



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196284
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 235/32

[22] Přihlášeno 15 08 75
[21] [PV 7241-78]
[32] [31] [33] Právo přednosti od 28 08-74
[P 24 41 202.0]
Německá spolková republika
[40] Zveřejněno 29 06 79
[45] Vydáno 15 12 82

[72]
Autor vynálezu

LOEWE HEINZ dr., KELKHEIM/TS.,
URBANIEZ JOSEF, SCHWALBACH/TS.,
DÜWEL DIETER dr., HOFHEIM/TS. a
KIRSCH REINHARD dr., NIEDERJOSBACH/TS. (NSR)

[73]
Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

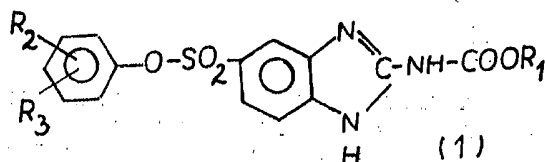
[54] Způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny, které jsou použitelné jako anthelminticky účinné látky.

2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-deriváty s alkylovými, acylovými, fenoxylými zbytky a fenylthioskupinami v poloze 5(6) jsou již jako anthelmintika známy [P. Actor a další, Nature 215, 321 (1967), DOS 2 029 637, DOS 2 164 690, DOS 2 363 348].

Předmětem vynálezu jsou anthelminticky účinné fenylestery 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazolyl-5(6)-sulfonové kyseliny obecného vzorce 1



v němž

R₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ a R₃ znamenají vždy nezávisle na sobě vodík, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alky-

2

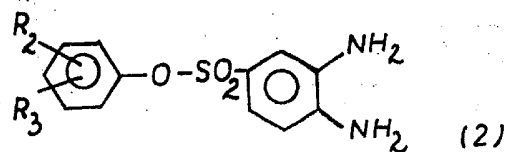
lovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo kyanoskupinu.

Jako alkylové zbytky v substituentech R₁, R₂ a R₃ přicházejí v úvahu: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl. Jako alkoxykupiny v substituentech R₂ a R₃ přicházejí v úvahu: methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina a butoxykupina. Jako atomy halogenu v substituentech R₂ a R₃ přicházejí v úvahu: fluor, chlor, brom a jod. Jako alkoxykarbonylové skupiny v substituentech R₂ a R₃ přicházejí v úvahu methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina nebo butoxykarbonylová skupina.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce 1, v němž R₁ znamená methyl, R₂ znamená vodík a R₃ znamená vodík, chlor, brom, trifluormethyl, methyl, ethyl, methoxykupinu nebo ethoxykupinu, přičemž R₃ je se zvláštní výhodou v poloze 3 fenylového kruhu.

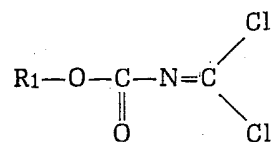
Předmětem vynálezu je způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny vzorce 1, v němž R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam.

který spočívá v tom, že se derivát o-fenylen-
diaminu obecného vzorce 2



v němž

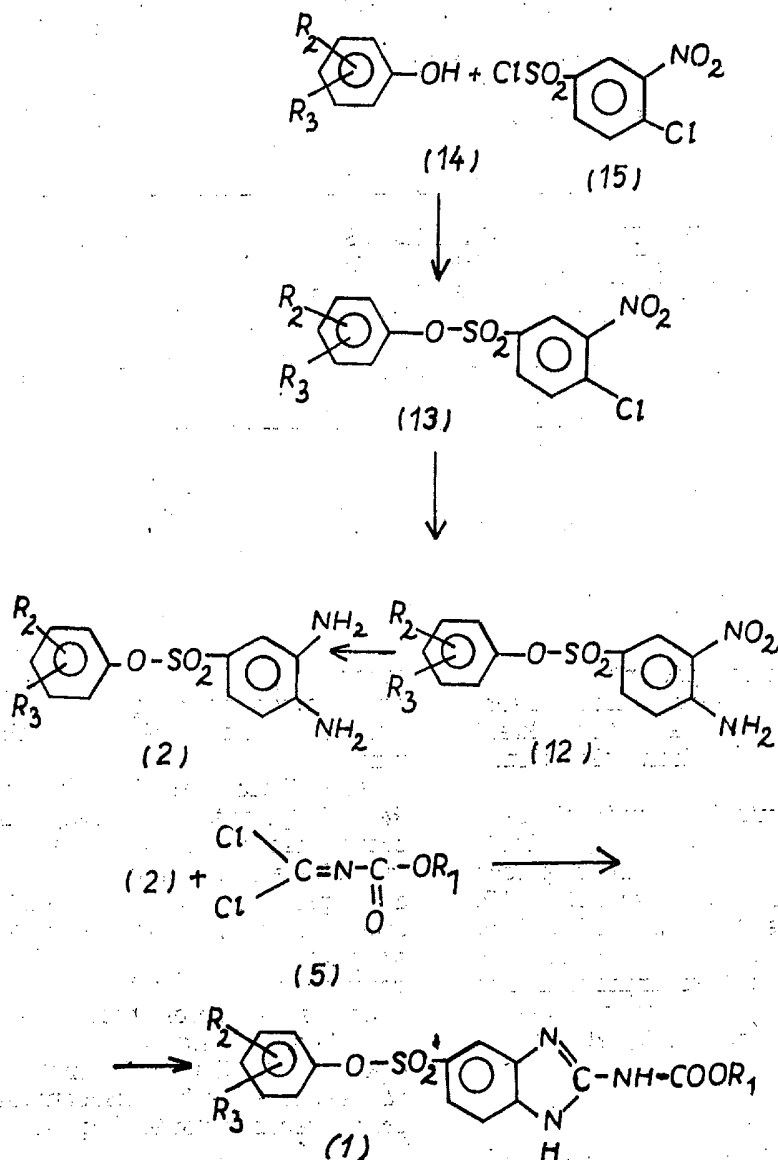
R₂ a R₃ mají shora uvedený význam,
nechá reagovat s N-dichlormethylenkarba-
mátem obecného vzorce 5



v němž

R₁ má shora uvedený význam,
při teplotě mezi -10 a +40 °C v přítomnosti
báze.

Průběh reakcí lze znázornit následujícími
reakčními schémata:



Za účelem provádění reakce podle vyná-
lezu se nechá reagovat účelně 1 mol deri-
vátu o-fenylen-diaminu vzorce 2 v přítom-
nosti 2 molů báze s 1 molem N-dichlorme-
thylenkarbamátu vzorce 5.

Jako báze přicházejí v úvahu hydroxidy,
uhličitany a kyselé uhličitany alkalických
kovů nebo kovů alkalických zemin nebo ter-
ciární organické báze. Jako příklady lze
uvést: hydroxid sodný, kyselý uhličitán sod-
ný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, ky-

sely uhličitán draselný, triethylamin, pyri-
din a methylsubstituované pyridiny.

N-dichlormethylenkarbamáty vzorce 5 se
mohou vyrábět podle postupu popsaného v
DOS 1932 297 ze známého chloridu kysel-
ny dichlormethylenkarbamové a alkoholů v
přítomnosti inertního organického rozpouš-
tidla, jako etheru, dioxanu, tetrahydrofura-
nu, benzenu, toluenu při teplotách mezi 0
a 40 °C.

Jako příklady N-dichlormethylenkarbamá-

tů vzorce 5 lze uvést: methylester, ethylester, isopropylester, propylester, n-butylester a sek.butylester kyseliny N-dichlormethylenkarbamové.

Reakční teploty se mohou měnit v širokém rozmezí. Obecně přichází v úvahu rozmezí mezi -10 a 60°C , výhodně mezi 0 a 30°C .

Jako deriváty o-fenylendiaminu vzorce 2 přicházejí v úvahu například:

fenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2,5-dichlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3,5-dichlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-terc.butylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2,4-dimethylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-chlor-4-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-chlor-6-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-chlor-4-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-chlor-6-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-chlor-4-karboethoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-chlor-2-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-chlor-3-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-chlor-3,5-dimethylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3,5-bistrifluormethylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 3-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 2-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-propoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,
 4-isopropoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny,

4-butoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny a

4-isobutoxyfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny.

Tímto způsobem se získají následující sloučeniny:

fenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2,5-dichlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3,5-dichlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-terc.butylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2,4-dimethylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2-chlor-4-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 2-chlor-6-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-chlor-4-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-chlor-6-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-chlor-4-karboethoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-chlor-2-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-chlor-3-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-chlor-3,5-dimethylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3,5-bistrifluormethylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 3-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,

2-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-propoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-isopropoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-butoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-isobutoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-ethoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-propoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-isopropoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-isobutoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-butoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny a
 fenylester 2-terc.butoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, který slouží jako výchozí látka pro reakci podle vynálezu, se získá redukcí odpovídajícího aminonitroderivátu vzorce 12, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1. Redukce se může provádět například hydrogenací v přítomnosti Raneyova niklu a rozpouštědla, jako methanolu nebo dimethylformamidu při teplotách mezi 20 a 60 °C nebo působením redukčních činidel jako di-thioničitanu sodného.

Aminonitroderiváty vzorce 12 se získávají reakcí odpovídajících chlornitroderivátů vzorce 13, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, s amoniakem ve vhodném rozpouštědle, jako je dioxan nebo methanol při zvýšené teplotě a zvýšenému tlaku. Chlornitroderiváty vzorce 13 se získávají tím, že se uvádí v reakci chlorid kyseliny 3-nitro-4-chlorbenzensulfonové vzorce 15 s fenolem vzorce 14, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze, jako je triethylamin.

Fenylestery 2-alkoxykarbonylamino-benzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny podle vynálezu jsou cennými chemoterapeutiky a jsou vhodné k potírání parazitních chorob u lidí a zvířat, jako helminthů a motolice jatrní.

Účinné látky podle vynálezu jsou zvláště účinné proti velkému počtu helminthů, jako je například vlasovka (*Haemonchus*), vlasovka (*Trichostrongylus*), vlasovka (*Ostertagia*), háďď (*Strongyloides*), vlasovka (*Cooperia*), zubovka (*Chabertia*), zubovka (*Oesophagostomum*), vlasovka (*Hyostrongylus*), měchovec (*Ancylostoma*), škrkavka (*Ascaris*) a roup (*Heterakis*). Zvláště výrazná je účinnost sloučenin podle vynálezu proti háďďeti napadajícím žaludeční a střevní trakt, a to především přezvýkavců. Napadení zvířat těmito parazity vede k velkým hospodářským škodám, v důsledku čehož nacházejí

sloučeniny podle vynálezu použití zejména ve zvěrolékařství.

Účinné látky vzorce 1 se podle povahy napadení aplikují v dávkách mezi 0,5 a 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti po dobu 1 až 14 dnů.

K orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, prášky, granuláty nebo pasty, které obsahují účinné látky spolu s obvyklými pomocnými látkami a nosnými látkami, jako je škrob, prášková celulóza, mastek, stearan hořečnatý, cukr, želatina, uhličitan vápenatý, jemně disperzní kyselina křemičitá, karboxymethylcelulóza nebo podobné látky.

Pro parenterální aplikaci přicházejí v úvahu roztoky, například olejovité roztoky, které se připravují za použití sezamového oleje, ricinového oleje nebo syntetických triglyceridů, popřípadě za přídavku tokoferolu jako antioxidačně účinné látky nebo/a za použití povrchově aktivních látek, jako jsou estery sorbitanu s mastnými kyselinami. Vedle toho přicházejí v úvahu vodné suspenze, které se připravují za použití ethoxylovaných esterů sorbitanu s mastnými kyselinami, popřípadě za přídavku zahušňovačů, jako je polyethylenglykol nebo karboxymethylcelulóza.

Koncentrace účinných látek podle vynálezu v přípravcích připravených z těchto látek se pohybují účelně pro potřeby veterinárních léčiv mezi 2 a 20 hmotnostními procenty. Pro účely humánních léčiv se koncentrace účinných látek pohybuje mezi 20 a 80 hmotnostními %.

Za účelem zjištění účinku sloučenin podle vynálezu byly prováděny chemoterapeutické pokusy na jehňatech o hmotnosti asi 30 kg, kterým byly za účelem infekce experimentálně aplikovány larvy vlasovky slezové (*Haemonchus contortus*), popřípadě vlasovky kozí (*Trichostrongylus colubriformis*). Pokusná zvířata byla udržována v boxech, které byly denně důkladně čistěny. Po uplynutí prepatenční doby (čas mezi infekcí a pohlavní dospělostí parazitů s počítáním se vylučováním vajíček nebo larev) byl modifikován McMasterovým postupem podle Wetzela [*Tierärztliche Umschau*, 6, 209 až 210 (1951)] určen počet vajíček na 1 g výkalu. Bezprostředně potom bylo provedeno ošetření ovcí (obecně 4 až 8 zvířat na 1 účinnou látku, nejméně však 2 zvířata). Zvířatům byly aplikovány dávky sloučenin podle vynálezu ve formě suspenze, a to vždy v 10 ml 1% suspenze tyložy. Vždy 7., 14. a 28. den po ošetření byl znovu shora uvedeným způsobem zjišťován počet vajíček na 1 g výkalu a bylo vypočteno procentuální snížení ve srovnání s výchozí hodnotou před ošetřením.

Sloučeniny podle vynálezu jsou výtečně účinné nejen při orální aplikaci, nýbrž jsou účinné také při parenterální aplikaci v dávkách až do 2 mg/kg. Tím zdaleka převyšují srovnatelné deriváty benzimidazolu, zejmé-

na všechny známé 5(6)-substituované 2-benzimidazolkarbamáty.

Postup přípravy sloučenin podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech. Teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

26,4 g fenylesteru 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny, 20,2 g triethylaminu a 300 ml chloroformu se smísí a k této směsi se za míchání pomalu přidá roztok 15,6 g methylesteru N-dichlormethylenkarbamové kyseliny v 50 ml chloroformu, při teplotě nejvýše 20 °C. Reakční směs se míchá ještě 1 hodinu, sraženina se odfiltruje a promyje se chloroformem.

Za účelem čištění se surový produkt rozpustí v dioxanu, roztok se zfiltruje přes aktivní uhlí a k filtrátu se přidá voda. Po odfiltrování, promytí a vysušení se získá 5 g fenylesteru 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny o teplotě rozkladu 242 °C.

Fenylester kyseliny 3,4-diaminobenzen-sulfonové se připravuje tím, že se hydrogenuje 27 g fenylesteru kyseliny 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové v 300 ml methylglykolu za přítomnosti Raneyova niklu při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a po zahuštění filtrátu se získá fenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny ve formě surového produktu. Tímto produktem je 25 g tmavého oleje, který se může přímo používat k cyklizaci.

Za účelem přípravy fenylesteru 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny se 54 g fenylesteru 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny udržuje v 500 ml dioxanu při přetlaku 0,5 MPa plynného amoniaku po dobu 5 hodin při teplotě 50 °C a potom se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Ke zbytku se přidá 200 ml směsi stejných dílů methanolu a vody, přičemž po krátké době vznikne pevná sraženina, která se odfiltruje.

Po několikanásobném překrystalování z methanolu a potom z benzenu se získá 28 g fenylesteru 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny o teplotě tání 104 °C.

Fenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny se získá tím, že se 51 g chloridu 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny smísí s 18,8 g fenolu ve 120 ml acetonu a za chlazení se při vnitřní teplotě nepřesahující 10 °C přikape 28 ml triethylaminu. Směs se míchá ještě několik hodin při teplotě místnosti a potom se přidá voda, přičemž se vyloučí olej, který se zpracuje za použití etheru.

Po překrystalování z methanolu se vyloučí 54 g fenylesteru 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny o teplotě tání 71 °C.

Analogickým postupem se za použití příslušně modifikovaných výchozích látek získají následující sloučeniny:

10

2.

přes 3-chlorfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 68 °C) a 3-chlorfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 138 °C) a 3-chlorfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 84 °C) se získá 3-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 234 °C) (rozklad);

3.

přes 3-bromfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 72 °C) a 3-bromfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 141 °C) a 3-bromfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 94 °C) se získá 3-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 242 °C) (rozklad);

4.

přes 3-methylfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 60 °C) a 3-methylfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 138 °C) a 3-methylfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 84 °C) se získá 3-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 234 °C) (rozklad);

5.

přes 3-methoxyfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (olej) a 3-methoxyfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 116 °C) a 3-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (olej) se získá 3-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 227 °C) (rozklad);

6.

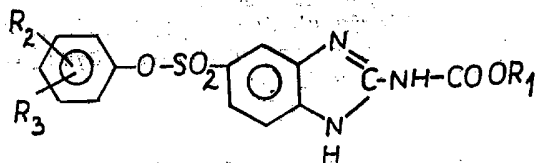
přes 3-ethoxyfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (olej) a 3-ethoxyfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 86 °C) a 3-ethoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (olej) se získá 3-ethoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 212 °C) (rozklad);

7.

přes 3-trifluormethylfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 65° Celsia) a 3-trifluormethylfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 132 °C) a 3-trifluormethylfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny se získá 3-trifluormethylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 250 °C) (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbo-
nylamino-benzimidazol-5(6)-ylsulfonové ky-
seliny obecného vzorce 1

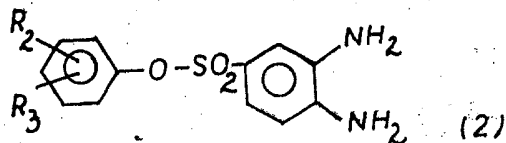


(1)

v němž

R₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

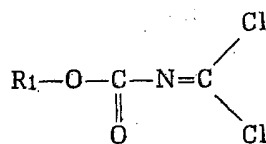
R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo kyanoskupinu, vyznačující se tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2



(2)

v němž

R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s esterem kyseliny N-di-chlormethylenkarbamové obecného vzorce 5



(5)

v němž

R₁ má shora uvedený význam.