

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209519

(11)

(B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 11 04 78

(21) (PV 3943-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 04 77
(77122) Lucembursko

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 05 84

(51) Int. Cl.³

C 07 D 235/28

(72)

Autor vynálezu

AUFDERHAAR ERNST dr., KAISERAUGST, GALLAY JEAN JACQUES dr.,
MAGDEN, KÜHNE MANFRED dr., PFEFFINGEN, MEYER ALFRED dr.,
BASILEJ, RECHSTEINER OSWALD, BINNINGEN, SCHELLENBAUM MAX
dr., MUTTENZ a FUMEAUX JEAN-PAUL dr., BASILEJ (Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

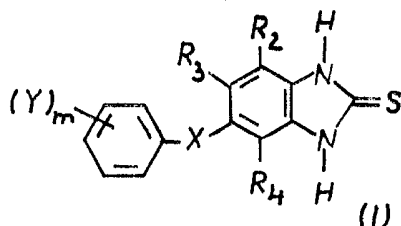
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů benzimidazolu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzimidazolu s anthelmintickou účinností. Tyto sloučeniny se používají jako účinné složky prostředků k potírání hlístic, zejména motolic u domácích a užitkových zvířat.

Nové sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I



v němž

R₂ a R₄ znamenají nezávisle na sobě vodík nebo halogen,

R₃ znamená vodík, halogen, metylovou skupinu nebo metoxyskupinu,

X znamená kyslík nebo síru,

Y znamená halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, metyltio skupinu, metylsulfonylovou skupinu, trifluormetylovou sku-

2

pinu, nitro skupinu, hydroxyskupinu, kyano skupinu nebo acetylovou skupinu,

m znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, přičemž v případě, že m je větší než 1, mohou být významy symbolu Y stejné nebo rozdílné, včetně možných tautomerních sloučenin vzorce I.

Halogenem ve významu symbolů R₂, R₃ a R₄ ve vzorci I, jakož i symbolu Y ve vzorci Ib se rozumí výhodně chlor nebo brom.

V předloženém popisu vynálezu se „helminthy“ rozumí hlístice (Nematoda), tasemnice (Cestoidea) a motolice (Trematoda) parazitující v gastrointestinálním traktu nebo v jiných orgánech.

Z endoparazitů vyskytujících se u teplokrevných způsobují zvláště značné škody helminti. Zvířata napadená těmito parazity nejen pomaleji rostou a vykazují zřetelně sníženou užitkovost, ale částečně způsobují tyto parazité tak značná poškození, že onemocnělá zvířata hynou. Aby se při chovu skotu zamezilo takovýmto škodám, které mohou mít při epidemickém výskytu napadení červy ve stádech skotu značný rozsah, nebo aby se takovéto škody alespoň zmírnily, existuje průběžná snaha připravit prostředky k potírání helmintů včetně jejich vývojových stadií.

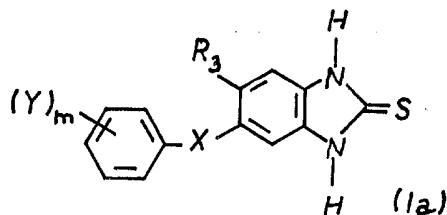
Je sice známa celá řada látek s antelmintickou účinností, avšak tyto účinné látky nesplňují žádoucím způsobem požadavky, které jsou na ně kladeny, vzhledem k tomu, že tyto účinné látky například nemají při aplikaci snášitelných dávek v každém případě dostatečnou účinnost nebo při terapeuticky účinné dávce vyvolávají nežádoucí vedlejší účinky, jako intoxikaci.

Tak se uvádějí například v britském patentovém spisu č. 1 344 548 a ve francouzském patentovém spisu č. 1 476 558 deriváty benzimidazolu pro použití v různých oblastech, a z nich posléze v obecné formě i možnost použití proti helmintům.

Nyní bylo navrženo používat k potírání helmintů derivátů benzimidazolu vzorce I vyráběných podle vynálezu.

Deriváty benzimidazolu vzorce I se vyznačují vyšší antelmintickou účinností, zejména proti motolicím (Trematoda), přičemž nutno zvláště zdůraznit jejich účinek vůči motolicovitým (Fasciolidae), jako je například motolice jaterní (*Fasciola hepatica*).

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné co do účinnosti sloučeniny následujícího užšího obecného vzorce Ia



v němž

R₃ znamená vodík, chlor nebo metylovou skupinu,

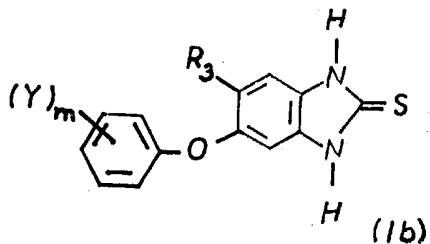
X znamená kyslík nebo síru,

Y znamená halogen, metylovou skupinu, metoxyskupinu, metyltioskupinu, metylsulfonylovou skupinu, kyanoskupinu nebo acetylovou skupinu,

m znamená číslo 0, 1 nebo 2, přičemž v případě, že m je větší než 1, mohou být významy symbolu Y stejné nebo rozdílné,

včetně možných tautomerních sloučenin vzorce Ia.

Kromě toho se příznivou terapeutickou účinností vyznačují sloučeniny následujícího omezeného vzorce Ib



v němž

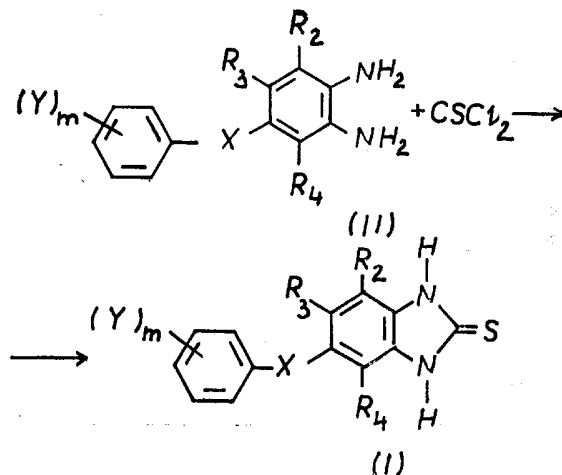
R₃ znamená vodík, chlor nebo metylovou skupinu a

Y znamená halogen, výhodně chlor nebo brom nebo metylovou skupinu s tím, že ve fenylovém zbytku vázaném přes atom kyslíku musí být poloha 2 vždy obsazena substituentem odpovídajícím významům symbolu Y a poloha 6 je vždy neobsazena, a

m znamená číslo 1 nebo 2, přičemž je-li m větší než 1, jsou významy Y stejné nebo rozdílné,

včetně možných tautomerních sloučenin vzorce Ib.

Nové sloučeniny vzorce I se podle vynálezu vyrábějí následujícím postupem:



přičemž

R₂, R₃, R₄, X, Y a m mají význam uvedení pod vzorcem I.

Tato reakce se provádí při teplotách od 0 do 120 °C, výhodně při 20 až 80 °C, ve vodě nebo v organických rozpouštědlech, která jsou vůči reakčním složkám inertní.

Jako inertní organická rozpouštědla přicházejí v úvahu například étery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran, nebo uhlovodíky, jako benzen nebo toluen nebo chlorované uhlovodíky, jako chlorbenzen nebo chloroform.

U metody používané pro postup podle vynálezu k výrobě sloučenin vzorce I se jedná o analogický postup, který je popsán v Chem. Ber. 20 (1887), 228—232.

Výchozí látky sloužící k výrobě sloučenin vzorce I vyráběných podle vynálezu jsou dle známé. Tak jsou některé ze sloučenin vzorce II popsány ve švýcarském patentovém spisu č. 462 847. Výchozí látky se mohou vyrábět známými postupy.

Příklad

Výroba 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-thionu

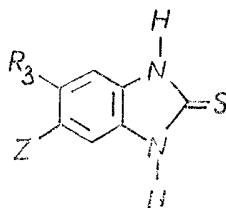
23,4 g 4-chlor-5-(2',4'-dichlorfenoxy)-1,2-fenyldiamin-dihydrochloridu se suspenduje v 60 ml dioxanu. K této suspenzi se během 20 minut za míchání přikape roztok 9 g thiofosfenu ve 100 ml dioxanu. Teplota vystoupí z 20° na 34 °C, přičemž se suspen-

ze pomalu rozpouští. Po 15 minutách se roztok zahřeje na 70 °C, 3 hodiny se při této teplotě dále míchá a potom se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme 300 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a dvakrát se vytřepe vždy do 200 ml chloroformu. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1, vzniklá sraženina se odfiltruje a promývá se tak dlouho vodou, až je vytékající promývací voda neutrální.

Surový produkt se rozpustí v horkém dioxanu, na roztok se působí aktivním uhlím, zfiltruje se, zředí se horkou vodou a potom se ochladí. Po odfiltrování a vysušení ve vakuu se získá 18 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlor-fenoxy)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-thionu o teplotě tání 309 až 311 °C ve výťažku 74 %.

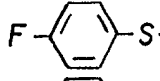
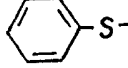
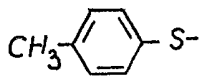
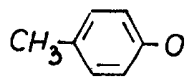
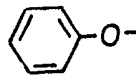
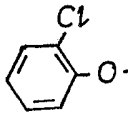
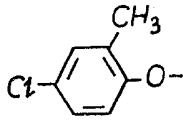
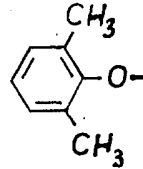
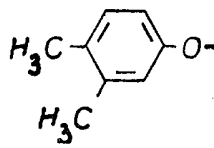
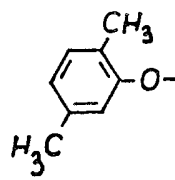
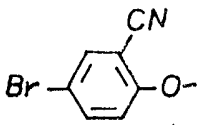
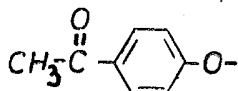
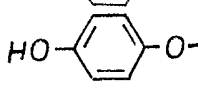
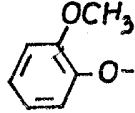
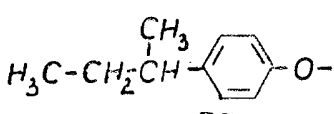
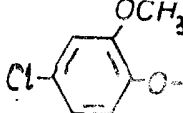
Analogicky jako ve shora uvedeném příkladu se vyrobí následující sloučeniny:

TABULKA 1



Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
1	H		268 až 270
2	CH ₃		290 až 293
3	Cl		288 až 290
4	Cl		267 až 268
5	Cl		318 až 320
6	Cl		288 až 290
7	Cl		286 až 288
8	Cl		283 až 285
9	Cl		281 až 282
10	Cl		268 až 270
11	Cl		290 až 292

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
12	Cl		257 až 259
13	Cl		306 až 308
14	Cl		296 až 298
15	Cl		300 až 302
16	Cl		335 až 337
17	Cl		300 až 303
18	Cl		305 až 307
19	Cl		301 až 303
20	Cl		325 až 327
21	Cl		325 až 327
22	Cl		288 až 290
23	Cl		310 až 312
24	Cl		289 až 291
25	Cl		293 až 295

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
26	H		259 až 262
27	H		285 až 286
28	H		239 až 240
29	H		283 až 284
30	H		289 až 290
31	H		245 až 247
32	Cl		317 až 318
33	CH ₃ O—		308 až 311
34	Cl		300 až 301
35	Cl		288 až 289
36	Cl		308 až 310
37	Cl		322 až 325
38	Cl		305 až 307
39	Cl		305 až 308
40	Cl		275 až 276
41	Cl		300 až 301
42	Cl		286 až 288

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
43	CH ₃		303 až 304
44	CH ₃		279 až 280
45	CH ₃		303 až 304
46	CH ₃		310 až 312
47	CH ₃		253 až 255
48	CH ₃		310 až 312
49	CH ₃		331 až 332
50	CH ₃		258 až 260
51	H		232 až 235
52	H		227 až 229
53	H		257 až 263
54	H		252 až 255
55	H		272 až 275

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
56	H		275 až 279
57	H		236 až 240
58	H		265 až 270
59	H		205 až 208
60	H		245 až 248
61	H		268 až 271
62	Cl		
63	CH ₃		
64	Cl		
65	Cl		
66	H		260 až 270
67	H		283 až 287
68	H		
69	Cl		
70	CH ₃		

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
71	Cl		304 až 306
72	Cl		
73	Cl		
74	Cl		
75	Cl		
76	Br		254 až 257
77	H		290
78	Cl		275 až 276
79	H		294 až 298
80	H		267 až 275
81	H		200 až 207
82	CH ₃ O—		298 až 302
83	CH ₃ O—		305 až 307
84	C ₂ H ₅ O—		257 až 259
85	C ₄ H ₉ O—		250 až 253

7		8	
Číslo	R ₃	Z	Teplota tání °C
86	Br		255
87	n-C ₄ H ₉ O—		276 až 280

TABULKA 2

Číslo	Sloučenina	Teplota tání °C
1		334 až 336
2		350 až 355
3		291 až 294

Anthelmintickou účinnost derivátů benzimidazolu obecného vzorce I dokládá následující pokus:

Pokus na kryších infikovaných motolicí jaterní (*Fasciola hepatica*)

Bílé laboratorní krysy se infikují motolicí jaterní (*Fasciola hepatica*). Po uplynutí prepatenční periody se na jeden pokus vždy 3 napadené krysy ošetří příslušnou účinnou látkou, která se aplikuje ve formě suspenze žaludeční sondou, a to jednou denně ve třech po sobě následujících dnech. Účinné látky se testují v dávkách 300, 100, 30 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Dva týdny po aplikaci účinné látky se pokusná zvířata usmrtí a pitvají se.

Vyhodnocení se provádí po pitvě pokusných zvířat srovnáním počtu parazitů zbylých ve žlučovodech s neošetřenými, avšak stejným způsobem a současně infikovanými kontrolními zvířaty.

Při terapeuticky účinných dávkách je pro-

středek snášen krysy bez vedlejších příznaků.

TABULKA 3

Minimální dávka účinné látky při 100% účinku proti motolicí jaterní

Sloučenin č.	Dávka v mg/kg
z příkladu 1/2	3 × 10
6 (T 1)	3 × 300
13 (T 1)	3 × 10
14 (T 1)	3 × 100
17 (T 1)	3 × 30
18 (T 1)	3 × 10
19 (T 1)	3 × 300
20 (T 1)	3 × 10
21 (T 1)	3 × 30
22 (T 1)	3 × 30
28 (T 1)	3 × 100
45 (T 1)	3 × 10
46 (T 1)	3 × 30

Hodnoty toxicity (akutní):

Sloučenina z příkladu 1/2:

LD₅₀ krysa, orálně: 3105 mg/kg

LD₅₀ krysa, dermálně: > 3000 mg/kg

LD₅₀ králík, orálně: > 6000 mg/kg.

Vysvětlivka k tabulce:

* při nižší dávce nebyla sloučenina testována.

Účinné látky vyrobené podle vynálezu se používají k potírání parazitických helmintů u domácích a užitkových zvířat, jako jsou hovězí dobytek, ovce, kozy, kočky a psi. Účinné látky se mohou zvířatům aplikovat jak ve formě jednotlivé dávky, tak i opakovaně, přičemž jednotlivá dávka činí podle druhu zvířete výhodně mezi 0,5 a 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Protrahovanou aplikací se v mnoha případech dosáhne lepšího účinku nebo lze vystačit s nižší celkovou dávkou. Účinné látky, popřípadě směsi, ve kterých jsou účinné látky obsaženy, se mohou přidávat také ke krmivu nebo k nápojům. Hotové krmivo obsahuje látky vzorce I výhodně v koncentraci 0,005 až 0,1 hmotnostního %.

Prostředky se mohou aplikovat ve formě roztoků, emulzí, suspenzí, prášků, tablet, bolusů nebo kapslí perorálně nebo abomasálně zvířatům. Pro přípravu těchto aplikačních forem slouží například obvyklé pevné nosné látky, jako kaolin, mastek, bentonit, kuchyňská sůl, fosforečnan vápenatý, moučka ze semen bavlníku nebo s účinnými látkami nereagující kapaliny, jako jsou oleje a další, pro organismus zvířat neškodná rozpouštědla a ředidla. Pokud to fyzikální a toxikologické vlastnosti roztoků nebo emulzí dovolí, mohou se účinné látky zvířatům aplikovat také například subkutánně injekcí. Dále je možná také aplikace účinných látek zvířatům formou soli nebo bloků melasy.

Používají-li se anthelmintické prostředky ve formě krmných koncentrátů, pak slouží jako nosné látky například seno, jaderné krmivo, krmné obilí nebo bílkovinné koncentráty. Takováto krmiva mohou kromě účinných látek obsahovat ještě přísady, vitaminy, antibiotika, chemoterapeutika nebo další pesticidy, zejména bakteriostatika, fungistatika, kokcidistatika nebo také hormonální přípravky, látky s anabolickým účinkem nebo jiné látky, které příznivě ovlivňují kvalitu masa jatečných zvířat nebo jsou užitečné pro organismus jiným způsobem. Také se mohou kombinovat s jinými anthelmintiky, čímž se jejich účinek rozšíří a přizpůsobí se daným okolnostem.

Jako takové lze uvést:

Nematocidní prostředky: například Alcopar, Ascaridol, Banminth II, Bephenium, Cambendazol, Coumaphos, Cyanin, dietylkarbamazín, DDVP, 1,4-di(D-glykonyl)piperazin, ditiazanin, Dow ET/57 Dowco 132,

Gainex, Hexachlorophen, Hexylresorcin, Jonit, Lexamisol, metylénová violet, etylester 1-metyl-1-tridecylpiperazinium-4-karboxylové kyseliny, Methylridin, Neguvon, Nematodin, Nemural, Nidanthel, Parabendazol, Parvex, fenothiazin, piperazin, polymetylénpiperazin, Pyrantel, Pyrviniumembonat, Rame-tin, Ronnel, Santoin Shell 1808, Stilbazium, Tetramisol, Thenium, Thiabendazol, Thymolan, Vermella, Mebendazol, Oxybendazol, Fenbendazol, Albendazol, Oxfendazol.

Prostředky proti tasemnicím: například Acranil, Arecolin, Atebrin, Bithionol, Bithionol-sulfoxid, Bunamidin, Cestondin, Cambendazol, dibutylcínlaúrát, dichlorofen, dioktylcíndichlorid, dioktylcínlaúrát, kyselina filixová, Hexachlorophen, Mepaesin, Nidanthel, Praziquanthal, Terenol, Yomesan.

Anthelmintické prostředky se vyrábějí o sobě známým způsobem důkladným smícháním a rozemletím účinných látek obecného vzorce I s vhodnými nosnými látkami, popřípadě za přídavku dispergátorů nebo rozpouštědel, inertních vůči účinným látkám.

Účinné látky se mohou vyskytovat a aplikovat v následujících zpracovatelských formách:

Pevné formy zpracování:

Granuláty, obalované granuláty, impregnované granuláty a homogenní granuláty.

Ve vodě dispergovatelné koncentráty účinné látky (smáčitelné prášky).

Kapalné formy zpracování:

Roztoky, pasty, emulze, zvláště pak přímo upotřebitelné suspenze (drenches).

Velikost částic nosných látek činí pro práš a smáčitelný prášek až asi 0,1 mm a pro granulát 0,01 až 0,5 mm.

Koncentrace v pevných formách zpracování činí 0,5 až 80 %, v kapalných formách zpracování 0,5 až 50 %.

K těmto směsím se mohou dále přidávat stabilizační přísady nebo/a neionogenní, anionaktivní a kationaktivní látky, které zajišťují například lepší smáčitelnost (smáčedla), jakož i dispergovatelnost (dispergátory).

Příklad

Ve vodě dispergovatelná prášková směs:

- 25 hmotnostních dílů účinné látky vzorce I se v mísicím zařízení důkladně promísí s
- 7,5 hmotnostního dílu svého nosného materiálu, například kyseliny křemičité a
- 59,4 hmotnostního dílu nosné látky, například kaolinu a
- 0,5 hmotnostního dílu kyseliny olejové a
- 5,3 hmotnostního dílu oktylfenylpolyglykoléteru a

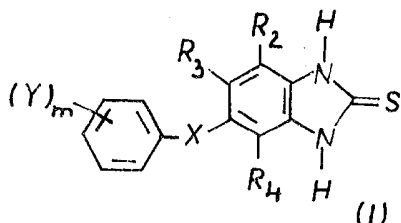
2,3 hmotnostního dílu derivátu stearylbenzimidazolu.

Tato směs se na kolíkovém mlýnu nebo

na proudovém mlýnu rozemele na částice o velikosti 5 až 15 μm . Takto získaný smáčitelný prášek poskytuje ve vodě dobrou suspenzi.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů benzimidazolu obecného vzorce I



v němž

R₂ a R₄ znamenají nezávisle na sobě vodík nebo halogen,

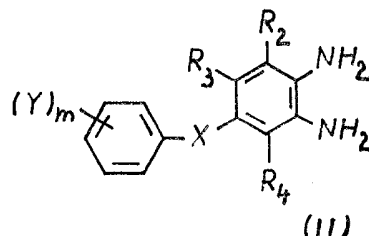
R₃ znamená vodík, halogen, metylovou skupinu nebo metoxyskupinu,

X znamená kyslík nebo síru,

Y znamená halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, metyltioskupinu, metylsulfonylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, kyano skupinu nebo acetylovou skupinu, a

m znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, přičemž v případě, že m je větší než 1, mohou být významy symbolu Y stejné nebo rozdílné,

včetně možných tautomerních sloučenin vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R₂, R₃, R₄, Y, X a m mají význam uvedený pod vzorcem I, nechá reagovat s thiofosgenem při teplotách od 0° do 120 °C ve vodě nebo v rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 20° až 80 °C.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako inertních organických rozpouštědel používá éteru, uhlovodíků nebo chlorovaných uhlovodíků.