



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.06.1969 (P. 134 406)

Pierwszeństwo: 28.06.1968 (Kanada)

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12p,9

MKP C07d 49/38
C07d 99/10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Robert Lewis Ellsworth, David Fred Hinkley,
Erwin Frederick Schoenewaldt

Uprawniony z patentu: Merck and CO., Inc. Rahway, New Jersey
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 2-/4-tiazolilo/-benzimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli, w których pierścień benzimidazolowy zawiera w pozycji 5 lub 6 resztę uretanową. Związki te są stosowane jako środki przeciwrakowe przy leczeniu robaczyc.

Benzimidazole podstawione w pozycji 2 różnymi podstawnikami były już znane jako związki mające różnorodne zastosowanie. Wiadomo, że niektóre z tych związków, zwłaszcza 2-arylo- i 2-heterobenzimidazole, posiadają własności przeciwrakowe, niektóre zaś stosowane są jako antymetabolity.

Związki te zostały przedstawione w amerykańskim opisie patentowym nr 3 017 415. Pewne 2-heteroarylo-5-amino-benzimidazole zostały również opisane i zastrzeżone w literaturze patentowej, jak na przykład w belgijskim opisie patentowym nr 655 925. Mimo, że powyższe związki zostały uznane jako aktywne przeciw robaczycy, prowadzone są nadal badania nad bardziej skutecznymi środkami przeciw robakom, które są odporne całkowicie lub częściowo na znane związki. Zgodnie z obecnym wynalazkiem opracowano sposób wytwarzania związków o wysokiej aktywności i szerokim zakresie działania przeciwrakowego.

2-(4-tiazolilo)-benzimidazole otrzymywane sposobem według wynalazku można przedstawić ogólnym wzorem 1, w którym R oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, najkorzystniej grupę izopropylową, zaś grupa o

2

wzorze 3 znajduje się w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego.

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, który polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, najkorzystniej chloru, a grupa XOCNH — występuje w cząsteczce w pozycji 5 lub 6, poddaje się reakcji z alkoholem o wzorze R—OH, w którym R ma podane wyżej znaczenie, lub z alkoholanem metalu alkalicznego jako pochodnej tego alkoholu, w obecności obojętnego rozpuszczalnika, korzystnie w obecności akceptora kwasu, w temperaturze od 0° do 100°C.

Jako alkohol o wzorze ogólnym R—OH korzystnie jest stosować alkohol izopropylowy; jako alkoholany będące pochodnymi alkoholi o wzorze ogólnym R—OH stosuje się korzystnie alkoholany sodu lub potasu.

Celowo jest prowadzić reakcję stosując stechiometryczne ilości substancji wyjściowych. Czas reakcji wynosi około 5 minut do 2 godzin. Sposób według wynalazku prowadzi się korzystnie w obecności dowolnego obojętnego rozpuszczalnika, którym jest węglowodór aromatyczny, węglowodór alifatyczny, katon, eter itp. Korzystnie jako rozpuszczalniki stosuje się benzen, toluen, ksylen, tetralinę, aceton, dioksan oraz dwumetylosulfotlenek.

Reakcję można przeprowadzić w obecności lub

bez akceptora powstającego kwasu, to znaczy substancji zdolnej do związania mineralnego kwasu wydzielającego się podczas reakcji. Spośród zasad wiążących kwasy stosuje się zasady organiczne, jak pirydyna, pikolina, trójalkiloaminy, jak również zasady nieorganiczne, którymi są wodorotlenki metali alkalicznych, węglany metali alkalicznych, kwaśne węglany metali alkalicznych oraz wodorotlenki, węglany i kwaśne węglany metali ziem alkalicznych. Jednakże stwierdzono również, że reakcja przebiega w zadowalający sposób w nieobecności tych środków alkalicznych powodujących związanie kwasu.

Dogodnie jest prowadzić reakcję w ten sposób, że wyjściową pochodną halogenokarbonyloaminową wprowadza się do rozpuszczalnika, w ciągu krótkiego czasu dodaje się alkohol aby nastąpiło przereagowanie. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez krótki czas w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi się do temperatury około 0°C w celu całkowitego wytrącenia produktu. Otrzymaną zawiesinę filtruje, przemycia i suszy otrzymując żądany karbaminian o wzorze 1.

2-(4-tiazolilo)-benzimidazole o wzorze ogólnym 1 mogą tworzyć addycyjne sole z kwasami, które otrzymuje się w reakcji tych związków z odpowiednimi kwasami. W ten sposób można otrzymać sole organiczne i nieorganiczne, którymi są: chlorki, azotany, siarczany, fosforany, dwualkilofosforany, cukrzany, cyklamoniany, metanosulfoniany, aminosulfoniany, mleczany, maloniany, maleiniany, askorbiniany, cytryniany, gliceryniany, glikoniany, glikuroniany, glicerofosforany, etylosulfoniany i inne.

Związki o wzorze ogólnym 2, używane jako substancje wyjściowe w procesie będącym przedmiotem wynalazku, można otrzymać dowolnym sposobem. Według jednej z dogodnych metod jako surowca używa się fenylenodwuaminy podstawionej grupą nitrową o wzorze 4, w którym grupa nitrowa jest podstawiona w pierścieniu w pozycji 4 lub 5. Związek ten reaguje z pochodną tiazolu o wzorze 5, przy czym następuje cyklizacja z utworzeniem półproduktu — pochodnej benzimidazolu o wzorze 6.

Wymienioną syntezę prowadzi się w ten sposób, że fenylenodwuaminę poddaje reakcji z 4-tiazolilokarbalddehydem w roztworze wodnym w obecności soli miedziowej, np. octanu miedziowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze wrzenia w układzie z chłodnicą zwrotną tak długo, aż zniknie niebieskie zabarwienie soli miedziowej. Nadmiar soli miedziowej usuwa się za pomocą siarkowodoru i z mieszaniny wyodrębnia się odpowiedni produkt.

Otrzymaną pochodną nitrową redukuje się następnie wodorem w obecności katalizatora redukcji, jakim jest pallad lub platyna osadzona na węglu, w roztworze alkoholowym w temperaturze około -10 do 100°C aż do zakończenia zużywania wodoru, co świadczy o powstaniu odpowiedniej pochodnej aminowej.

W celu otrzymania produktu wyjściowego o wzorze ogólnym 2, uzyskaną wyżej opisanym spo-

sobem pochodną aminową poddaje się następnie reakcji z fosgenem lub innym halogenkiem karbamylowym. W tym celu halogenek dodaje się do pochodnej aminowej w roztworze rozpuszczalnika obojętnego i reakcję prowadzi w temperaturze 25—57°C. Po zakończeniu reakcji produkt wydzielają się przez zateżenie mieszaniny i następnie filtrację.

Wymienione wyżej ureidopochodne otrzymuje się w reakcji odpowiedniej pochodnej aminowej z mocznikiem w obecności około 2 N kwasu solnego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po przereagowaniu z mieszaniny odfiltrowuje się karbanilan, filtrat chłodzi się do około 0°C w celu wytrącenia pochodnej mocznika. Otrzymaną zawiesinę przefiltrowuje się, osad przemycia i suszy uzyskując w ten sposób żadaną pochodną mocznika.

Pochodną mocznika można również otrzymać w ten sposób, że odpowiedni izocyjanian lub pochodną halogenokarbonyloaminową poddaje się w znany sposób reakcji z amoniakiem.

Można oczywiście stosować inne metody do otrzymywania produktów wyjściowych, jednakże postępowanie opisane powyżej jest bardzo korzystne. Produkty wyjściowe przeznaczone do dalszego zastosowania nie wymagają wydzielania ani oczyszczania.

Jak wspomniano wyżej, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości lecznicze i są stosowane do leczenia robaczycy zwierząt. Choroba, ewentualnie grupa chorób, znana pod ogólną nazwą robaczycy (helminthiasis), jest spowodowana przez wtargnięcie do organizmu zwierząt pasożytniczych robaków zwanych ogólnie „helminthami”. Robaczycą jest choroba rozpowszechniona wśród zwierząt domowych, takich jak świnie, owce, bydło, kozy, psy oraz drób, dlatego zwalczanie tych chorób stanowi ważny problem ekonomiczny.

Grupa pasożytów należących do helminatów pod nazwą „nematody” powoduje często i szeroko rozpowszechnioną zarazę zwierząt; niektóre rodzaje nematodów wywołują również ciężkie schorzenie u ludzi, zwłaszcza w klimacie tropikalnym. Najbardziej rozpowszechnionymi pasożytami atakującymi wymienione wyżej zwierzęta są: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuria*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Haterakis* i *Ancylostoma*. Niektóre z tych pasożytów, jak *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, *Cooperia*, atakują głównie przewód pokarmowy, zaś takie jak *Haemonchus* i *Ostertagia* przeważnie tylko żołądek.

Zakażenie posożytami zwane robaczycą wywołują anemię, osłabienie, ubytki wagi, ciężkie uszkodzenie ścian przewodu pokarmowego i jeżeli jest nie leczone — prowadzi do zgonu zwierzęcia. Stwierdzono, że karbaminiany i acyloaminobenzimidazole otrzymane sposobem według wynalazku wykazują nieoczekiwanie wysoką aktywność jako środki przeciwozaczne.

Wymienione związki jako środki przeciwozaczne mogą być wprowadzane do organizmu zwierząt w odpowiednich dawkach pod postacią kapsułek, ta-

bletek, drażetek lub jako ciekłe preparaty. Jako preparaty ciekłe stosuje się zwykle zawiesinę wodną lub w postaci dyspersji wraz ze środkiem dyspergującym, którym jest np. bentonit, oraz ze środkiem zwilżającym lub podobną substancję pomocniczą. Ciekłe preparaty zawierają również środki zapobiegające pienieniu.

Kapsułki i tabletki składają się z substancji czynnej i masy pomocniczej jak skrobia, talk, stearynian magnezu lub kwaśny fosforan wapnia. Jeżeli środki przeciwoznaczne podaje się zwierzętom wraz z karmą należy je dokładnie rozmieszać w karmie, można też dodawać w postaci pigułek do gotowej karmy.

Ewentualnie środki przeciwoznaczne otrzymane sposobem według wynalazku można podawać zwierzętom w postaci zastrzyków podskórnych, domięśniowych i dożylnych. W takim przypadku benzimidazol jest rozpuszczony lub zdyspergowany w ciekłej substancji nośnej.

Optymalne dawki substancji czynnej potrzebne do osiągnięcia pozytywnych wyników leczenia są uzależnione od rodzaju zastosowanego benzimidazolu, gatunku leczonogo zwierzęcia oraz od typu choroby. W przypadku doustnego podawania leku wytwarzanego sposobem według wynalazku dobre wyniki uzyskuje się stosując dawki od 5 do 125 mg na kg zwierzęcia. Ta całkowita dawka może być podana jednorazowo, ewentualnie w częściach, w stosunkowo krótkim czasie 1—2 dni.

Stosując skuteczne środki otrzymane według wynalazku uzyskuje się pozytywne wyniki w leczeniu robaczyc zwierząt domowych już przy stosowaniu dawki 10—70 mg substancji czynnej na 1 kg wagi zwierzęcia podanej jednorazowo. Technika podawania zwierzętom wymienionych preparatów jest dobrze znana pracownikom z dziedziny weterynarii.

Pomimo, że środki przeciwoznaczne wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują w pierwszej mierze zastosowanie w leczeniu i/lub profilaktyce robaczyc zwierząt domowych, jak owce, bydło, konie, psy, świny i kozy nadają się również do leczenia robaczyc innych zwierząt.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady nie ograniczające wynalazku. Przykłady I—III dotyczą wytwarzania substratu o wzorze 2.

Przykład I. Wytwarzanie produktu pośredniego pochodnej nitrowej.

Mieszaninę 0,1 mola 4(5)-nitro-o-fenylendwuminy z 0,1 mola 4-tiazolilokarbonyloaldehydu w 250 ml wody zawierającą 1 równoważną część octanu miedziowego utrzymuje się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną tak długo, aż zniknie niebieskie zabarwienie soli miedziowej. Wytrąconą sól miedzi odsąca się, ponownie dodaje 100 ml gorącej wody o temperaturze 75°C i do powstałej zawiesiny wprowadza siarkowodór. Uzyskany stały produkt odfiltrowuje, przemycwa wodą i suszy. Z surowego produktu usuwa się siarczki miedzi i przez rekrytalizację z 50% wodnego roztworu metanolu uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-nitrobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Przykład II. Redukcja do pochodnej aminowej. Roztwór 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-nitrobenzimidazolu, otrzymanego w przykładzie I, w 750 ml etanolu poddaje się redukcji wodorem w temperaturze 25°C pod ciśnieniem 3 atm w obecności 4,5 g 5% palladu osadzonego na węglu jako katalizatora. Proces prowadzi się do czasu zużycia teoretycznej ilości wodoru (0,3 mol). Zredukowaną mieszaninę ogrzewa się następnie przez 15 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym odfiltrowuje katalizator. Filtrat zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania gęstej zawiesiny i po godzinnym mieszanii w temperaturze 0—5°C stały produkt odfiltrowuje się, przemycwa zimnym etanolem i suszy. Uzyskuje się 5(6)-amino-2-(4-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 232—233°C.

Przykład III. Otrzymywanie pochodnej halogenokarbonyloaminowej.

Do roztworu 0,05 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-aminobenzimidazolu, według przykładu II, w 100 ml benzenu wprowadza się 0,05 mola fosgenu w temperaturze 40°C. Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu. Po skończeniu dodawania fosgenu roztwór neutralizuje się, zateża pod próżnią, wytrącony 2-(4-tiazolilo)-5(6)-chlorokarbonyloaminobenzimidazol oddziela się i przekrytalizowuje.

Przykład IV. A. Do 500 ml benzenu wprowadza się 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-chlorokarbonyloaminobenzimidazolu otrzymanego według przykładu III, następnie dodaje się w ciągu 15 minut 0,1 mola alkoholu izopropylowego, przy czym zachodzi reakcja egzotermiczna. Mieszaninę ogrzewa się jeszcze przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym w celu całkowitego wytrącenia produktu chłodzi się do temperatury 0°C. Uzyskaną zawiesinę odfiltrowuje, osad przemycwa się niewielką ilością benzenu i suszy, otrzymując surowy uretan o temperaturze topnienia 238—241°C przez przekrytalizowanie surowego 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazolu temperatura topnienia ulega podwyższeniu do 240—242°C.

B. Postępuje się jak w przykładzie IVA z tym, że reakcję prowadzi się w środowisku ksylenu, zaś jego akceptora wytwarzającego się chlorowodoru używa się 0,05 mola pirydyny. Proces wydzielania jest taki sam, z tym, że stały produkt przemycwa się wodą w celu usunięcia soli. Uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia po przekrytalizowaniu 242—244°C.

C. Postępuje się jak w przykładzie IVA, z tym, że jako reagenta alkoholowego używa się izopropylanu sodu, do związania uwalniającego się chlorowodoru stosując 0,05 mola węglanu sodowego i reakcję prowadzi się w temperaturze 90°C. Po przemyciu wodą i przekrytalizowaniu uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—243°C.

Wydałości uzyskanych produktów dla odmian reakcji A, B i C wynoszą około 95%.

Sole produktów, uzyskanych z poszczególnych przykładów, z kwasami można otrzymać w reakcji wolnej zasady z kwasem. Tak na przykład chloro-

7

woderek otrzymuje się przez rozpuszczenie 0,1 mola zasady w rozpuszczalniku, którym jest woda lub inny odpowiedni rozpuszczalnik, (75 ml), i dodanie do roztworu 0,11 mola stężonego kwasu solnego. Temperatura powoli podniesie się do 35°C i szybko wytrąci się stały produkt.

Uzyskaną zawiesinę ochładza się do 0°C, filtruje, produkt przemywa wodą i suszy. W podobny sposób można otrzymać inne sole. Można też stosując podwójny rozkład przeprowadzić jedną sól w drugą za pomocą wymieniaczy jonowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a grupa o wzorze 3 znajduje się w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, najkorzystniej

8

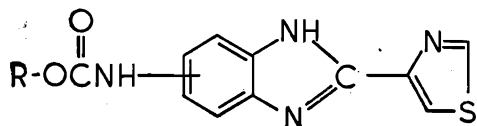
chloru, a grupa XOCNH — występuje w cząsteczce w pozycji 5 lub 6, poddaje się reakcji z alkoholem o wzorze ogólnym R—OH, w którym R ma podane wyżej znaczenie, lub z alkoholanem metalu alkalicznego, jako pochodnej tego alkoholu, w obecności rozpuszczalnika i korzystnie w obecności akceptora kwasu w temperaturze 0—100°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się reagenty w równomolowych ilościach.

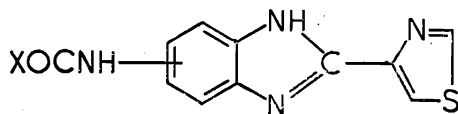
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się węglowodory aromatyczne, węglowodory alifatyczne, katony, etera oraz dwumetylosulfotlenek.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako akceptor kwasu stosuje się zasady, którymi są pirydyna, węglan metalu alkalicznego,

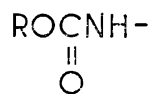
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że alkoholowym reagentem jest alkohol izopropylowy, a reakcję prowadzi się w temperaturze 0—20°C.



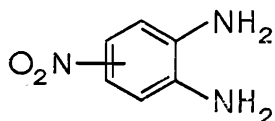
WZÓR 1



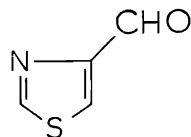
WZÓR 2



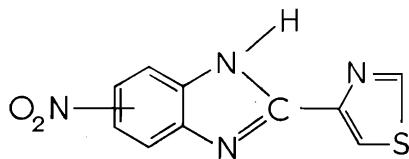
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6