

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145121 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4423/78 (51) Int.Cl.³ C 07 D 235/32
- (22) Indleveringsdag 5. okt. 1978
- (24) Løbedag 5. okt. 1978
- (41) Alm. tilgængelig 7. apr. 1979
- (44) Fremlagt 6. sep. 1982
- (86) International ansøgning nr. -
- (86) International indleveringsdag -
- (85) Videreførelsesdag -
- (62) Stamansøgning nr. -
- (30) Prioritet 6. okt. 1977, 28322/77, IT
- (71) Ansøger MONTEDISON S.P.A., Milano, IT.
- (72) Opfinder Paolo Piccardi, IT: Giovanni Confalonieri, IT: Pier Giuseppe Ramella, IT: Lino Da Col, IT.
- (74) Fuldmægtig Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5(6)-((cyclopropylethyl)-sulfinyl)-benzimidazol-2-methylcarbammat.

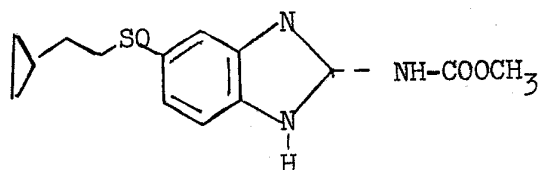
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 5(6)-[(cyclopropylethylsulfinyl)]-benzimidazol-2-methylcarbammat, der er et hidtil ukendt benzimidazolcarbammat, der kan anvendes i passende formuleringer til bekæmpelse af gastroenteritiske, lunge-, og hepatiske parasitter af den helmintiske type hos husdyr (kvæg, får, svin etc.). Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i det i kravets kendetegnende del omhandlede.

5(6)-substituerede benzimidazoler er velkendte i litteraturen, og deres anti-helmintiske virkning er ligeledes velkendt (sammenlign f.eks. tysk patentansøgning nr. 2 029 637 og 2 164 690, fransk patentskrift nr. 1 556 824 og 2 052 988, britisk patentskrift nr. 1 455 728 jvf. s.5., USA patentskrift nr. 3 010 968 samt 3 915 986).

Nogle af disse produkter er kommercielt tilgængelige såsom f.eks. Albendazol, Oxybendazol samt Perbendazol fremstillet af Smith-Kline and French Laboratories, Phenbendazol fremstillet af Hoechst Company, Oxphendazol, fremstillet af Syntex Co., Cambendazol samt Thiabendazol fremstillet af Merck Company og endelig Mebendazol fremstillet af Janssen Co.

Alle disse forbindelser udviser god virkning overfor indvoldsorme; de er imidlertid kun lidt eller overhovedet ikke virksomme over for nematoder i lungen eller hepatiske trematoder.

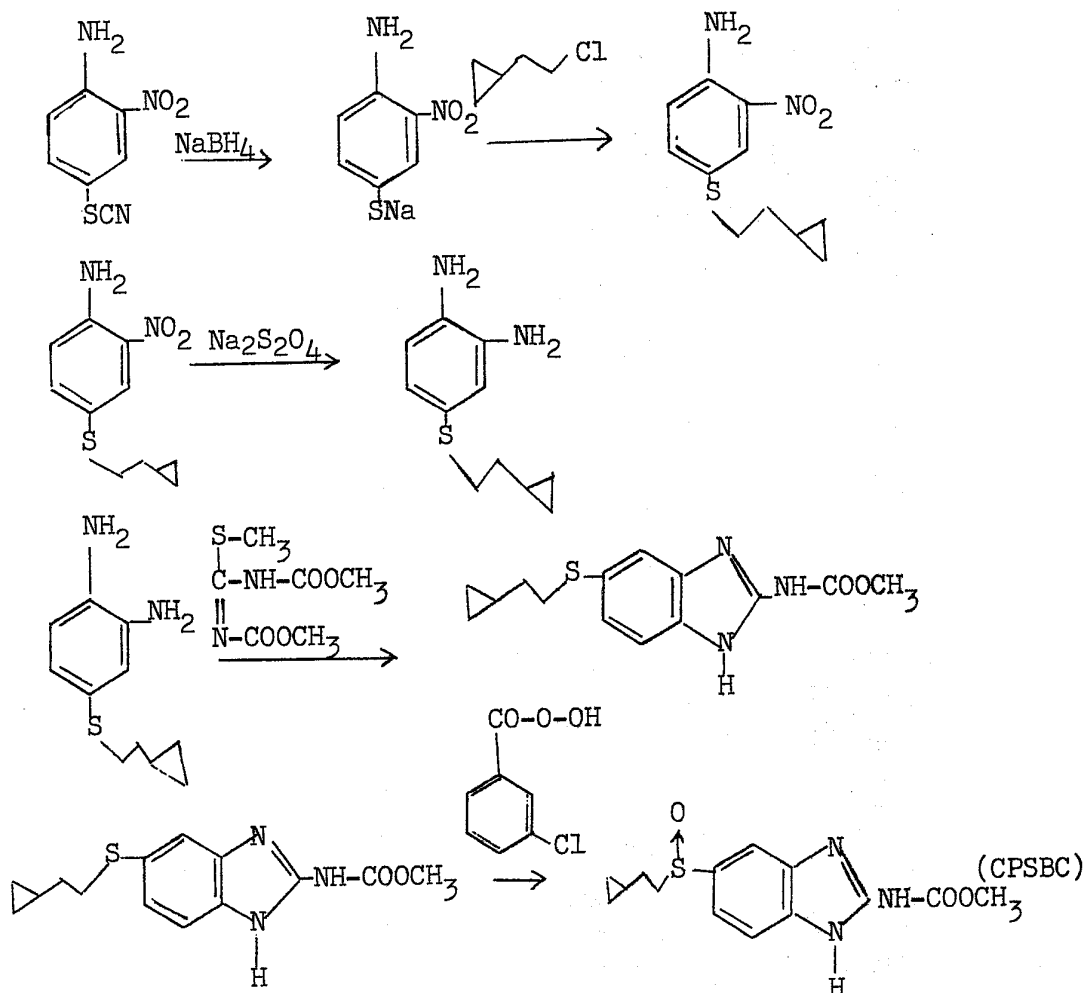
Det har nu vist sig, at det hidtil udkendte benzimidazolcarbammat, 5(6)-[(cyclopropylethyl)sulfinyl]-benzimidazol-2-methylcarbammat (CPSBC), med den almene formel:



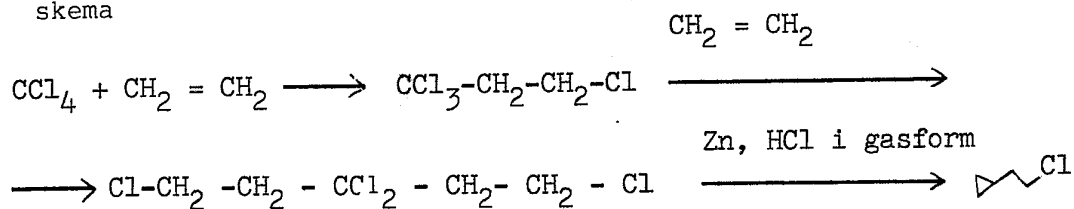
udviser en større anti-helminthisk virkning over for specifikke kvæg-parasitter, end de benzimidazolcarbamater, som allerede er blevet indført i veterinær-praksis, og udviser et betydeligt bredere aktivitetsområde, idet den også er virksom over for nematoder i lungen og hepatiske trematoder, som det ellers er vanskeligt at bekæmpe med konventionelle anti-helminthiske midler. Opfindelsen angår derfor en analogifremgangsmåde til fremstilling af den nævnte forbindelse, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Forbindelsen fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse udviser en usædvanlig effektivitet over for slægterne *Ostertagia*, *Oesophagostomum*, *Trichostrongylus* og andre indvoldsorme, og har endvidere vist sig aktiv over for *Dictyocauli*, *Metastrongyli*, *protostrongyli*, lungens nematoder, som er ansvarlig for infektioner, der kun vanskeligt kan holdes under kontrol, hos får, kvæg og heste; og de er yderligere også virkningsfulde overfor *Fasciolae*, såsom *Fasciola hepatica*.

Fremstilling af udgangsforbindelserne til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen frembyder ikke nogen særlige vanskeligheder. Forbindelsen kan fremstilles ud fra 2-nitro-4-thiocyano-anilin gennem følgende syntesetrin; hvor sidste trin illustrerer den omhandlede fremgangsmåde.



Cyclopropylethylchloridet kan fremstilles ud fra CCl_4 og ethylen i overensstemmelse med efterfølgende reaktions-skema



CPSBC har vist sig at være nyttig såvel til rensning af befængte dyr, som til beskyttelse mod infestation; det kan indgives ved hjælp af en hvilken som helst inden for veterinærvidenskaben kendt metode, f.eks. peroralt i form af kugler.

tabletter, kapsler eller suspensioner, eller det kan direkte tilsættes foderet.

Det er foreneligt med mange af de sædvanlige fortyndingsmidler eller strækkemidler, såsom f.eks. majsstivelse, lactose, saccharose, calciumphosphat, gelatine, stearinsyre, agar, pectin etc.

Som flydende bærestoffer kan anvendes jordnøddeolie, olivenolie etc.

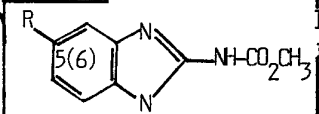
Virkningsgraden af forbindelsen fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse i sammenligning med hidtil kendte forbindelser er blevet fastlagt ved eksperimenter på får, der forinden var blevet grundigt befriet for infektion ved indgift af passende doser af konventionelle anti-helminiske produkter, og som derpå blev infesteret under kontrol med parasitter tilhørende den art, der skulle undersøges. De infesterede dyr blev derpå opdelt i to grupper, hvoraf den ene blev behandlet med en enkelt dosis af det produkt, der skulle undersøges, i form af en vandig suspension indgivet peroralt, mens den anden gruppe blev brugt som kontrolgruppe. 48 timer efter indgiften af det anti-helminiske produkt blev dyrene slagtet, og de parasitter, der var til stede i dem, blev optalt i overensstemmelse med den inden for helmintologien sædvanlige fremgangsmåde.

Resultaterne blev udtrykt som procentvis des-infestation under anvendelse af følgende skala:

<u>Skalatrín</u>	<u>% des-infestation</u>
0	0- 10, eller betydningsløs
1	11- 25
2	26- 60
3	61- 90
4	91-100

Tabel I

Effektiviteten af CPSBS på får sammenlignet med analoge anti-helminthiske benzimidazoler.

	Arten af R i leddet	Dosis mg/kg	Nematoder		Cestoider	Trematoder
			Gastroen- teriske Ostertagia Oesofagostomum Trichostrongylus	i lunger Dyctyo- caulus	Moniezia	Fasciola hepatica
		5	4	4	4	4
		2,5	4	4 ^(x)	-	-
		5	4	3-4	3	2
		2,5	1	1	-	-
		5	(x)(x)	0	0	0
		5	4	4	2-3	(x)(x)(x)
		2,5	2	2	-	-
		5	4	4	4	1
		2,5	4	4	-	-
		5	(x)(x)	2	3-4	(x)(x)(x)(x)
		2,5	-	0	-	-
		5	(x)(x)(x)(x)(x)	0	(x)(x)(x)(x)(x)(x)	
		5	4	4	0	2
	$\text{CH}_2\text{-SO-}$ (1)	5	3	-	-	0

(1) Fremstillet ifølge britisk patentskrift nr. 1 455 728

(x) ved 1 mg/kg eksisterer stadig total effektivitet.

(x)(x) doser på 12,5 mg/kg er nødvendige for at opnå virkning

(x)(x)(x) 5 doser på 10 mg/kg kræves.

(x)(x)(x)(x) doser på mere end 25 mg/kg kræves.

(x)(x)(x)(x)(x) doser på 20 mg/kg kræves.

(x)(x)(x)(x)(x)(x) doser på 60 mg/kg kræves.

Disse resultater viser den meget høje grad af effektivitet knyttet til CPSBC over for alle de undersøgte ormearter, i særdeleshed med hensyn til lunge-nematoder, samt trematoder, en virkningsgrad, som kun delvis forefindes tilsvarende ved oxiphendazol.

De angivne data viser yderligere at CPSBC indgivet i en enkelt dosis på 5 mg/kg muliggør total og samtidig desinfestation hos får af nematoder, cestoider og trematoder, hvilket hidtil har været umuligt at opnå med noget kendt produkt anvendt alene.

Til bedre belysning af den foreliggende opfindelse er i det følgende anført nogle eksempler på syntetiseringen af 5(6)-[(cyclopropylethyl)sulfinyl]-benzimidazol-2-methylcarbamate, idet eksempel I-V illustrerer udgangsmaterialernes fremstilling og eksempel VI fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL I

Fremstilling af $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$

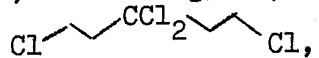
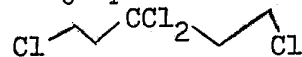
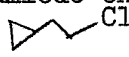
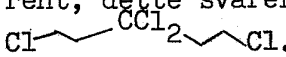
I en emaljeret 5 liter autoklav, der er forsynet med passende omrøringssystem og varmeregulering, blev anbragt 2,1 kg (11,5 mol) $\text{CCl}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, i 1 liter CH_3CN , 20 g FeCl_2 , $4\text{H}_2\text{O}$, 22 g $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{-NH}_2\text{HCl}$ samt 21 g benzoin. Luften blev derpå fjernet, og autoklaven blev sat under nogle få atmosfæres ethyltryk. Derpå blev temperaturen forøget til 120 °C, og der blev tilsat yderligere ethylen til opnåelse af et tryk på 35 atm. De anførte reaktionsbetingelser blev vedligeholdt i 5,5 time ved tilsætning af ethylen i takt med forbruget. Efter frafiltrering af de i suspension værende faste partikler, blev blandingen fraktioneret ved destillation, hvilket førte til 1300 g af en fraktion med kogepunkt 80-82 °C ved 2 mmHg, som bestod af 97% $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$.

Under de ovenfor anførte reaktionsbetingelser udgjorde omdannelsen af $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 65%, medens selektiviteten med hensyn

til det ønskede produkt var 80%, hvilket svarer til et totaludbytte på 52%.

EKSEMPEL II

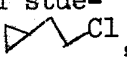
Fremstilling af

I en kolbe udrustet med tilbagesvaler, indboblingsrør, omrører og et termometer blev anbragt 210 g , (1 mol), 1000 cm³ ethanol og 325 g (5 mol) zinkpulver. Denne reaktionsblanding blev derpå opvarmet under tilbagesvaling (det ydre varmebadstemperatur var 97 ° - 98 °C), og derpå påbegyndtes gennembobling af gasformig HCl igennem reaktionsbeholderen under vedligeholdelse af en ringe, ensartet gennemboblingsmængde; reaktionen blev fulgt ved hjælp af chromatografisk kontrol, og den blev afbrudt, når  syntes at være totalt omdannet. Reaktionsblandingen blev derpå fortyndet med 300 cm³ 5%ig vandig HCl for at gøre den mere tyndtflydende, og den blev derpå ekstraheret med diethylether, hvorpå den vandige fase blev fjernet. Den organiske fase blev efter tørring inddampet, og inddampningsresten blev fraktioneret ved atmosfæretryk, idet man opsamlede en fraktion med kp. 109-111°C. Således opnåede man 86 g , som ved chromatografisk analyse viste sig at være 98% rent, dette svarer til et molært udbytte på 80% i forhold til .

EKSEMPEL III

Fremstilling af 4-[cyclopropylethyl-thio]-2-nitroanilin.

Ved stuetemperatur blev sammenblandet under forsigtig omrøring 51,2 mM 2-nitro-4-thiocyanoanilin opløst i 25 cm³ dimethylformamid (DMF) og 54 mM natriumborhydrid opløst i 25 cm³ DMF. Derpå steg temperaturen af sig selv til 30-35°C.

Blandingen blev holdt under omrøring i 1 (en) time ved stuetemperatur (15-20°C), hvorefter der blev tilsat 66 mM , idet tilsætningen blev reguleret således, at man vedligeholdte

temperaturen under 25°C. Efter at tilsætningen var blevet tilendebragt, blev blandingen opvarmet til 100°C i 3 timer. Reaktionsmassen blev derpå afkølet og hældt ud i vand under kraftig omrøring. Derpå udførtes ekstraktion med chloroform; de organiske ekstrakter blev samlet, tørret på Na_2SO_4 , og opløsningsmidlet blev fjernet under vacuum. Udbyttet af det således dannede råprodukt var 85%, og produktet kan anvendes umiddelbart til den efterfølgende syntese.

EKSEMPEL IV

Fremstilling af 4-[cyclopropylethyl-thio]-o-phenylendiamin

34,4 mM 4-[cyclopropylethyl-thio]-2-nitroanilin blev bragt i suspension i 340 cm³ af en blanding af methanol og vand i rumfangsforholdet 1:1 og indeholdende 43 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet under tilbagesvaling, idet reaktionsforløbet blev overvåget ved tyndtlagschromatografi. Reaktionen var tilendebragt i 10-15 minutter. Efter at reaktionen var tilendebragt, blev methanol og en del af vandet fjernet under vacuum, hvorved der dannedes en olieagtig suspension, som blev ekstraheret med chloroform.

De organiske ekstrakter førte efter tørring over vandfrit Na_2SO_4 og afdampning under vacuum af opløsningsmidlet med praktisk taget kvantitativt udbytte til den rå diamin (en tyktflydende, meget kraftigt farvet olie), som kan anvendes direkte til det efterfølgende syntesetrin.

EKSEMPEL V

Fremstilling af 5(6)-[(cyclopropylethyl)-thio]benzimidazol-2-methylcarbammat.

I 20 cm³ af en blanding af $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (40:40:1) blev bragt i dispersion 16 mM 4-[(cyclopropylethyl)-thio]-o-phenylendiamin og 18 mM 1,3-methoxycarbonylisothiourinstof.

Blandingen blev derpå holdt under tilbagesvaling i 4 timer. Derpå blev det i reaktionsblandingen således dannede faste stof frafiltreret, og derpå omkrystalliseret ud fra methanol og chloroform (1:1), hvorved man opnåede det ønskede benzimidazolcarbammat (udbytte = 70%; smp. =187°-189°C).

EKSEMPEL VI

Fremstilling af 5(6)-[(cyclopropylethyl)sulfinyl]benzimidazol-2-methylcarbammat.

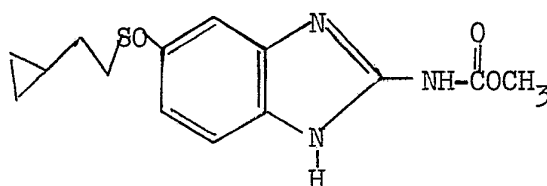
I en blanding af CHCl_3 (400 cm^3), methanol (100 cm^3) og eddikesyre (2 cm^3) blev opløst 2,39 mM af den i ovenfor anførte eksempel V dannede ester. Temperaturen blev holdt ved 0°C, og der blev tilsat 2,51 mM m-chlorperbenzoesyre. Efter 1 time var omsætningen tilendebragt som vist ved tyndtlagschromatografi (silica-gel - elueringsopløsning: blanding af CHCl_3 3 dele, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2 dele, CH_3OH 1 del).

Den organiske opløsning blev vasket med 150 ml af en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat; den organiske fase blev tørret på natriumsulfat og indampet til tørhed under vacuum.

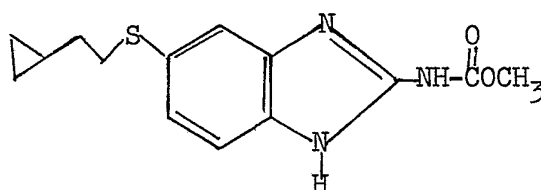
Den således dannede olieagtige indampningsrest blev opløst i methanol. Det derudfra udkrystalliserede bundfald førte til sulfoxidet. Efter omkrystallisation fra methanol opnåede man det rene sulfoxid (smeltepunkt 215 °C, udbytte 85%).

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5(6)-[(cyclopropylethyl)-sulfinyl]-benzimidazol-2-methylcarbammat med formlen



k e n d e t e g n e t ved, at den tilsvarende thio-forbindelse med formlen



oxideres med et oxideringsmiddel, fortrinsvis med perbenzoesyre, pereddikesyre, permyresyre eller med hydrogenperoxid i inerte opløsningsmidler ved 0 °C.

Fremdragne publikationer:
