



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.08.75 (P. 182949)

Pierwszeństwo: 28.08.74 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 17.04.1979

CZYTELNOŚĆ

Urząd Patentowy
Polski

Int. Cl.²
C07D 235/32

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt n/Menem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania estrów fenylowych kwasu 2-karboalkoksyamino-benzimidazolilo-5 /6/-sulfonowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów fenylowych kwasu 2-karboalkoksyamino-benzimidazolilo-5/6/-sulfonowego o działaniu przeciwczerwcowym.

Pochodne 2-karboalkoksy-amino-benzimidazolilu z rodnikami alkilowymi, acylowymi, fenoksyłowymi i fenylotiolowymi w położeniu 5/6 są znane jako środki przeciwczerwcowe (P. Actor et al., Nature 215, 321 (1967); niemieckie opisy patentowe DOS nr 2 029 637, DOS nr 2 164 690, DOS nr 2 363 348).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania działających przeciwczerwcowo estrów fenylo-
wych kwasu 2-karboalkoksyamino-benzimidazolilo-5/6/-sulfonowego o wzorze 1, w którym R₁ oznacza alkil o 1—4 atomach węgla, R₂ i R₃ każdorazowo niezależnie od siebie oznaczają wodór, grupę hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, chlorowec, trójfluorometyl, alkil o 1—4 atomach węgla, grupę karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla w rodniku alkoksylowym albo CN.

Jako rodniki alkilowe w podstawnikach R₁, R₂ i R₃ można wymienić: metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, II-rzęd.-butyl, III-rzęd.-butyl. Jako grupy alkoksylowe w podstawnikach R₂ i R₃ można wymienić: grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową i butoksylową. Jako atomy chlorowca w podstawnikach R₂ i R₃ można wymienić: fluor, chlor, brom i jod. Jako grupy karboalkoksylowe w podstawnikach R₂ i R₃ można

2

wymienić grupę karbometoksylową, karboetoksylową, karbopropoksylową albo karbobutoksylową.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w których R₁ oznacza metyl, R₂ oznacza wodór i R₃ oznacza wodór, chlor, brom, trójfluorometyl, metyl, etyl, grupę metoksylową albo etoksylową, przy czym R₃ szczególnie korzystnie znajduje się w położeniu 3 pierścienia fenyłowego.

Sposób wytwarzania estrów fenylo-
wych kwasu 2-karboalkoksy-amino-benzimidazolilo-5/6/-sulfonowego o wzorze 1, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku polega na tym, że pochodną o-fenylodwuaminy o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają to samo znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się kondensacji z karboksylanem alkilo-S-metylo-tiomocznika o wzorze 3, w którym R₁ ma takie samo znaczenie jak we wzorze 1.

W celu przeprowadzenia reakcji miesza się najpierw siarczan 8-metylo-tiomocznika o wzorze 4 i ester kwasu chloromrówkowego o wzorze CICOOR₁, w którym R₁ ma takie samo znaczenie jak we wzorze 1, w wodzie, dodaje kroplami silną zasadę, np. 25%-wy ług sodowy, przy czym utrzymuje się niską temperaturę, korzystnie około 0°C.

Tworzący się karboksylan alkilo-S-metylo-tiomocznika o wzorze 3 nie musi być wyodrębniony.

Jako estry kwasu chloromrówkowego o wzorze

4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

poliglikol etylenowy albo karboksymetyloceluloza.

Stężenie substancji czynnych według wynalazku w preparatach wynosi korzystnie dla użytku w leczeniu zwierząt 2—20% wagowych, w lekarsztwach dla człowieka stężenie substancji czynnych wynosi korzystnie 20—80% wagowych.

W celu stwierdzenia działania związków według wynalazku przeprowadzono badania chemoterapeutyczne na jagniętach owiec o ciężarze około 30 kg, które zostały zainfekowane doświadczalnie larwami *Haemonchus contortus* lub *Trichostrongylus colubriformis*. Zwierzęta doświadczalne trzymano w boksach wyłożonych płytkami, które codziennie dokładnie czyszczono. Po upływie okresu prepatencji (czas między infekcją i dojrzałością piciową paszytów z rozpoczynającym się wydzielaniem jaj albo larw) określono zmodyfikowaną metodą McMaster'a a według Wetzel'a (*Tierärztliche Umschau*, 6, 209—210, 1951) liczbę jaj na gram kału. Bezpośrednio potem przeprowadzono leczenie owiec, na ogół 4—8 zwierząt na substancję czynną, jednocześnie co najmniej 2. Zwierzętom aplikowano dawki produktów sposobu w postaci zawiesiny każdorazowo w 10 ml 1%-wej zawiesiny tylozy. Każdorazowo 7,14 i 28 dni po traktowaniu oznaczono ponownie według wyżej podanych metod liczbę jaj na gram kału i obliczono ich procentowy spadek w porównaniu z wartością wyjściową przed traktowaniem.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku są doskonale skuteczne nie tylko przy aplikacji doustnej, lecz działają również pozajelitowo w dawkach w dół do 2 mg/kg. Tym samym przewyższają one znacznie porównywalne pochodne benzimidazolu, w szczególności wszystkie znane 5/6/-podstawione karbaminiany 2-benzimidazolu.

Przykład I. Do dobrze mieszanej mieszaniny 27,8 g siarczanu S-metylotiomocznika w 44 ml wody i 13 ml estru metylowego kwasu chloromrówkowego w temperaturze nie przekraczającej 10°C, chłodząc lodem, wkrapla się 60 g 25%-go roztworu sodowego. Miesza się jeszcze dodatkowo w ciągu pół godziny i dodaje potem mieszaninę 10 ml kwasu octowego lodowatego i 100 ml wody.

Potem dodaje się 24,2 g estru fenyłowego kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego, rozpuszczonego w 100 ml izopropanolu i ogrzewa w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym już wkrótce zaczyna się wydzielać stały osad.

Odsącza się, wymywa dokładnie metanolem i następnie wodą i otrzymuje się po wysuszeniu 19 g estru fenyłowego kwasu 2-karbometoksyamino-5-benzimidazolo-sulfonowego.

W celu oczyszczenia rozpuszcza się surowy produkt w 250 ml dioksanu sączy z węglem i zadaje przesącz 50 ml wody. Wydajność analitycznie czystego produktu wynosi 14 g, temperatura rozkładu 242°C.

Ester fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się przez uwodornienie 27 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego w 300 ml glikolu metylowego za pomocą niklu Raney'a pod ciśnieniem normalnym

i w temperaturze pokojowej. Odsącza się od katalizatora i otrzymuje po zateżeniu ester fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego jako produkt surowy w postaci 25 g ciemnego oleju, który może być zastosowany bezpośrednio do zamknięcia pierścienia.

W celu wytworzenia estru fenyłowego kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego 54 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego w 500 ml dioksanu utrzymuje się pod ciśnieniem 5 atm gazowego amoniaku w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C i następnie usuwa się rozpuszczalnik. Pozostałość zadaje się 200 ml mieszaniny równych części metanolu i wody, przy czym po krótkim czasie powstaje stały osad, który się odsącza.

Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z metanolu i potem benzenu otrzymuje się 28 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 104°C.

Ester fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego otrzymuje się, mieszając 51 g chloroku kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego z 18,8 g fenolu w 120 ml acetonu i przy jednoczesnym oziębianiu w temperaturze wewnętrznej nie przekraczającej 10°C wkraplając 28 ml trójetyloaminy. Miesza się jeszcze w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej i zadaje potem wodą, przy czym wydziela się olej, który przerabia się nad eterem.

Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 54 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 71°C.

Analogicznie wytwarza się z zastosowaniem odpowiednio zmodyfikowanych materiałów wyjściowych:

Przykład II. Przez ester 4-chloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 84°C i ester 4-chloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 156°C i ester 4-chloro-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 4-chloro-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 250°C (z rozkładem).

Przykład III. Przez ester 3-chloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 68°C i ester 3-chloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 138°C i ester 3-chloro-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 84°C wytwarza się ester 3-chloro-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 234°C (z rozkładem).

Przykład IV. Przez ester 3,5-dwuchloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 104°C i ester 3,5-dwuchloro-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 164°C i ester 3,5-dwuchlorofenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 116°C wytwarza się ester 3,5-dwuchloro-fenyłowy

kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 250°C (z rozkładem).

Przykład V. Przez ester 3-bromo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 72°C i ester 3-bromo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 141°C i ester 3-bromo-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 94°C wytwarza się ester 3-bromo-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 242°C (z rozkładem).

Przykład VI. Przez ester 4-metylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 68°C i ester 4-metylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 135°C i ester 4-metylo-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 4-metylo-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 240°C (z rozkładem).

Przykład VII. Przez ester 3-metylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 60°C i ester 3-metylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-aminobenzenosulfonowego o temperaturze topnienia 138°C i ester 3-metylo-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 84°C wytwarza się ester 3-metylo-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 234°C (z rozkładem).

Przykład VIII. Przez ester 4-metoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 88°C i ester 4-metoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 140°C i ester 4-metoksy-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 4-metoksy-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 228°C (z rozkładem).

Przykład IX. Przez ester 3-metoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego (olej) i ester 3-metoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 116°C i ester 3-metoksy-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego (olej) wytwarza się ester 3-metoksy-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 227°C (z rozkładem).

Przykład X. Przez ester 4-propoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego i ester 4-propoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego i ester 4-propoksy-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się

ester 4-propoksy-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego.

Przykład XI. Przez ester 4-izopropoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego i ester 4-izopropoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego i ester 4-izopropoksy-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 4-izopropoksy-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego.

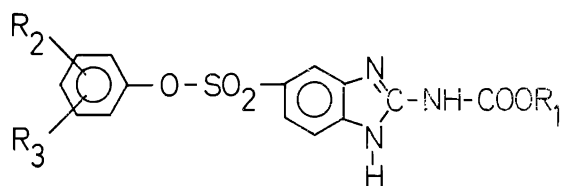
Przykład XII. Przez ester 3-etoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego (olej) i ester 3-etoksy-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 86°C i ester 3-etoksy-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego (olej) wytwarza się ester 3-etoksy-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 212°C (z rozkładem).

Przykład XIII. Przez ester 3-cyjano-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 118°C i ester 3-cyjano-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-aminobenzenosulfonowego o temperaturze topnienia 183°C i ester 3-cyjano-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 3-cyjano-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolo-sulfonowego o temperaturze topnienia 265°C (z rozkładem).

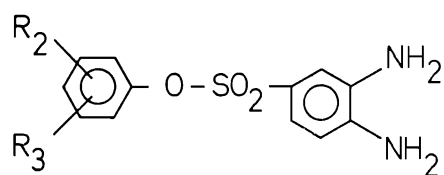
Przykład XIV. Przez ester 3-trójfluorometylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-chloro-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 65°C i ester 3-trójfluorometylo-fenyłowy kwasu 3-nitro-4-amino-benzenosulfonowego o temperaturze topnienia 132°C i ester 3-trójfluorometylo-fenyłowy kwasu 3,4-dwuamino-benzenosulfonowego wytwarza się ester 3-trójfluorometylo-fenyłowy kwasu 2-karbometoksy-amino-5-benzimidazolosulfonowego o temperaturze topnienia 250°C (z rozkładem).

Zastrzeżenie patentowe

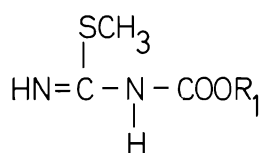
Sposób wytwarzania estrów fenyłowych kwasu 2-karboalkoksy-amino-benzimidazolilo-5/6/-sulfonowego o wzorze 1, w którym R_1 oznacza alkil o 1—4 atomach węgla, R_2 i R_3 każdorazowo niezależnie od siebie oznaczają wodór, grupę hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, chloro-wiec, trójfluorometyl, alkil o 1—4 atomach węgla, grupę karboksylową o 1—4 atomach węgla w rodniku alkoksylowym albo CN, znamienny tym, że pochodną o-fenyleno-dwuaminy o wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają takie same znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się kondensacji z karboksylanem alkilo-S-metylo-tiomocznika o wzorze 3, w którym R_1 ma takie same znaczenie jak we wzorze 1.



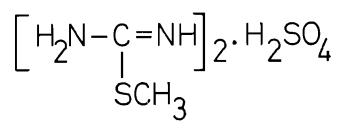
WZOR 1



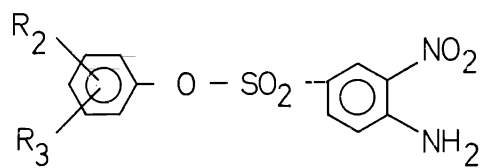
WZOR 2



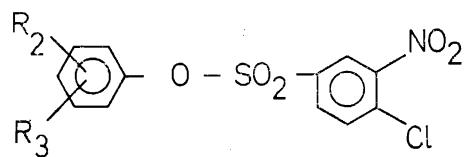
WZOR 3



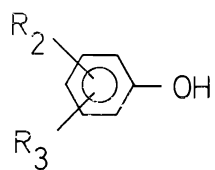
WZOR 4



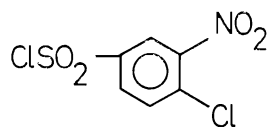
WZOR 5



WZOR 6



WZÓR 7



WZÓR 8