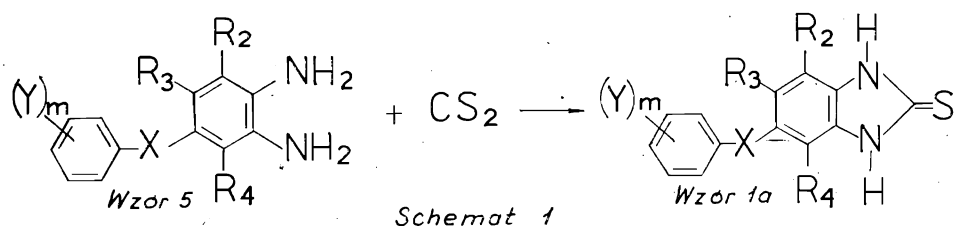
Wzór 2

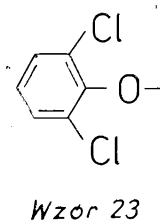
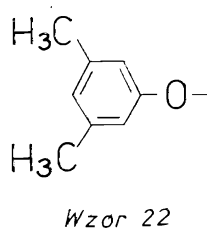
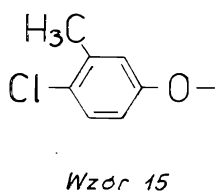
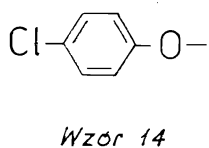
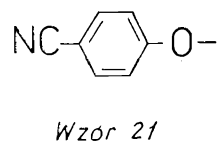
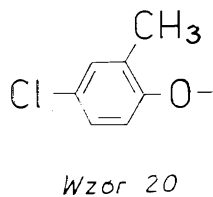
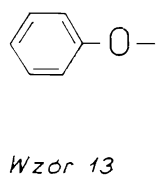
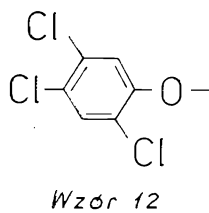
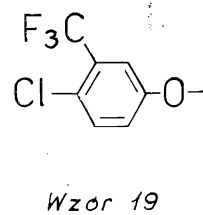
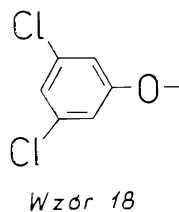
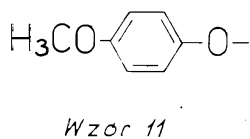
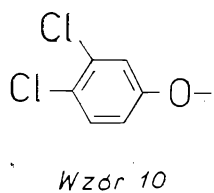
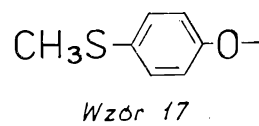
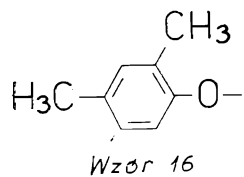
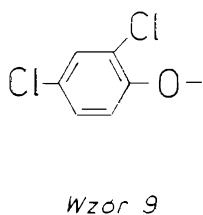
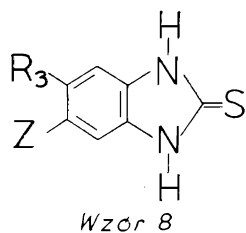
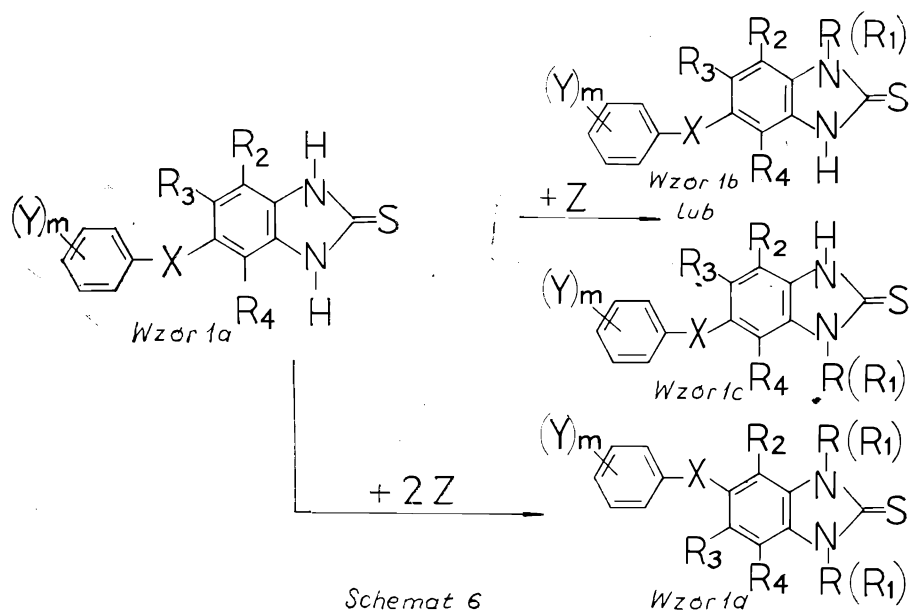


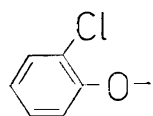
Wzór 3



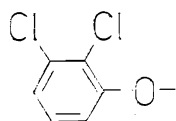
Wzór 4



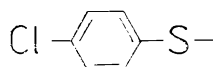




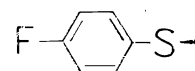
Wzór 24



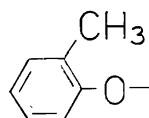
Wzór 25



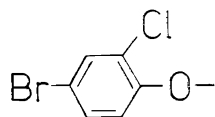
Wzór 32



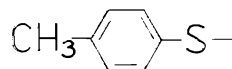
Wzór 33



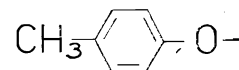
Wzór 26



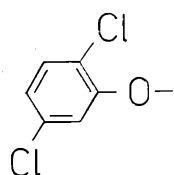
Wzór 27



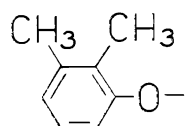
Wzór 34



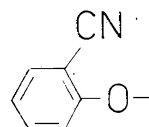
Wzór 35



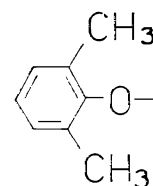
Wzór 28



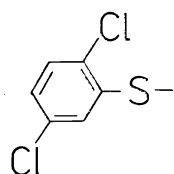
Wzór 29



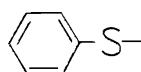
Wzór 36



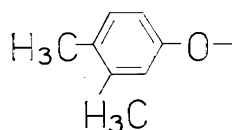
Wzór 37



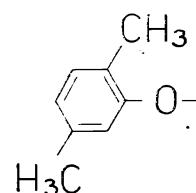
Wzór 30



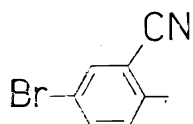
Wzór 31



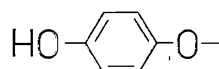
Wzór 38



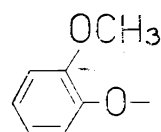
Wzór 39



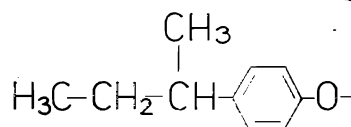
Wzór 40



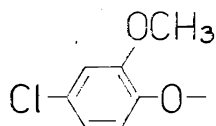
Wzór 41



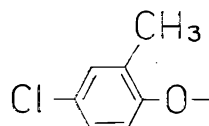
Wzór 42



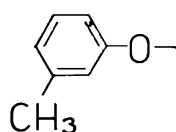
Wzór 43



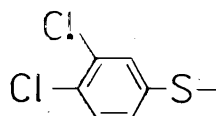
Wzór 44



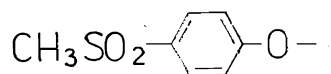
Wzór 45



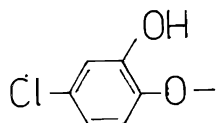
Wzór 46



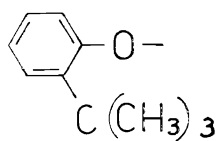
Wzór 47



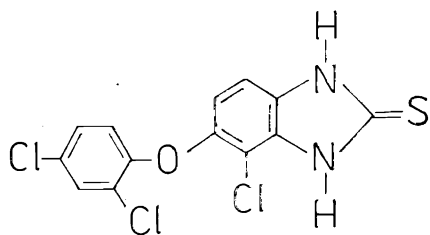
Wzór 48



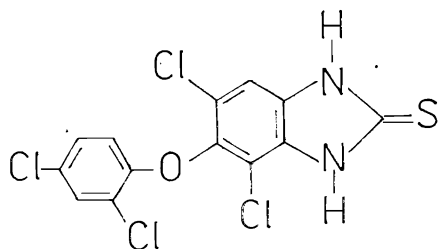
Wzór 49



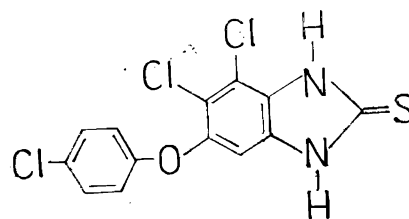
Wzór 50



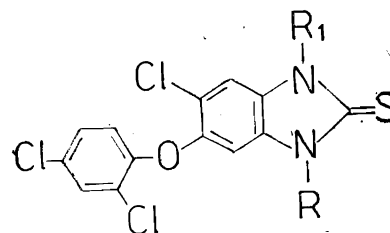
Wzór 51



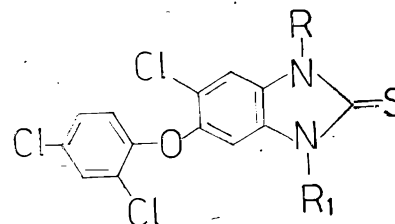
Wzór 52



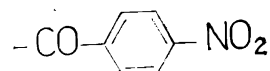
Wzór 53



Wzór 54



Wzór 55



Wzór 56