



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26.08.76 (P. 209628)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 12.04.77

Opis patentowy opublikowano: 10.05.1983

Int. Cl.⁸ C07D 235/30

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę o wzorze $-NR_3R_4$, w którym R_3 i R_4 oznaczają niezależnie grupy alkilowe zawierające 1—3 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową zawierającą 1—4 atomy węgla, R_2 grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę fenyłową. Z oznacza atom tlenu, grupę acyloksyiminową zawierającą 1—4 atomy węgla, grupę benzoiloksyiminową lub grupę metoksykarbonyloksyiminową, przy czym podstawnik o wzorze 2 znajduje się w pozycji 5 lub 6. Związki te hamują rozwój wirusów, zwłaszcza rhinowirusów, wirusów poliomielitis oraz wirusów Cocksackie, echo i Mengo, przy czym posiadają one korzystniejsze właściwości niż znane związki o działaniu przeciwwirusowym.

Zakres występowania schorzeń górnych dróg oddechowych powodowanych przez wirusy jest ogromny. Stwierdzono, że w samych Stanach Zjednoczonych występuje miliard przypadków zachorowań rocznie. Badania przeprowadzone w Anglii (Tyroll i Bynas, Lancet, 76, 1966) wykazały, że 74% osób chorujących na gripę zostało zakażonych rhinowirusami.

Jak dotychczas stwierdzono, wirus ten ma co najmniej 80 odmian, co powoduje, że opracowanie skutecznej szczepionki jest niewykonalne i dla-

2

tego zastosowanie chemoterapii może odnieść pożądanego skutek.

Przydatność związków chemicznych do hamowania rozwoju wirusów „in vitro” można łatwo stwierdzić za pomocą próby tłumienia wzrostu lysinów wirusowych, podobnie jak to opisał Siminoff (Applied Microbiology, 9/1, 66, 1961).

Niektóre 1-dwumetyloamino-sulfonylo-2-amipobenzimidazole o właściwościach przeciwwirusowych opisano w opisie Stanów Zjedn. Ameryki nr 3 853 908.

Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylowych benzimidazoli o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na ewentualnym poddaniu 1-sulfonylobenzimidazolu o ogólnym wzorze 3, w którym R i R_2 mają wyżej podane znaczenie, reakcji hydroksylaminą, przy czym otrzymuje się przejściowy związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę hydroksyiminową, a następnie na acylowaniu związku o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę hydroksyiminową lub atom tlenu, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę acyloksyiminową zawierającą 1—4 atomy węgla i/lub R_1 oznacza grupę acylową zawierającą 1—4 atomy węgla.

W opisie zastosowano następujące terminy i określenia.

Określenie „grupa alkilowa zawierająca 1–4 atomy węgla” oznacza łańcuch węglowodorów alifatycznych o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych takie jak: metylowa, etylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, II-rz. butylowa i III-rz. butylowa. Określenie to obejmuje również termin „grupy alkilowe zawierające 1–3 atomów węgla”.

Substratem poddawanym reakcji jest 1-sulfonylobenzimidazol nazywany dalej sulfonylobenzimidazolem. Związek ten otrzymuje się w reakcji benzimidazolu z chlorkiem sulfonylu.

W wyniku reakcji tautomerycznego benzimidazolu, czyli zawierającego atom wodoru przy dowolnym atomie azotu i chlorku sulfonylu, otrzymuje się z reguły mieszaninę izomerów sulfonylobenzimidazolu podstawionego w pozycjach 5 lub 6, w stosunku 1:1. Izomery rozdziela się metodą chromatografii kolumnowej, bądź na drodze krystalizacji frakcjonującej. Zwykle z roztworu zawierającego mieszaninę izomerów pierwszy krystalizuje izomer z podstawnikiem w pozycji 6.

Izomery można identyfikować porównując widma magnetyczne rezonansu jądrowego protonów fenylowych w zakresie od 7,0 do 8,3 ppm.

Niektóre związki o wzorze 1, można otrzymać poprzez odpowiednie przekształcenie pośrednich sulfonylobenzimidazoli w reakcji acylowania. W przypadku, gdy reakcji poddaje się mieszaninę izomeryczną sulfonylobenzimidazoli, to otrzymane izomery można rozdzielić na drodze krystalizacji frakcjonowanej lub metodą chromatograficzną.

2-Acyloaminosulfonylobenzimidazole, w których R_1 ma znaczenie inne niż atom wodoru, wytwarza się korzystnie na drodze acylowania 2-aminosulfonylobenzimidazolu odpowiednimi bezwodnikami kwasowymi. Na przykład, w wyniku mieszania w temperaturze pokojowej mieszaniny izomerów 1-dwumetyloaminosulfonylo-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazolu z bezwodnikiem kwasu octowego otrzymuje się mieszaninę 1-dwumetyloaminosulfonylo-2-acetamido-5(6)-benzoilobenzimidazolu.

Izomeryczne sulfonylobenzimidazole z grupą acetamidową w pozycji 2 można rozdzielić na drodze krystalizacji frakcjonowanej z acetonu albo korzystnie z metanolu lub etanolu.

Estry etylowe kwasu benzimidazolokarboksylowego-5(6) podstawione w pozycji 2 są szczególnie odpowiednimi substratami, ponieważ funkcja estrowa łatwo reaguje tworząc inne produkty pośrednie, które można przekształcić w produkty końcowe.

Sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazole, w których Z oznacza atom tlenu otrzymuje się w reakcji odpowiednich 5(6)-ketobenzimidazoli z chlorkiem sulfonylu. Wyjściowy ketobenzimidazol można otrzymać znanymi metodami stosowanymi przy syntezie benzimidazoli z odpowiedniej keto-o-fenilenodwuaminy.

W belgijskim opisie patentowym nr 93 791 opisano sposób otrzymywania keto-o-fenilenodwuamin o wzorze 4, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową, cykloalkilową lub grupę fenyłową ewentualnie podstawioną chlorowcem, niższą grupę alkilową lub grupę alkosylową.

W procesie tym stosuje się amoniak i redukcję 4-chloro-3-nitrofenyloketonu, który uzyskuje się w reakcji Friedel-Craftsa jednym z dwóch sposobów: (1) przez reakcję chlorku 4-chlorowco-3-nitrobenzoilu z odpowiednim węglowodorem, lub (2) przez reakcję chlorobenzenu z odpowiednim chlorkiem kwasowym i następnie nitrowanie pierścienia aromatycznego.

Ewentualnie ketobenzimidazole wytwarza się z acetanilidu przez acylowanie metodą Friedel-Craftsa za pomocą odpowiedniej pochodnej kwasu alkanokarboksylowego o 2–8 atomach węgla. Otrzymany 4-ketoacetanilid poddaje się nitrowaniu uzyskując 2-nitro-4-ketoacetanilid. Następnie w wyniku hydrolizy otrzymuje się 2-nitro-4-ketoanilinę, którą po katalitycznym uwodornieniu przekształca się w 4-keto-o-fenilenodwuaminę.

Ten ostatni związek w wyniku cyklizacji przekształca się w odpowiedni 5(6)-ketobenzimidazol podstawiony w pozycji 3. Sposób otrzymywania sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazolu ilustruje następujący przykład. Substratem jest 4-propionyloacetanilid, który nitruje się w temperaturze 0°C otrzymując 2-nitro-4-propionyloacetanilid. Acetanilid poddaje się hydrolizie i następnie katalitycznemu uwodornieniu otrzymując 4-propionylo-o-fenilenodwuaminę, którą poddaje się reakcji z bromkiem cyjanu uzyskując 2-amino-5(6)-propionylobenzimidazol. Propionylobenzimidazol poddaje się reakcji z chlorkiem dwumetylosulfonylu otrzymując 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-propionylobenzimidazol.

Sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazole można poddawać reakcji hydroksyloaminą otrzymując ich oksymy lub inne pochodne. Grupę ketonową można uaktywnić przez protonowanie sulfonylobenzimidazolu w środowisku kwaśnym przez co łatwiej tworzy się podwójne wiązanie między stosem węgla i azotu.

Grupy funkcyjne zawierające atom azotu nazwano stosowanie do reagenta karbonylowego, z którego pochodzą, jak na przykład: reagent karbonylowy — nazwa grupy zawierającej atom azotu

hydroksyloamina	— grupa hydroksyiminowa
acyloksyamina	— grupa acyloksyiminowa
benzoiloksyamina	— grupa benzoiliminowa

W celu zachowania jednakowego nazewnictwa, sulfonylobenzimidazole będą określane jako pochodne sulfonylowe. Na przykład, produkt reakcji chlorku dwumetylosulfamylu i 2-amino-3-benzoilobenzimidazolu nazywa się 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol a nie 1-dwumetylosulfamyl-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol.

Korzystnymi sulfonylobenzimidazolami są związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę izopropylową lub dwumetyloaminową, R_1 oznacza atom wodoru lub grupę formylową, R_2 oznacza grupę fenyłową lub grupę propylową, a Z oznacza atom tlenu lub grupę acyloksyiminową o 1–3 atomach węgla.

Związki o wzorze 1 wykazują aktywność przeciwwirusową w szerokim zakresie. Ich szczególna skuteczność polega nie tylko na hamowaniu roz-

woju takich wirusów jak wirusy echo, Menge, Cocksackie (A9, 21, B5), poliomyelitis (typów I, II, III) lub rhinowirusów (23 odmian), lecz także na hamowaniu rozwoju różnych typów wirusów grypy, włączając w to takie odmiany jak Ann, Arbor, Maryland B, Massachusettes, Hong Kong A, Pr-Sa i Taylor C (typy A i B). Przydatność związków objętych wzorem 1 do hamowania rozwoju wirusów „in vitro” można łatwo stwierdzić przy pomocy tłumienia wzrostu łysinek wirusowych, podobnie jak to opisał Siminoff [applied, Microbiology, 9(1), 66, 1961]. Poniżej opisano szczegółowo właściwe testy. Związki o wzorze 1 badano stosując następujące metody.

Komórki nerkowe koczodana (BSC—1) lub komórki Hela (5—3) hodowano w kolbach Falcona o pojemności 23 ml w temperaturze 37°C w pożywce 199 z dodatkiem 5% zdezaktywowanej płodowej surowicy bydlęcej (FBS), penicyliny w ilości 150 jednostek/1 ml i streptomycyny w ilości 15×10^{-5} g/ml. Po wytworzeniu się w wyniku połączenia jednorodnej warstwy, ciekłą pożywkę usunięto i do każdej kolby dodano 0,3 ml odpowiednio rozcieńczonego wirusa (typu echo, Mengo, Cocksackie, poliomyelitis lub rhinowirusa). Po absorpcji trwającej 1 godzinę i przebiegającej w temperaturze pokojowej, powierzchnię zakażonych wirusem komórek pokryto pożywką składającą się z 1 części 1% Ionagaru Numer 2 i 1 części pożywki 199 o podwójnym stężeniu, zawierającej FBS, penicylinę i streptomycynę. Pożywka zawierała lek w stężeniach: 100, 50, 25, 12, 6, 3 i 0 μ g/ml. Kolbę nie zawierającą leku traktowano w badaniach jako próbę porównawczą. Podstawowe roztwory sulfonilowych pochodnych benzimidazoli przygotowano, stosując rozcieńczenie dwumetylosulfotlenkiem do stężenia 10^{-2} g/ml.

Kolby inkubowano w temperaturze 37°C w ciągu

72 godzin w przypadkach stosowania wirusów typu poliomyelitis, Cocksackie, echo i Mengo oraz w ciągu 120 godzin w temperaturze 32°C w przypadku stosowania rhinowirusów. Łysinki obserwowano na tych obszarach, które zostały zarażone wirusem i na których wirus rozmnażał się w komórkach. Do każdej kolumny dodano 10% roztwór formaliny i 2% roztwór octanu sodowego, w celu zdezaktywowania wirusa i przytwierdzenia warstwy komórek do powierzchni kolby. Łysinki wirusa, niezależnie od wielkości, liczono po zabarwieniu komórek fioletem krystalicznym. Liczbę łysinek w danej kolbie porównywano z ich liczbą w kolbie porównawczej, odpowiednio dla każdego stężenia leku. Aktywność badanego związku określano jako procent zmniejszenia się liczby łysinek, lub procent hamowania. Alternatywnie, jako miarę aktywności przyjmowano stężenie leku określone symbolem I_{50} oznaczające 50% hamowania tworzenia się łysinek.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do hamowania wzrostu wirusa poliomyelitis typu I, ze względu na to, że wirus ten jest łatwy w hodowli i uzyskuje się zgodne wyniki badań. Jednakże aktywność związków o wzorze 1 określano także w stosunku do innych wirusów takich jak Cocksackie (A9, A21, B5), echo (szczepy 1—4), Mengo, rhinowirusy (25 szczepów) i poliomyelitis (typy I, II, III).

Wyniki badań różnych sulfonilowych pochodnych benzimidazolu przedstawiono w tablicy I. W kolumnie pierwszej tablicy I podano numer przykładu, w którym wytwarza się badany związek, w kolumnie drugiej podano izomer w położeniu 5(6) odpowiedniego benzimidazolu, zaś w kolumnie od trzeciej do dziesiątej podano procent zmniejszenia liczby łysinek wirusa przy stężeniu leku w zakresie $0,75—100 \times 10^{-6}$ g/ml.

Tablica I

Hamowanie wzrostu łysinek wirusa poliomyelitis typ I za pomocą pochodnych 1-sulfonylo-2-amino-5/6/-podstawionych benzimidazoli

Numer przykładu	Rodzaj izomeru	Stężenie leku w 10^{-6} g/ml								Procent zmniejszenia się liczby łysinek wirusa
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75	
V	6	toksyczny	100	100	100	94	61	0	0	
VI	5/6	toksyczny	nieznacznie toksyczny	100	100	100	96	45	8	
VII	6	toksyczny	toksyczny	toksyczny	100	100	100	80	40	
VIII	6	toksyczny	toksyczny	nieznacznie toksyczny	100	100	100	100	100	
IX	6	umiarkowanie toksyczny	umiarkowanie toksyczny	100	100	100	81	57	19	

Numer przy- kładu	Rodzaj izome- ru	Stężenie leku w 10 ⁻⁶ g/ml								Procent zmniejszenia się liczby tyśinek wirusa
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75	
X	6	toksyczny	100	100	100	100	100	100	100	
XI	6	100	100	100	100	100	100	100	100	
XIII	6	toksyczny	umiarko- wanie toksyczny	100	100	100	100	100	100	
XIV	6	umiarko- wanie toksyczny	umiarko- wanie toksyczny	100	100	100	100	100	100	

Jak wspomniano, związki o wzorze 1 posiadają korzystniejsze właściwości niż znane związki o działaniu przeciwwirusowym. Dla porównania w tablicy II przedstawiono aktywność typowego związku o wzorze 1, takiego jak 1-izopropylsulfonylo-2-amino-5/6/ α -acetoksyiminobenzyl/benzimidazol (związek z przykładu VII), oraz aktywność związków znanych oznaczonych jako związki A, B i C.

20 stnie z dodatkiem środka powierzchniowo-czynnego, w celu odkażenia powierzchni, na których występują wirusy poliomyelitis, Cocksackie, rhinowirusy oraz inne. Do powierzchni takich należą między innymi szklane naczynia szpitalne, powierzchnie robocze szpitali i podobne powierzchnie w pomieszczeniach, w których przygotowuje się pożywienie.

Tablica II
Dane porównawcze hamowania wzrostu wirusa poliomyelitis typ I.

Badany związek	Rodzaj izomeru	Stężenie leku w 10 ⁻⁶ g/ml											Procent zmniejszenia się liczby tyśinek wirusa
		100	50	25	12	6	3	1.5	0,75	0,35	0,17	0,08	
Związek z przykładu VII	6	toksyczny	toksyczny	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Związek A	—	100	88	53	20	6	0	0	0	—	—	—	
Związek B	—	100	99	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
Związek C	5/6	100	77	57	44	3	0	0	0	—	—	—	

Dane przedstawione w tablicy II wskazują, że związki nowe mają korzystniejsze właściwości niż związki znane.

Związkiem A jest chlorowodorek α -/-2/- α -hydroksybenzyl/benzimidazolu (nazwany także HBB).

Związkiem B jest chlorowodorek guanidyny.

Związkiem C jest ester etylowy kwasu 1-dwumetyloamino-sulfonylo-2-amino-5/6/-benzimidazolo-6/5/owego, znany z opisu patentowego nr 97 785.

Sulfonylobenzimidazowe badano zarówno w postaci czystych związków jak i w postaci mieszaniny izomerycznej. Obydwa izomery hamują wzrost wirusów, jednakże izomer 6 wykazuje zwykle większą aktywność niż izomer 5.

Związki o wzorze 1 są przydatne do hamowania wzrostu szeregu wirusów po dodaniu do pożywki, w której te wirusy wzrastają. Związki o wzorze 1 można stosować w roztworze wodnym, korzy-

Ludziom i zwierzętom ciepłokrwistym omawiane związki można podawać doustnie w dawkach 1×10^{-3} — 3×10^{-1} g na 1 kg wagi ciała. W razie potrzeby podawanie można powtarzać okresowo. Zgodnie z przyjętą praktyką związek przeciwwirusowy podaje się co cztery do sześciu godzin.

Związki o wzorze 1 korzystnie stosuje się w połączeniu z jedną lub więcej substancji pomocniczych, zależnie od sposobu podawania. Tak więc, w przypadku podawania doustnego związek aktywny miesza się z takimi farmaceutycznymi rozcieńczalnikami i nośnikami jak laktoza, sacharoza, mąka skrobiowa, celuloza, talk, stearynian magnezowy, tlenek magnezowy, siarczan wapniowy, sproszkowana guma akacjowa, żelatyna, alginian sodowy,

benzoesan sodowy i kwas stearynowy. Preparaty takie w celu ułatwienia podawania można formować w postaci tabletek lub zamykanych kapsulek. Ponadto omawiane związki można podawać pozajelitowo.

Związki te można również mieszać z płynami i stosować w postaci kropli do nosa lub w postaci aerozolu do nosa.

Poniższe przykłady ilustrują sposób otrzymywania półproduktów oraz związków o wzorze 1. Wyrażenie „m/e” użyte przy charakteryzowaniu produktów, oznacza stosunek masy do ładunku jonów w widmie masowym. Zazwyczaj wartości m/e odpowiadają ciężarom cząsteczkowym głównych pików.

Przykład I. Roztwór zawierający 423 mg 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5/6/-acetylobenzimidazolu i 300 mg chlorowodoru hydroksyloaminy w 60 ml metanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą przez 17 godzin. Roztwór zatężono na łaźni parowej do otrzymania połowy jego objętości. Następnie do roztworu dodano 30 ml roztworu buforowego (pH = 7,0). Wytrącony osad odsączono i wysuszono, otrzymując 318 mg 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5/6/-a-hydroksyaminoetylobenzimidazolu o temperaturze topnienia 222 — 225°C (z rozkładem).

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{11}H_{15}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 297 C /— 44,43; H — 5,09; N — 23,55
Znaleziono: C — 44,64; N — 4,96; N — 23,21

Przykład II. Roztwór zawierający 0,172 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5/6/-benzoiłobenzimidazolu i 0,100 g chlorowodoru hydroksylaminy w 20 ml alkoholu metylowego utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatężono na łaźni parowej do połowy początkowej objętości i następnie dodano 10 ml roztworu buforowego (pH = 7,0). Wytrącony osad odsączono, otrzymując 0,116 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5/6/-a-hydroksyiminobenzyl/benzimidazolu o temperaturze topnienia 180° — 183°C.

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{16}H_{17}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 359,
C — 53,47; H — 4,77; N — 19,49;
Znaleziono: C — 52,38; H — 5,13; N — 18,58.

Przykład III. 10 ml bezwodnika kwasu octowego oziębiono do temperatury 0°C na łaźni lodowej i dodano do niego powoli 5 ml 97 — 100% kwasu mrówkowego. Otrzymany roztwór ogrzewano do temperatury 55°C na łaźni parowej w ciągu 15 minut i następnie szybko schłodzono, po czym dodano 1 g (0,0033 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5/6/-propionylbenzimidazolu.

Otrzymaną zawiesinę chłodzono na łaźni lodowej w ciągu dwóch godzin, po czym wylano na 50 g lodu, odsączono, przemyto wodą i wysuszono otrzymując 1,1 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-formamido-5/6/-propionylbenzimidazolu.

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{18}H_{19}N_5S$ — ciężar cząsteczkowy 324
C — 48,14; H — 4,97; N — 17,27;
Znaleziono: C — 48,37; H — 5,12; N — 17,05.

5

Przykład IV. Do 5 ml 97—100% kwasu mrówkowego dodano 10 ml bezwodnika kwasu octowego. Roztwór mieszając ogrzewano do temperatury 50°—55°C w ciągu 15 minut i następnie oziębiono na łaźni lodowej do 0°C. Roztwór ten dodano do 1,0 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu i całość mieszało w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano na lód, wyekstrahowano dwa razy chloroformem, ekstrakt przemyto jeden raz wodą i jeden raz nasyconym roztworem chlorku sodowego, przesączono i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 0,900 g oleju. Olej ten rozpuszczono w alkoholu metylowym i wysuszono otrzymując 0,800 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-formamido-5(6)-benzoiłobenzimidazolu o wartości m/e = 372. Temperatura topnienia produktu wynosi 142—145°C.

25

Przykład V. Mieszaninę zawierającą 1,0 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu, 4 ml bezwodnika kwasu octowego i 0,400 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewano w ciągu 10 minut w temperaturze 50°C. Całość wymieszano, dodano 60 ml wody i pozostawiono do odstania w ciągu 18 godzin.

30

Następnie roztwór ekstrahowano trzykrotnie chloroformem, przemyto trzy razy wodą i jeden raz nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono otrzymując 1,0 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-acetamido-5(6)-benzoiłobenzimidazolu o wartości m/e = 386 o temperaturze topnienia 102—104,5°C.

40

Przykład VI. Do roztworu zawierającego 0,359 g (0,001 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-a-hydroksyiminobenzyl/benzimidazolu w 4,4 ml dwumetyloformamidu dodano w trakcie mieszania 0,054 g (0,001 mola) metanolu sodowego. Do otrzymanego roztworu dodano 0,102 g (0,001 mola) bezwodnika kwasu octowego i mieszano w ciągu 5 minut. Następnie, po dodaniu 26,5 ml wody i 25 ml roztworu buforowego (pH = 7,00) roztwór mieszano w ciągu 1 godziny i przesączono, otrzymując 0,320 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonyl)-2-amino-5(6)-a-acetoksyiminobenzyl/-benzimidazolu o temperaturze topnienia 137°—139°C.

50

Wyniki analizy:
Obliczono dla: $C_{16}H_{19}N_5O_4S$ — ciężar cząsteczki 401,
C—53,85; H—4,77; N—17,45;
Znaleziono: C—53,58; H—4,59; N—17,80.

60

Przykład VII. Sposobem podanym w przykładzie VI, stosując 1 g (0,003 mola) 1-izopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-a-hydroksyiminobenzyl/benzimidazolu, 0,162 g (0,003 mola) metanolanu sodowego, 10 ml dwumetyloformamidu i 0,3 ml bezwodnika kwasu octowego otrzymano 0,900 g 1-izopro-

65

pylosulfonylo-2-amino-5(6)-(α-acetoksyiminobenzyl-
lo)benzimidazolu. Temperatura topnienia izomeru
z podstawnikiem w pozycji 6, wyodrębnionego póź-
niej, stanowiącego mieszaninę syn-anty wynosiła
88–119°C. Związki otrzymane początkowo zawiera-
ją 4 izomery w różnych proporcjach i dlatego
nie oznaczono ich temperatury topnienia.

Wynik analizy:

Obliczono dla: $C_{19}H_{20}N_4O_4S$ — ciężar cząsteczkowy
400, C—56,99; H—5,03; N—13,99;

Znaleziono: C—57,20; H—5,24; N—13,86.

Przykład VIII. Zmieszano 0,181 g 1-(N,N-dwu-
metyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-α-hydroksyimi-
nobenzyl/benzimidazolu, 2 ml pirydyny i 2 ml
bezwodnika kwasu octowego i pozostawiono do
przereagowania w temperaturze pokojowej w cią-
gu 17,5 godziny. Następnie roztwór odparowano
do sucha, pozostałość wyekstrahowano alkoholem
metylowym i ponownie odparowano otrzymując
0,132 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-aceta-
mido-5(6)-α-acetoksyiminobenzyl/benzimidazolu o
temperaturze topnienia 162–163°C (z rozkładem).

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{20}H_{21}N_5O_5S$ — ciężar cząsteczkowy
443, C—54,17; H—4,77; N—13,79;

Znaleziono: C—54,03; H—4,89; N—15,85.

Przykład IX. Sposobem podanym w przykła-
dzie VI, stosując 0,359 g (0,001 mola) 1-(N,N-dwu-
metyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-α-hydroksyimi-
nobenzyl/benzimidazolu, 0,054 g (0,001 mola) me-
tanolanu sodowego i 0,130 g bezwodnika kwasu pro-
pionowego, otrzymano 0,367 g 1-(N,N-dwumetylo-
aminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-propionyloksyimi-
nobenzyl/benzimidazolu o wartości m/e=415 i tem-
peraturze topnienia 115–119°C.

Przykład X. Sposobem podanym w przykła-
dzie VI, stosując 0,359 g (0,001 mola) 1-(N,N-dwu-
metyloaminobenzimidazolu, 4,4 ml dwumetylofor-
mamid, 0,034 g metanolanu sodowego i 0,158 g (0,001
mola) bezwodnika kwasu masłowego otrzymano
0,342 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-
5(6)-(α-butyryloksyiminobenzyl/benzimidazolu.

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{20}H_{23}N_5O_4S$ — ciężar cząsteczkowy
429, C—55,93; H—5,40; N—16,31;

Znaleziono: C—54,05; H—5,23; N—17,13.

Przykład XI. Sposobem podanym w przy-
kładzie VI, stosując 0,539 g (0,0015 mola) 1-(N,N-
dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-α-hydro-
ksyiminobenzyl/benzimidazolu, 6,6 ml dwumetylo-
formamid, 0,081 g (0,0013 mola) metanolanu sodo-
wego i 0,339 g (0,0015 mola) bezwodnika kwasu
benzoesowego otrzymano 0,600 g 1-(N,N-dwumetylo-
aminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-benzoiloksyimino-
benzyl/benzimidazolu o wartości m/e=463 i tem-
peraturze topnienia 192–193°C.

Przykład XII. Do roztworu zawierającego
0,339 g (0,001 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfo-

nylo)-2-amino-5(6)-α-hydroksyiminobenzyl/benzimi-
dazolu w 4 ml dwumetylowego. Do mieszaniny
reakcyjnej dodano roztwór zawierający 0,100 g
(0,0011 mola) chlorku metoksykarbonylu w 0,3 ml
dwumetyloformamid, mieszano w ciągu 5 mi-
nut i dodano 40 ml roztworu buforowego (pH=
=7,00). Całość mieszano ponownie w ciągu 5 mi-
nut i następnie osad odsączono, przemyto wodą
i wysuszono otrzymując 0,290 g 1-(N,N-dwumety-
loaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-metoksykarbony-
loksyiminobenzyl/benzimidazolu — m/e=417 i tem-
peraturze topnienia 95–103°C.

Przykład XIII. Zmieszano 0,181 g 1-(N,N-
dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-hydro-
ksyiminobenzyl/benzimidazolu, 2 ml pirydyny i
2 ml bezwodnika kwasu octowego i pozostawiono
do przereagowania w temperaturze pokojowej w
ciągu 17,5 godziny. Następnie roztwór odparowano
do sucha, pozostałość wyekstrahowano alkoholem
metylowym i ponownie odparowano, otrzymując
0,132 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-
5(6)-(α-acetoksyiminobenzyl/benzimidazolu o tem-
peraturze topnienia 162–165°C (z rozkładem).

Wyniki analizy:

Obliczono dla: $C_{20}H_{21}N_5O_5S$ — ciężar cząsteczkowy
443, C—54,17; H—4,77; N—15,79;

Znaleziono: C—54,03; H—4,89; N—15,85.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych karbonylo podsta-
wionych 1-sulfonylobenzimidazoli o wzorze ogól-
nym 1, w którym R oznacza grupę alkilową za-
wierającą 1–4 atomy węgla lub grupę o wzorze
—NR₃R₄, w którym R₃ i R₄ oznaczają niezależnie
grupy alkilowe zawierające 1–3 atomy węgla, R₁
oznacza atom wodoru lub grupę acylową zawie-
rającą 1–4 atomy węgla, R₂ oznacza grupę alki-
lową zawierającą 1–4 atomy węgla lub grupę fe-
nylową, Z oznacza grupę acyloksyiminową zawie-
rającą 1–4 atomy węgla, grupę benzoiloksyimino-
wą lub grupę metoksykarbonyloksyiminową, przy-
czym podstawnik o wzorze 2 znajduje się w po-
zyycji 5 lub 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze
ogólnym 3, w którym R i R₂ mają wyżej podane
znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą,
a następnie acyluje się.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloami-
nosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-acetoksyiminobenzyl)-
benzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-
2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się ko-
lejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylaminy
i z bezwodnikiem kwasu octowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloami-
nosulfonylo)-2-amino-5(6)-α-propionyloksyiminoben-
zyl/benzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfony-
lo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się
kolejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylami-
ny i z bezwodnikiem kwasu propionowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-benzoiloksyiminobenzyllo)benzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się kolejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylaminy i z bezwodnikiem kwasu benzoesowego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-metoksykarbonyloksyiminobenzyllo)benzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)benzoilobenzimidazol poddaje się kolejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylaminy i z chlorkiem metoksykarbonylu.

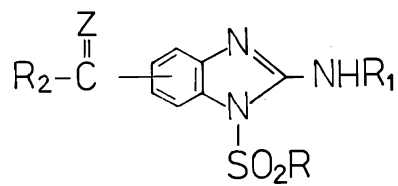
6. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-izopropylsulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-acetoksyiminobenzyllo)benzimidazolu, 1-(N,N-izopropylsulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się kolejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylaminy i z bezwodnikiem kwasu octowego.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-acetamido-5(6)-(α-acetoksyiminobenzyllo)benzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się kolejno reakcji z chlorowodorkiem hydroksylaminy i z bezwodnikiem kwasu octowego.

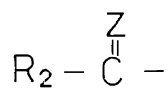
8. Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę o wzorze $—NR_3R_4$, w którym R_3 i R_4 oznaczają niezależne grupy alkilowe zawierające 1—3 atomy węgla, R_1 oznacza grupę acylową zawierającą 1—4 atomy węgla, R_2 oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę fenyłową Z oznacza atom tlenu, przy czym podstawnik o wzorze 2 znajduje się w pozycji 5 lub 6, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się acylowaniu.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-acetamido-5(6)-benzoilobenzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego.

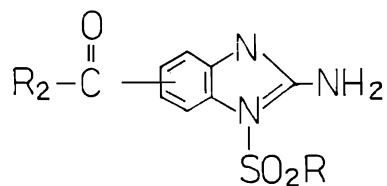
10. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-formamido-5(6)-benzoilobenzimidazolu, 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się reakcji z kwasem mrówkowym i bezwodnikiem kwasu octowego.



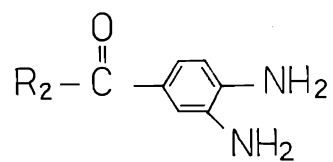
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4