(11) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** 141550

# DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 235/32

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 4198/76 (22) Indleveret den 17. sep. 1976

(23) Løbedag 17. sep. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 21. apr. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
19. sep. 1975, 2541752, DE

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Brueningstrasse 45, 6230 Frankfurt/Main 80, DE.

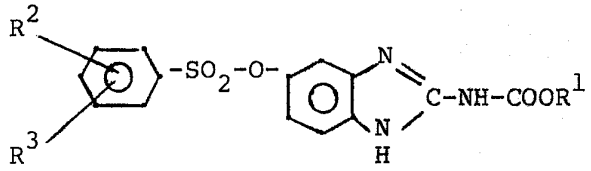
(72) Opfinder: Heinz Loewe, Kelkheim/Taunus, Berliner Ring 6, DE: Josef Urbanietz, Schwalbach/Taunus, Am Sandring 44, DE: Dieter Duewel, Hofheim/Taunus, Frankfurter Strasse 39, DE: Reinhard Kirsch, Niederjosbach/Taunus, Kurmainzerstrasse 10, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af anthelmintisk virksomme 2-carbalkoxyamino-5(6)-phenyl-sulfonyloxy-benzimidazoler.

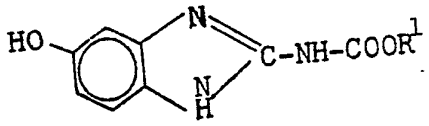
2-Carbalkoxy-amino-benzimidazolylderivater med alkyl-, acyl-, phenoxy- og phenylthiogrupper i 5(6)-stilling er kendt som anthelmintika (P.Actor et al., Nature 215, 321 (1967), tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.029.637, 2.164.690 og 2.363.348).

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte anthelmintisk virksomme 2-carbalkoxyamino-5(6)--phenylsulfonyloxy-benzimidazoler med formlen I



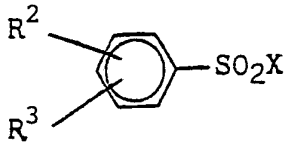

(I)

hvori $R^1$ betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og $R^2$ og $R^3$ hver især uafhængigt af hinanden betyder hydrogenatomer, hydroxylgrupper, alkoxygrupper med 1-4 carbonatomer, halogenatomer, trifluormethylgrupper, alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, carbalkoxygrupper med 1-4 carbonatomer i alkoxygruppen eller cyanogrupper, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et 2-carbalkoxyamino-5(6)-hydroxybenzimidazol med formlen II




(II)

hvori $R^1$ har den samme betydning som i formel I, omsættes med et benzensulfonsyrehalogenid med formlen III



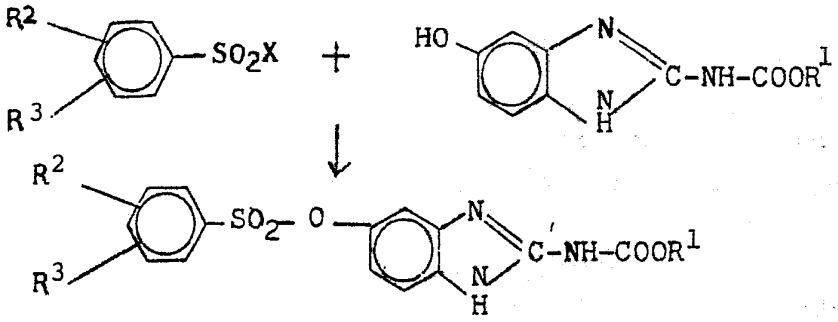

(III)

hvori $R^2$ og $R^3$ har den samme betydning som i formel I, og X betyder et fluor-, chlor- eller bromatom, i nærværelse af en base. Til omsætningen foretrækkes benzensulfonsyrechlorider med formlen III.

I betragtning som alkylgrupper $R^1$, $R^2$ og $R^3$ kommer methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sek.butyl- og tert.butylgrupper. I betragtning som alkoxygrupper $R^2$ og $R^3$ kommer methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy- og butoxygrupper. I betragtning som halogenatomer $R^2$ og $R^3$ kommer fluor-, chlor-, brom- og iodatomer. I betragtning som carbalkoxygrupper $R^2$ og $R^3$ kommer carbomethoxy-, carbethoxy-, carbopropoxy- eller carbobutoxygrupper.

Særlig foretrukne er forbindelser med formlen I, hvori $R^1$ betyder en methyl-, ethyl-, propyl- eller butylgruppe, $R^2$ betyder et hydrogenatom eller et chloratom, og $R^3$ betyder et hydrogenatom, et chloratom eller en trifluormethylgruppe.

Reaktionsforløbet er vist ved følgende skema



Til gennemførelse af reaktionen suspenderes et 2-carbalkoxy-amino-5(6)-hydroxy-benzimidazol med formlen II i et aprotisk opløsningsmiddel med en tertiær amin, og under omrøring tildryppes en opløsning af et benzensulfonsyrehalogenid med formlen III. Blandingen omrøres, indtil omsætningen er tilendebragt, idet dette tidspunkt hensigtsmæssigt bestemmes ved tyndtlagschromatografisk kontrol.

Som aprotiske opløsningsmidler kan der nævnes acetone, tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, diisopropylether, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetramethylurinstof og lignende, dipolære, aprotiske opløsningsmidler.

På tale som baser kommer alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxider, -carbonater og -hydrogencarbonater eller tertiære organiske baser. Som eksempler herpå kan der nævnes natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat, triethylamin, pyridin og methylsubstituerede pyridiner.

Reaktionens temperaturområde ligger mellem 0 og 60°C, fortrinsvis mellem 15 og 30°C. Omsætningens hastighed afhænger af det anvendte benzensulfonsyrechlorids reaktionsevne, således at varigheden kan variere fra nogle få timer til et døgn.

Reaktionens forløb kan følges ved tyndtlagschromatografisk kontrol, idet der hensigtsmæssigt anvendes silicagel som adsorbens og blandinger af chloroform, eddikesyreethylester og iseddike, fortrinsvis i forholdet 10:10:1, som løbemiddel.

Reaktionsprodukterne isoleres fra reaktionsblandingen ved filtrering.

Det som udgangsmateriale anvendte 2-carbalkoxyamino-5(6)-hydroxybenzimidazol med formlen II fremstilles ved kendte metoder (jf. tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.164.690). Således omsættes 3-nitro--4-aminophenol med benzoylchlorid til benzoesyre-3-nitro-4-amino-phenylester, denne forbindelse hydrogeneres med Raney-nikkel til 3,4-diaminoderivater og dette omsættes med S-methyl-thiourinstofcarboxylat til 2-carbalkoxyamino-5-benzoyloxy-benzimidazol, hvoraf hydroxyforbindelsen med formlen II fås med fortyndet natriumhydroxidopløsning.

De her omhandlede 2-carbalkoxyamino-5(6)-phenylsulfonyloxy--benzimidazoler er værdifulde kemoterapeutika og egner sig til bekæmpelse af parasitsygdomme hos mennesker og dyr, f.eks. fremkaldt af helminther og leverikter. De er særlig virksomme mod et stort antal helminther, f.eks. Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Askaris og Heterakis. Særlig udpræget er virkningen over for mave-tarm-strongylider, som frem for alt angriber drøvtyggere. Angreb på dyr af disse parasitter fører til store økonomiske skader, hvorfor de her omhandlede forbindelser især finder anvendelse i veterinærlægemidler.

De virksomme stoffer med formel I indgives afhængigt af tilfældets situation i doseringer mellem 0,5 og 50 mg pr. kg legemsvægt i 1-14 dage.

I et sammenligningsforsøg er der anvendt den nærmest liggende af de kendte 5(6)-substituerede 2-benzimidazolcarbaminater, nemlig det såkaldte "Oxfendazol", der er 5(6)-phenylsulfinyl-2--carbomethoxyaminobenzimidazol, og en række af de i de følgende eksempler fremstillede forbindelser. Forsøgene udførtes på den måde, at lam oralt fik 200 metacercarier af Fasciola hepatica, og efter udløbet af præpatenstiden sikrede man sig koprologisk, at der var fremkommet en infektion. Efter behandling af dyrene med forsøgsforbindelserne konstaterede resultaterne ved gentagne fæcesundersøgelser og til sidst ved dissektion. Nedenfor er anført de peroralt indgivne doser og udryddelsen af parasitterne.

| Forb. iflg. eks. | Fasciola/lam mg/kg p.o. | Udryddelse % |
|---|---|---|
| 1 | 1 x 50 | 100 |
| 2 | 1 x 50 | 100 |
| 3 | 1 x 50 | 100 |
| 4 | 1 x 30 | 100 |
| 5 | 1 x 50 | 100 |
| 6 | 1 x 30 | 80 |
| 7 | 1 x 50 | 100 |
| 8 | 1 x 50 | 100 |
| 9 | 1 x 10 | 100 |
| 10 | 1 x 30 | 100 |
| 11 | 1 x 30 | 100 |
| 12 | 1 x 50 | 100 |
| "Oxfendazol" | 1 x 30 | 0 |

De her omhandlede produkter er ikke kun udmærket virksomme ved oral indgivelse, men virker også parenteralt i doseringer på ned til 2 mg/kg. Dermed er de langt overlegne i forhold til sammenlignelige benzimidazolderivater, især alle kendte 5(6)-substituerede 2-benzimidazol-carbaminater.

Eksempel 1.

5,15 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol suspenderes i 100 ml acetone, og der tilsættes 3,5 ml triethylamin. Under kraftig omrøring tildryppes der ved stuetemperatur en opløsning af 4,4 g benzensulfonsyrechlorid i 20 ml acetone og omrøres i 10 timer, hvorved suspensionens konsistens ændres tydeligt. Den bliver først tyndtflydende og derefter gradvis tyk igen. Efter afkøling frafiltreres de faste bestanddele, der vaskes successivt med acetone, vand og methanol og tørres på dampbad.

Til rensning omkrystalliseres råproduktet fra iseddike/methanol. Udbyttet af 2-carbomethoxyamino-5(6)-phenylsulfonyloxy-benzimidazol er 6,2 g med et sønderdelingspunkt på 242°C. Den tyndtlagschromatografiske kontrol af reaktionsblandingen på silicagel med en blanding af 10 ml chloroform, 10 ml eddikesyreethylester og 1 ml iseddike som løbemiddel

viser, at udgangsmaterialets plet er forsvundet, og at reaktionsproduktet med en højere $R_f$-værdi er trådt i stedet.

Analogt hermed fremstilles der under anvendelse af ækvivalente mængder af de tilsvarende benzensulfonsyrechlorider ud fra 5,15 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol og

2) 5,3 g 4-chlor-benzensulfonsyrechlorid
   6,8 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(4-chlor-phenylsulfonyloxy-)-benzimidazol med smp. 230°C (sønderdeling)
3) 5,3 g 3-chlor-benzensulfonsyrechlorid
   6,8 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3-chlor-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 250° (sønderdeling)
4) 6,15 g 3,4-dichlor-benzensulfonsyrechlorid
   7,4 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3,4-dichlor-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 255°C (sønderdeling)
5) 6,15 3,5-dichlor-benzensulfonsyrechlorid
   7,3 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 280°C (sønderdeling)
6) 6,4 g 3-brom-benzensulfonsyrechlorid
   7,6 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3-brom-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 242°C (sønderdeling)
7) 4,8 g 4-methyl-benzensulfonsyrechlorid
   6,4 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(4-methyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 237°C (sønderdeling)
8) 4,8 g 3-methyl-benzensulfonsyrechlorid
   6,4 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3-methyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 250°C (sønderdeling)
9) 6,1 g 3-trifluormethyl-benzensulfonsyrechlorid
   7,4 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 215°C (sønderdeling)

og under anvendelse af 6,1 g 3-trifluormethyl-benzensulfonsyrechlorid og

10) 5,5 g 2-carbethoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol
    7,7 g 2-carbethoxyamino-5(6)-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 227°C (sønderdeling)
11) 5,9 g 2-carbisopropoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol
    8,0 g 2-carbisopropoxyamino-5(6)-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 205°C (sønderdeling)

12) 6,2 g 2-carbisobutoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol
8,2 g 2-carbisobutoxyamino-5(6)-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 243°C (sønderdeling)

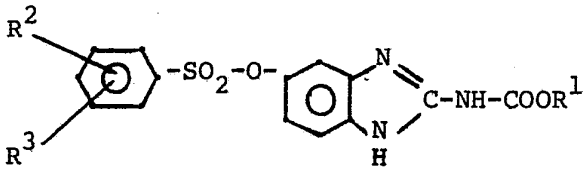
13) 5,1 g 3-cyano-benzosulfonsyrechlorid
6,7 g 2-carbomethoxyamino-5(6)-(3-cyano-phenylsulfonyloxy)-benzimidazol med smp. 275°C (sønderdeling)

Til fremstilling af det som udgangsmateriale anvendte 2-carbomethoxyamino-5(6)-hydroxy-benzimidazol blandes 56 g S-methylthiourinstofsulfat i 90 ml vand med 26 ml chlormyresyremethylester, og ved en temperatur under 20°C tildryppes der 116 g 25%'s natriumhydroxidopløsning. Der omrøres i yderligere 1/2 time og tilsættes derefter en opløsning, der er fremstillet ved hydrogenering af 51,6 g benzoesyre-3-nitro-4-amino-phenylester i 250 ml iseddike med Raney-nikkel og filtrering fra katalysatoren. Der tilsættes 300 ml iseddike, 100 ml vand og 100 ml methanol og koges i 2 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling isoleres det udfældede 2-carbomethoxyamino-5(6)-benzoyloxy-benzimidazol i et udbytte på 41 g med et smp. på 280°C (sønderdeling).

Det således fremstillede 2-carbomethoxyamino-5(6)-benzoyloxy--benzimidazol omrøres i en blanding af 400 ml methanol og 400 ml 2 N natriumhydroxidopløsning i 5 minutter, og opløsningen filtreres, neutraliseres med iseddike og inddampes i vakuum. Til remanensen sættes 100 ml vand, og det udfældede faste stof fraskilles ved sugning og vaskes med methanol og diisopropylether. Efter omkrystallisation fra iseddike/methanol i forholdet 1:1 fås der 21 g 2-carbomethoxyamino-5(6)--hydroxy-benzimidazol med et smp. på 305°C (sønderdeling).

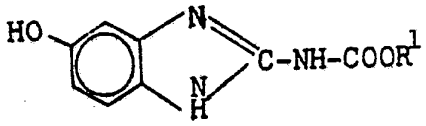
P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-carbalkoxyamino--5(6)-phenylsulfonyloxy-benzimidazoler med formlen I



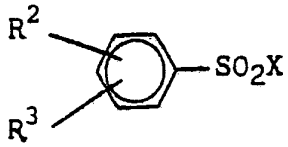
I

hvori $R^1$ betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og $R^2$ og $R^3$ hver især uafhængigt af hinanden betyder hydrogenatomer, hydroxylgrupper, alkoxygrupper med 1-4 carbonatomer, halogenatomer, trifluormethylgrupper, alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, carbalkoxygrupper med 1-4 carbonatomer i alkoxygruppen eller cyanogrupper, k e n d e t e g n e t ved, at et 2-carbalkoxyamino-5(6)-hydroxybenzimidazol med formlen II



II

hvori $R^1$ har den samme betydning som i formel I, omsættes med et benzensulfonsyrehalogenid med formlen III



III

hvori $R^2$ og $R^3$ har den samme betydning som i formel I, og X betyder et fluor-, chlor- eller bromatom, i nærværelse af en base.

Fremdragne publikationer:

Langkjær København