ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202557
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 235/04 //
A 61 K 31/415

(22) Přihlášeno 24 08 76
(21) (PV 475-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 08 75
(608415) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 10 83

(72)
Autor vynálezu PAGET CHARLES JOHNSON,
CHAMBERLIN JAMES WESLEY, INDIANAPOLIS a
WIKEL JAMES HOWARD, GREENWOOD (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a)

(54) Způsob výroby 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině

1

Výskyt virových onemocnění horních dýchacích cest je v současné době veliký; bylo stanoveno, že jen ve Spojených státech dochází téměř k biliónu onemocnění ročně. Statistiky prováděné ve Velké Británii (Tyrell a Bynoe, Lancet **1**, 16, 1966) ukazují, že 74 % osob s infekcí horních cest dýchacích bylo infikováno rhinoviry. Přestože je známo již více než 80 kmenů rhinovirů, je téměř neproveditelné očkování vakcínou, takže chemoterapie bude pravděpodobně jediným možným řešením.

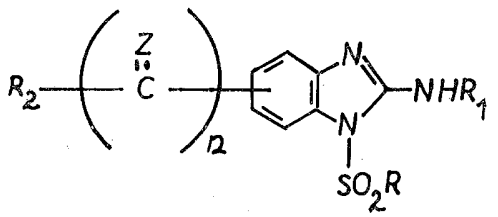
Schopnost chemických látek potlačovat růst virů in vitro je možno prokazovat použitím tkáňových kultur, na nichž při použití účinných látek nedochází ke tvorbě plaků vyvolaných viry, tak jak bylo popsáno v publikaci Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66 (1961).

Některé 1-dimethylaminosulfonyl-2-aminobenzimidazoly s antifungálním účinkem byly popsány v US patentu č. 3 853 908.

Vynález se týká způsobu výroby nových benzimidazolových sloučenin, které inhibují růst virů, zejména rhinovirů, poliovirů, virů Cocxsackie, echo a Mengo.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině obecného vzorce I

2



(I)

kde

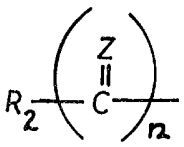
R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo skupinu —NR_3R_4, v níž R_3 a R_4, stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R_1 znamená atom vodíku,

R_2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo halogenfenyl,

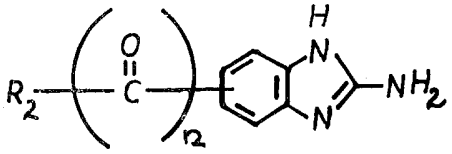
Z znamená hydroxyiminoskupinu, hydrazonovou skupinu, thiokarbamoylhydrazonovou skupinu, karboxymethoxyiminoskupinu, methoxykarbonylhydrazonovou skupinu, ethoxykarbonylhydrazonovou skupinu nebo karbamoylhydrazonovou skupinu,

skupina



je v poloze 5 nebo 6 a

n znamená 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R_2 a n mají shora uvedený význam, se sulfonylchloridem obecného vzorce III

$$RSO_2Cl \qquad (III),$$

kde R má shora uvedený význam za vzniku meziproduktu odpovídajícího vzorci I, v němž R_1 znamená atom vodíku a na místě substituentu Z je atom kyslíku, načež se výsledný produkt uvede v reakci se substituovaným aminem, thiosemikarbazidem, semikarbazidem, hydrazinem, substituovaným hydrazinem, za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Termín „tautomerní benzimidazol" se vztahuje na benzimidazol, který může být substituován na kterémkoli atomu dusíku atomem vodíku. Benzimidazol nesubstituovaný na atomu dusíku a substituovaný v poloze 5 benzenového jádra má odpovídající tautomerní formu, v níž je týž substituent v poloze 6. Směs těchto isomerů je možno označit 5(6). V důsledku této tautomerie vede reakce 5(6)-substituovaného benzimidazolu se sulfonylchloridem obecného vzorce III ke vzniku isomerní směsi 5(6)-substituovaných sulfonylbenzimidazolů.

Termín „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku" se vztahuje na alifatické zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, a to na methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl a terc.butyl. Termín „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku" v sobě zahrnuje termín „alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku".

Termín „alkylkarbinol o 1 až 4 atomech uhlíku" se vztahuje na alifatický alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, odvozený od alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku ve shora uvedeném významu.

Termín „halogenfenyl" se vztahuje na chlorfenyl nebo bromfenyl, přičemž tento substituent je v kterékoli poloze na fenylovém kruhu.

Termín „alkylaminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku" se vztahuje na alifatickou aminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, odvozenou od methylaminu, ethylaminu, propylaminu, isopropylaminu, butylaminu a sek.butylaminu.

Výhodnými reakčními složkami jsou benzimidazolové deriváty s 5(6)-substituenty, které za reakčních podmínek nereagují se sulfonylchloridem. Benzimidazolové deriváty a sulfonylchlorid se obvykle užívají v přibližně ekvimolárním množství, přestože je možno užít malého přebytku kterékoli z těchto látek. Reakci je možno provádět v celé řadě nereaktivních rozpouštědel, jako jsou aceton, tetrahydrofuran, terciární amidy, jako N,N-dimethylformamid, a chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan, dichlorethan, a chloroform. Reakční prostředí může také obsahovat zásadu jako činidlo, které váže kyselinu. Příkladem vhodné zásady pro toto použití je pyridin, triethylamin, N-methylmorfolin, hydrogenuhličitan sodný a hydrid sodíku. Výhodným rozpouštědlem je aceton s obsahem triethylaminu nebo tetrahydrofuranu s dimethylformamidem a s obsahem hydridu sodíku jako zásady.

Reakce se provádí při teplotě místnosti až při teplotě varu užitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. S výhodou se reakce provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem, protože v tomto případě trvá pouze 1 až 48 hodin.

Produktem reakce je 1-sulfonylbenzimidazolový derivát, který bude dále nazýván pouze sulfonylbenzimidazolový derivát. Produkt je možno izolovat filtrací reakční směsi a zahuštěním filtrátu k dosažení krystalizace. Reakční směs je možno také odpařit dosucha a odparek rozpustit ve vhodném rozpouštědle, jako acetonu nebo methanolu, k oddělení a odstranění nerozpustného materiálu. Roztok s obsahem sulfonylbenzimidazolového derivátu se zahustí k dosažení krystalizace nebo se znovu odpaří dosucha a tento druhý odparek se pak rozpustí, například v methanolu, z něhož se výsledný produkt získá krystalizací.

Reakcí tautomerního benzimidazolového derivátu a sulfonylchloridu vzniká obvykle směs 5- a 6-substituovaného sulfonylbenzimidazolu, přičemž poměr isomerů je obvykle 1 : 1. Isomery je možno oddělit frakční krystalizací nebo sloupcovou chromatografií. Nejprve krystalizuje obvykle 6-isomer. Například v případě, že se uvede v reakci 2-amino-5-benzimidazolkarboxylát s dimethylsulfonylchloridem v acetonu s obsahem triethylaminu, krystalizuje jako první z reakční směsi ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolkarboxylát. Acetonový roztok pak obsahuje převážně ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolkarboxylát a zbytek 6-isomery. Isomery je možno identifikovat NMR spektrem v oblasti protonu fenylové skupiny (7,0 až 8,3 ppm).

Některé sloučeniny vzorce I je možno vy-

robit chemickými postupy, jako jsou oxidace nebo redukce příslušného sulfonylbenzimidazolového prekursoru. V případě, že se reakce provádí na prekursoru, který je isomerní směsí sulfonylbenzimidazolů, je možno isomerní produkty od sebe oddělit frakční krystalizací nebo chromatografií.

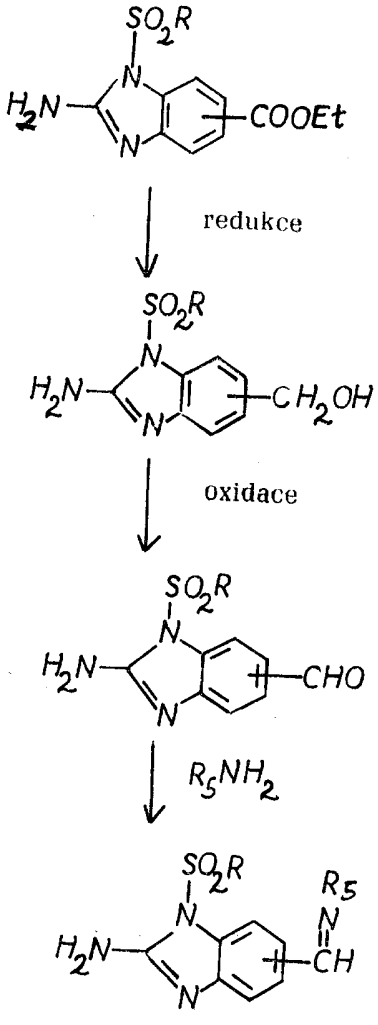
Je zřejmé, že jednotlivé chemické postupy je možno s výhodou provádět v určitém stupni syntézy výsledných látek. Benzimidazolová reakční složka může být chemicky proměněna a pak teprve uvedena v reakci s příslušným sulfonylchloridem za vzniku výsledného sulfonylbenzimidazolu. Je rovněž možno sulfonylbenzimidazolový meziprodukt chemicky modifikovat na žádaný výsledný produkt. Vhodné benzimidazolové reakční složky jsou zejména ty látky, jejichž substituenty je možno převést na žádané 5(6)-substituenty před reakcí s příslušným sulfonylchloridem nebo po této reakci. Zvláště vhodnými reakčními složkami jsou ethylestery kyselin 2-substituovaných-5(6)-benzimidazolkarboxylových, protože je možno esterovou funkci užít k výrobě dalších meziproduktů, které je pak možno snadno převést na konečné produkty.

Ethylestery kyselin-1-sulfonyl-2-substituovaných-5(6)-benzimidazolkarboxylových je možno chemicky redukovat za vzniku odpovídajících hydroxymethylovaných meziproduktů. Je například možno redukovat ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzimidazolkarboxylát bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem sodným v tetrahydrofuranu za vzniku 1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu. Výhodnějším postupem je reakce sulfonylchloridu RSO_2Cl s příslušným 2-substituovaným 5(6)-hydroxymethylbenzimidazolem. Žádaný 5(6)-hydroxymethylbenzimidazol je možno získat z odpovídající kyseliny ethyl-2-substituované-5(6)-benzimidazolkarboxylové redukcí bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem sodíku v aprotickém rozpouštědle svrchu popsaným způsobem. Při výhodném způsobu výroby velkých množství hydroxymethylsulfonylbenzimidazolových meziproduktů se vychází ze 4-chlor-3-nitrobenzylalkoholu. Benzylalkohol se podrobí reakci s amoniakem za vzniku 4-amino-3-nitrobenzylalkoholu a tento nitroalkohol se katalyticky hydrogenuje za vzniku 4-hydroxymethyl-o-fenylendiaminu. Fenylendiamin se uzavře na kruh za vzniku žádaného 2-substituovaného-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolového meziproduktu známým způsobem.

Obvykle je možno 5(6)-hydroxymethylsulfonylbenzimidazolové deriváty převést na odpovídající 5(6)-formylové deriváty. Oxidace hydroxymethylkarbinolové funkce za vzniku karboxaldehydového derivátu s inhibičními vlastnostmi pro viry je zcela neočekávané. Mimoto zvyšuje protivirovou účinnost takto vzniklé sloučeniny do určité míry ještě přeměna karboxaldehydové funkce za vzniku dvojné vazby mezi uhlíkovým a dusíkovým atomem.

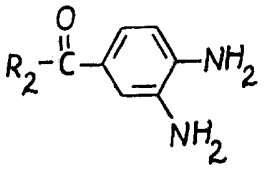
Sulfonylbenzimidazolkarboxaldehydy, v nichž R_2 znamená atom vodíku, je možno vyrobit z odpovídajícího 1-sulfonyl-2-substituovaného-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu oxidací hydroxymethylové skupiny Jonesovým činidlem, tj. roztokem kyseliny chromové a sírové ve vodě, například při použití 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu se oxidací Jonesovým činidlem získá 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol. Sulfonylbenzimidazolkarboxaldehydy je možno převést na jejich 5(6)-hydrazonomethylenové, 5(6)-karbamoylhydrozonomethylenové, 5(6)-thiokarbamoylhydrazonomethylenové, 5(6)-hydroxyiminomethylenové, 5(6)-methoxykarbonylhydrazonomethylenové, 5(6)-ethoxykarbonylhydrazonomethylenové nebo 5(6)-karboxymethoxyiminomethylenové deriváty tak, že se provádí reakce s hydrazinem, semikarbazidem, thiasemikarbazidem, hydroxylaminem, methoxykarbonylhydrazinem, ethoxykarbonylhydrazinem nebo karboxymethoxyaminem běžným způsobem, protože karboxaldehydová funkce je reaktivní. Tyto reakce karbonylové skupiny jsou znázorněny v reakčním schématu I.

Reakční schéma I



kde R_5 = OH, NH_2, NHC(O)NH_2, NHC(S)NH_2, OCH_2CO_2H, $NHCO_2$(C_1-C_2 alkyl).

5(6)-Ketosulfonylbenzimidazolové sloučeniny, v nichž Z znamená atom kyslíku, je možno vyrobit z odpovídajících 5(6)-ketobenzimidazolů reakcí se sulfonylchloridem RSO_2Cl. Tyto benzimidazoly je možno vyrobit z odpovídajícího keto-o-fenylendiaminu známým způsobem. V belgické vyložené přihlášce č. 93 791 je popsán způsob výroby keto-o-fenylendiaminů obecného vzorce



kde R'_2 znamená nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, nižším alkylem nebo nižším alkoxylem.

Způsob výroby spočívá v amonnolýze a redukci 4-halogen-3-nitrofenylketonu, který se připravuje Friedel-Craftsovou reakcí 1) 4-halogen-3-nitrobenzoylchloridu s příslušným uhlovodíkem nebo 2) halogenbenzenu s příslušným chloridem kyseliny s následnou aromatickou nitrací. Ketobenzimidazoyl je možno vyrobit také z acetanilidu Friedel-Craftsovou acylací příslušným derivátem alkankyseliny o 2 až 8 atomech uhlíku. Výsledný 4-ketoacetanilid se nitruje za vzniku 2-nitro-4-ketoacetanilidu. Tento acetanilid se pak hydrolyzuje 4-keto-o-fenylendiamin, který se podrobí uzavření kruhu za vzniku 2-substituovaného 5(6)-ketobenzimidazolu.

5(6)-Ketosulfonylbenzimidazol je možno zásadně získat následujícím způsobem. 4-Propionylacetanilid se nitruje při teplotě 0 °C na 2-nitro-4-propionylacetanilid, který se hydrolyzuje a katalyticky hydrogenuje na 4-propionyl-o-fenylendiamin. Fenylendiamin se uvede v reakci s bromkyanem za vzniku 2-amino-5(6)-propionylbenzimidazolu. Propionylbenzimidazol se uvede v reakci s dimethylsulfomoylchloridem za vzniku 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazolu. Stejně jako v případě sulfonylbenzimidazolkarboxaldehydu je možno uvést v reakci 5(6)-ketosulfonylbenzimidazol s hydrazinem, semikarbazidem, thiosemikarbazidem, hydroxylaminem za vzniku odpovídajícího hydrazonu, semikarbazonu, oximu, thiosemikarbazonu a dalších derivátů. Ketokarbonylová funkce je však méně reaktivní než karboxaldehydová funkce. Ketofunkci je možno aktivovat protonací sulfonylbenzimidazolové sloučeniny za kyselých podmínek, čímž je možno snadno vytvořit dvojnou vazbu mezi uhlíkovým a dusíkovým atomem.

Dusíková funkce má název podle karbonylové reakční složky, z níž byla odvozena, a to například následujícím způsobem:

reakční složka	název
hydroxylamin	hydroxyiminoskupina
hydrazin	hydrazonová skupina
semikarbazid	karbamoylhydrazonová skupina
thiosemikarbazid	thiokarbamoylhydrazonová skupina
karboxymethoxyamin	karboxymethoxyiminoskupina
methoxykarbonylhydrazin	karbonylhydrazonová skupina

Benzimidazolové sloučeniny, které jsou výchozími látkami při provádění způsobu podle vynálezu, je možno získat celou řadou známých způsobů. Příprava celé řady benzimidazolů je dobře popsána ve Weissbergerově publikaci The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives, Interscience Publishers Co., New York, 1953. 2-Aminobenzimidazolové deriváty je možno získat cyklizací příslušného o-fenylendiaminu bromkyanem, jak bylo popsáno v publikaci Buttle a další, Bio. Chem. J. **32,** 1101 (1938), a v britském patentu č. 551 524.

Příprava ethyl-2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxylátu je popsána v publikaci Paget a další, J. Med. Chem. **12,** 1010 (1969).

Ze sulfonylchloridů, které jsou výhodnými reakčními složkami, se běžně dodává methansulfonylchlorid (mesylchlorid), isopropylsulfonylchlorid a dimethylsulfamoylchlorid. Další alkylsulfonylchloridy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části je možno získat chlorací příslušného alkylthiolu nebo reakcí sulfurylchloridu s alkylsulfonátem sodíku, odvozeným od odpovídajícího karbinolu a kyseliny sírové.

N,N-Dialkylsulfamoylchloridy je možno získat způsobem podle publikace Bindely a další, J. Am. Chem. Soc. **61,** 3250 (1939) reakcí soli sekundárního aminu se sulfurylchloridem. Jinak je možno tyto látky získat reakcí chloraminu vzorce

$$R_3'R_4'N—Cl$$

s kysličníkem siřičitým při teplotě —5 až 30 °C. Chloraminové deriváty se získávají reakcí odpovídajícího sekundárního aminu s chloridem antimoničným, chlornanem sodným nebo sulfurylchloridem.

Dalším příkladem sulfonylchloridů, jichž je možno užít k reakci s benzimidazolovými látkami, jsou ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.butyl- a terc.butylsulfonylchlorid.

Další použitelné sulfamoylchloridy jsou diethyl-, dipropyl-, N-methyl-N-ethyl-, N-me-

thyl-N-propyl-, N-ethyl-N-propyl-, N-methyl--N-isopropyl-, N-ethyl-N-isopropyl-, N-propyl-N-isopropyl- a diisopropylsulfamoylchloridy.

Pro jednotnost názvosloví budou sulfonylbenzimidazoly nazývány sulfonylovými deriváty. Například produkt reakce mezi dimethylsulfamoylchloridem a 2-amino-5-benzoylbenzimidazolem je nazýván 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolem, a nikoli 1-dimethylsulfamoyl-2-amino--5(6)-benzoylbenzimidazol.

Výhodnými sulfonylbenzimidazoly jsou ty látky vzorce I, v nichž R je isopropyl nebo dimethylaminoskupina, R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená fenyl, atom vodíku nebo propyl nebo p-chlorfenyl, **n** = 1 a Z znamená alkoxyiminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyiminoskupinu, alkyliminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo thiokarbamoylhydrazonovou skupinu. Příkladem mohou být následující látky:

1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)--(α-hydroxyimino-4-chlorbenzyl)benzimidazol,

1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)--(α-thiokarbamylhydrazonbenzyl)benzimidazol.

Příkladem esterů, hydrazidů a hydroxymethylových meziproduktů pro výrobu sloučenin vzorce I mohou být tyto látky:

ethyl-1-isopropansulfonyl-2-amino-5(6)--benzimidazolkarboxylát,

ethyl-1-(N-ethyl-N-propylaminosulfonyl)--2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxylát,

1-diethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol.

Příkladem 5(6)-formylsulfonylbenzimidazolů a jejich derivátů vzorce I mohou být následující látky:

1-isopropansulfonyl-2-amino-5(6)-(hydroxyiminomethyl)benzimidazol,

1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)--(hydrazonmethyl)benzimidazol,

Příkladem 5(6)-hydroxysulfonylbenzimidazolů a jejich esterů vzorce I může být následující sloučenina:

1-ethansulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxybenzimidazol.

V následujících příkladech je popsáno praktické provedení způsobu podle vynálezu výchozí látky, meziprodukty a produkty obecného vzorce I. Termín „m/e", užitý při charakteristice produktu, znamená poměr iontů, tak jak se objevují ve hmotovém spektru produktu vzhledem k použité výchozí látce. Obvykle tyto hodnoty odpovídají molekulovým hmotnostem hlavních vrcholů.

Příklad 1

140 g (0,68 molu) ethyl-2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxylátu se míchá v 500 ml acetonu a 77 ml triethylaminu. Přidá se 100 g dimethylsulfamoylchloridu v roztoku ve 100 ml acetonu kapací nálevkou za stálého míchání reakční směsi. Reakční směs se pak zahřívá na bod varu pod zpětným chladičem 100 hodin, načež se za horka zfiltruje, čímž se získá pevná látka A. Filtrát se nechá zchladnout, čímž se získá v krystalickém stavu pevná látka B. Pevné látky A a B se smísí, promyjí se vodou k odstranění triethylaminohydrochloridu a pak se rozpustí v 1,5 litru horkého absolutního ethanolu. Horký ethanolový roztok se zfiltruje k odstranění nerozpustného podílu. Ethanolový filtrát se nechá zchladnout, čímž dojde ke krystalizaci produktu. Tímto způsobem se získá 23 g ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino--6-benzimidazolkarboxylátu o teplotě tání 215 až 217 °C.

Pro $C_{12}H_{16}N_4O_4S$ (312)

vypočteno: 46,14 % C, 5,16 % H, 17,94 % N;

nalezeno: 45,87 % C, 5,05 % H, 18,21 % N.

Ethanolový filtrát se odpaří ve vakuu na malý objem, čímž se získá 15 g 5-isomeru, ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5--benzimidazolkarboxylátu o teplotě tání 167 až 168 °C. Tento 5-isomer byl charakterizován NMR spektrem a elementární analýzou. Celkový výtěžek produktu byl 38 g (18 %).

Způsobem podle příkladu 1 je možno připravit ještě další deriváty, uvedené v příkladech 2 až 8, shrnutých v následující tabulce.

Příklady 2 až 8

Způsobem podle příkladu 1 byly připraveny následující ethyl-1-(substituované)sulfonyl)-2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxyláty

Příklad číslo	Sulfonylový substituent	Teplota tání °C	Analýza (%) vypočteno			nalezeno		
			C	H	N	C	H	N
2	isopropyl *	166 až 168	55,15	5,50	13,50	49,86	5,48	13,24
3	isopropyl **	165 až 167	50,15	5,50	13,50	49,92	5,26	13,44
4	benzen		55,64	4,38	12,17	55,86	4,48	12,22
5	(N-methyl-N-ethyl-aminoskupina		47,84	5,56	17,17	48,09	5,49	16,97
6	diethylamino-skupina	142 až 143	49,40	5,92	16,46	49,73	5,90	16,18
7	(N-methyl-N-propyl-aminoskupina	140 až 148	49,40	5,92	16,46	49,30	6,13	16,37
8	2-thiofen		47,85	3,73	11,96	47,67	3,84	11,76

* 5-isomer, ** 6-isomer, ostatní estery jsou směsí 5(6)-isomerů

Estery z příkladů 1 až 8 je možno chemicky regulovat způsobem podle příkladu 9 za vzniku odpovídajících 5(6)-hydroxymethylsulfonylbenzimidazolových derivátů.

Příklad 9

A) 2-Amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

24,6 g ethyl-2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxylátu se uvede v suspenzi v 600 ml tetrahydrofuranu v dusíkové atmosféře. Pak se k reakční směsi za stálého míchání po kapkách přidá 96 ml (0,36 molu) bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodíku (RED-AL) ve 400 ml tetrahydrofuranu tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila 35 °C. Pak se reakční směs zahřívá na bod varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Přebytek hydridu se rozloží přidáním 30 ml vody. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří dosucha ve vakuu. Pěnovitý odparek se smísí se 150 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Oddělí se vodná emulze, vodná fáze se zfiltruje, čímž se získá žlutá pevná látka. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá další podíl pevné látky. Celkem se získá ve výtěžku 65 % 12,3 g surového 2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu. Byl připraven analytický vzorek isomerní směsi produktu.

Pro $C_8H_9N_3O$ (163)

vypočteno: 58,88 % C, 5,56 % H, 25,75 % N;

nalezeno: 58,65 % C, 5,48 % H, 25,54 % N.

B) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

30 mmolů, 4,9 g, 2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu se rozpustí ve 40 ml acetonu a 30 mmolech, 3,03 g, triethylaminu. K acetonovému roztoku se přidá 4,32 g (30 mmolů) dimethylsulfamoylchloridu. Směs se zahřívá 17 hodin na bod varu pod zpětným chladičem, načež se vlije do 25 ml vody. Vodná směs se extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Chloroformový roztok se zfiltruje a zbaví vody, chloroform se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se v množství 5,5 g a ve výtěžku 66 % získá surový produkt ve formě směsi isomerů.

7 g surového isomerního produktu se chromatografuje na kysličníku křemičitém (Woelm silikagel) při použití ethylacetátu jako elučního činidla. 6-Isomer se oddělí po průchodu 6 litrů elučního činidla. Výtěžek je 1,02 g 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-hydroxymethylbenzimidazolu o teplotě tání 182 až 183 °C po překrystalování ze směsi ethylacetátu a methanolu.

Pro $C_{10}H_{14}N_4O_3S$ (270)

vypočteno: 44,43 % C, 5,22 % H, 20,73 % N;

nalezeno: 44,37 % C, 5,18 % H, 20,44 % N.

Příklad 10

A) 4-Amino-4-nitrobenzylalkohol

50 g (0,27 molu) 4-chlor-3-nitrobenzylalkoholu, 250 ml methanolu a 200 ml kapalného amoniaku se vloží do studeného autoklávu. Autokláv se uzavře a zahřeje na teplotu 150 °C. Reakce probíhá 6 hodin. Po zchlazení autoklávu se autokláv otevře a reakční směs se odpaří ve vakuu. Odparek se smísí s etherem a etherický roztok se zfiltruje k oddělení chloridu amonného. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá pevný produkt, který se nechá překrystalovat ze směsi absolutního ethanolu a ethylacetátu, čímž se v množství 23,6 g ve výtěžku 52 % získá 4-amino-3-nitrobenzylalkohol o teplotě tání 100 až 101 °C.

Pro $C_7H_8N_2O_3$ (168)

vypočteno: 50,00 % C, 4,80 % H, 16,66 % N;

nalezeno: 49,72 % C, 4,56 % H, 16,44 % N.

B) 3,4-Diaminobenzylalkohol

6 g (0,035 molu) 4-amino-3-nitrobenzylalkoholu, 95 ml tetrahydrofuranu a 0,5 g Raneyova niklu se hydrogenuje při tlaku 274 kPa při teplotě místnosti tak dlouho, až se absorbují 3 moly vodíku.

Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se v množství 4,83 g a ve výtěžku 82 % získá 3,4-diaminobenzylalkohol o teplotě tání 74 až 75 °C.

Pro $C_7H_{10}N_2O$ (138)

vypočteno: 60,85 % C, 7,30 % H, 20,28 % N;

nalezeno: 60,90 % C, 7,15 % H, 19,99 % N.

C) 2-Amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol

2 g (0,014 molu) 3,4-diaminobenzylalkoholu se rozpustí ve 40 ml methanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá roztok 1,6 g (0,014 molu) bromkyanu v 10 ml methanolu. Směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak odpaří do sucha ve vakuu, čímž se v množství 3,4 g a ve výtěžku 97 % získá hydrobromid-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol.

Stejný produkt je možno získat také z 4-amino-3-nitrobenzylalkoholu bez izolace diaminu jako meziproduktu po hydrogenaci. Získaný filtrát po odstranění katalyzátoru hydrogenace se v tomto případě smísí s roztokem bromkyanu v methanolu. Výsledný produkt se pak izoluje shora uvedeným způsobem.

Příklad 11

268 mg (1 mmol) 1-dimethylaminosulfo-

nyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 101 miligram (1 mmol) triethylaminu, 69 mg (1 mmol) hydroxylaminhydrochloridu a 5 kapek vody se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Zchlazená reakční směs se zfiltruje, čímž se získá 140 miligramů 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(hydroxyiminomethyl)benzimidazolu. Filtrát se vlije do 30 ml vody, vodná směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou a zbaví vody síranem hořečnatým. Ethylacetát se odpaří ve vakuu, čímž se získá dalších 87 mg produktu.

Pro $C_{10}H_{13}N_5O_3S$ (263)

vypočteno: 42,55 % C, 4,28 % H, 24,81 % N;

nalezeno: 42,03 % C, 4,31 % H, 23,91 % N.

Příklad 12

268 mg (1 mmol) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 20 ml methanolu a 32 mg hydrazinu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 16 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu na ¼ původního objemu. Pak se směs vlije do 30 ml vody a vysrážený produkt se oddělí, čímž se získá 80 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(hydrazonmethyl)benzimidazolu. Vodný filtrát se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá ještě 75 mg hydrazonového derivátu M/e 282.

Příklad 13

250 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 15 ml methanolu a 70 mg thiosemikarbazidu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, vzniklý vysrážený thiosemikarbazon se po zchlazení oddělí, čímž se získá 170 mg pevné látky, která se nechá překrystalovat ze směsi 6 ml methanolu a 2 ml chloroformu, čímž se získá 100 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-thiokarbamoylhydrazonmethylenbenzimidazolu o teplotě tání 240 až 250 °C za rozkladu.

Pro $C_{11}H_{15}N_7O_2S_2$ (341)

vypočteno: 38,70 % C, 4,43 % H, 28,72 % N;

nalezeno: 38,87 % C, 4,64 % H, 28,57 % N.

Příklad 14

536 mg (2 mmoly) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 4 ml methanolu, 222 mg semikarbazidu a 0,5 ml vody se zahřívá na teplotu varu pod zpětným cladičem 2 hodiny. Ke zchlazené reakční směsi se přidají 2 ml methanolu a vysrážený produkt se oddělí. Pak se produkt promyje chladným methanolem, čímž se získá 226 mg semikarbazonu jako výsledného produktu. Filtráty se slijí a odpaří ve vakuu na malý objem, který se smísí s 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Vodný roztok se extrahuje methylenchloridem, extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Methylenchlorid se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá ještě 160 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-karbamylhydrazonmethylenbenzimidazolu. M/e 325.

Příklad 15

Roztok 423 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazolu a 300 mg hydroxylaminhydrochloridu v 60 ml methanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 17 hodin. Pak se reakční směs koncentruje na parní lázni na polovinu původního objemu. K roztoku se přidá 30 ml pufru o pH 7,0. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a usuší, čímž se získá 318 miligramů 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-hydroxyiminoethyl)benzimidazolu o teplotě tání 222 až 225 °C za rozkladu.

Pro $C_{11}H_{15}N_5O_3S$ (297)

vypočteno: 44,43 % C, 5,09 % H, 23,55 % N;

nalezeno: 44,64 % C, 4,96 % H, 23,21 % N.

Příklad 16

423 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazolu, 300 mg thiosemikarbazidu a 1,5 ml roztoku 1 N kyseliny chlorovodíkové v 60 ml methanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 16,5 hodiny. Pak se roztok zahustí na parní lázni a přidá se 30 ml pufru o pH 7,0. Produkt se vysráží, sraženina se oddělí filtrací a usuší, čímž se získá 360 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-thiokarbamoylhydrazonethyl)benzimidazolu o teplotě tání 230 až 235 °C za rozkladu.

Pro $C_{12}H_{17}N_7O_2S$ (355)

vypočteno: 40,55 % C, 4,82 % H, 27,59 % N;

nalezeno: 40,22 % C, 4,50 % H, 27,27 % N.

Příklad 17

148 mg (0,5 mmolu) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazolu, 100 mg (1 mmol) thiosemikarbazidu, 20 ml methanolu a 0,5 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za stálého míchání 17,5 hodiny. Získaný roztok se zahustí na parní lázni na polovinu svého objemu, přidá se stejný objem vody a roztok se nechá zchladnout. Stáním se vysráží výsledný produkt, čímž se získá 53 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-thiokarbamoylhydrazonpropyl)bezimidazolu. M/e 369.

Příklad 18

172 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 100 mg hydroxylaminhydrochloridu a 20 ml methanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 16 hodin. Pak se reakční směs zahustí na polovinu původního objemu zahříváním na parní lázni. K reakční směsi se přidá 10 mililitrů pufru o pH 7,0. Výsledný produkt se vysráží a oddělí filtrací, čímž se získá 116 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-hydroxyiminobenzyl)benzimidazolu o teplotě tání 180 až 183 °C.

Pro $C_{16}H_{17}N_5O_3S$ (359)

vypočteno: 53,47 % C, 4,77 % H, 19,49 % N;

nalezeno: 52,38 % C, 5,13 % H, 18,58 % N.

Příklad 19

Směs 1,7 g (0,005 molu) 1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 1 g hydroxylaminhydrochloridu a 200 ml methanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs se pak zahustí na polovinu původního objemu zahříváním na parní lázni. Ke směsi se pak přidá 100 ml pufru o pH 7,0 a směs se nechá zchladnout. Výsledný produkt se vysráží a oddělí se filtrací, čímž se získá 1,2 g 1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(α-hydroxyiminobenzyl)benzimidazolu. M/e 358.

V případě, že 6-isomer byl izolován jako směs syn- a anti-formy, je teplota tání 110 až 130 °C. Produkt původně tímto způsobem připravený je směsí 4 isomerů v různém poměru, takže rozsah teploty tání je ještě větší, a nebyl proto přesně stanoven.

Pro $C_{17}H_{18}N_4O_3S$ (358)

vypočteno: 56,97 % C, 5,06 % H, 15,63 % N;

nalezeno: 56,67 % C, 5,34 % H, 15,25 % N.

Příklad 20

Postupuje se způsobem podle příkladu 18, avšak vychází se z 1,1 g (3 mmolů) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-p-chlorbenzoylbenzimidazolu, 600 mg hydroxylaminhydrochloridu a 120 ml methanolu, čímž se získá 1,5 g 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-hydroxyimino-p-chlorbenzyl)-benzimidazolu. M/e 378. Látka má pěnovitou formu, takže teplota tání nebyla stanovena.

Příklad 21

172 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 100 mg thiosemikarbazidu a 0,5 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové ve 20 ml methanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 16 hodin. Zchlazením se vysráží výsledný thiosemikarbazon a tento produkt se pak oddělí filtrací, čímž se získá 94 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-thiokarbamoylhydrazonbenzylbenzimidazolu. M/e 417.

Příklad 22

Ke 300 ml vroucího ethanolu se přidá 3,2 gramu (0,0093 molu) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu a 1 g (0,0096 molu) ethoxykarbonylhydrazinu.

Směs se míchá na parní lázni 4 hodiny. Pak se ke směsi přidá 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se dále zahřívá 10 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a přidá se 300 ml vody. Pak se roztok nechá stát 19 hodin, načež se extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,7 g 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(α-ethoxykarbonylhydrazonbenzyl)benzimidazolu ve formě pěny.

Pro $C_{19}H_{22}N_6O_4S$ (430)

vypočteno: 53,01 % C, 5,15 % H, 19,52 % N;

nalezeno: 52,82 % C, 5,51 % H, 18,44 % N.

Příklad 23

Opakuje se postup podle příkladu 22 s tím rozdílem, že se vychází z 3 g (0,00875 molu) 1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 300 ml absolutního ethanolu, 1 g (0,0096 molu) ethoxykarbonylhydrazinu a 1 ml (0,01 molu) koncetrované kyseliny chlorovodíkové, čímž se získá 2,4 g 1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(α-ethoxykarbonylhydrazonbenzyl)benzimidazolu. M/e 429, 357, 343.

Pro $C_{20}H_{23}N_5O_4S$ (429)

vypočteno: 55,93 % C, 5,40 % H, 16,30 % N;

nalezeno: 55,96 % C, 5,10 % H, 16,57 % N.

Příklad 24

Opakuje se postup podle příkladu 22 s tím rozdílem, že se vychází z 1,7 g (0,005 molu) 1-isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 200 ml methanolu, 1,1 g karboxymethoxyaminhemihydrochloridu a 0,3 mililitry (0,003 molu) koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž se získají 2 g isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(α-karboxymethoxyiminobenzyl)benzimidazolu. pKa 6,91 v 66% roztoku dimethylformamidu ve vodě.

Sloučeniny obecného vzorce I mají široké spektrum protivirové účinnosti. Jsou zvláště účinné při inhibici růstu virů echo, Mengo, Coxsackie (A9, 21, 85), poliovirů (typ I, II, III) nebo rhinovirů (25 kmenů), ale inhibují také různé typy chřipkových virů, například Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B,

Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typy A, B). Schopnost sloučenin obecného vzorce I potlačovat růst různých virů in vitro je možno prokázat použitím testů, obdobných těm, které byly popsány v publikaci Siminoff, Applied Microbiology **9(1)**, 66-72 (1961). Specifické zkoušky budou dále podrobně popsány.

Pokusné metody

Buňky opičích ledvin (BSC-1) nebo Helabuňky (5-3) se pěstují ve Falkonových lahvích o obsahu 25 ml při teplotě 37 °C v živném prostředí 199 a 5 % inaktivovaného fetálního séra skotu (FBS), s přísadou penicilinu v množství 150 jednotek na 1 ml a streptomycinu v množství 150 mikrogramů v 1 ml. Jakmile se vytvoří jedna souvislá vrstva buněk, odstraní se živné prostředí a do každé láhve se přidá 0,3 ml příslušného ředění zvoleného viru (echo, Mengo, Coxsackie, polioviru nebo rhinoviru). Po absorbci, která trvá hodinu při teplotě místnosti se infikovaná vrstva buněk převrství prostředím, které se skládá z 1 dílu 1% přípravku Ionagar č. 2 a 1 dílu dvojnásobně koncentrovaného prostředí 199 s přídavkem FBS, penicilinu a streptomycinu a s obsahem účinné látky v koncentraci 100, 50, 25, 12, 6, 3 a 0 mikrogramů v ml. Láhev, která neobsahuje účinnou látku, je kontrolní. Zásobní roztoky thiazolinbenzimidazolových sloučenin nebo thiazinylbenzimidazolových sloučenin vzorce I byly připraveny v dimethylsulfoxidu v koncentraci 10^4 μg/ml. Láhve byly inkubovány 72 hodin při teplotě 37 °C pro poliovirus a viry Coxsackie, echo a Mengo a 120 hodin při teplotě 32 °C pro rhinovirus. Chřipkový virus Ann Arbor, Maryland B, Massachusets B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typy A, B) se inkubují 72 hodin při teplotě 37 °C při použití buněk MDCK (buňky psích ledvin Madin-Darby). V oblastech, kde došlo k pomnožení virů v buňkách, bylo možno pozorovat plaky.

Ke každé láhvi byl přidán roztok 10 % formaldehydu a 2 % octanu sodného k inaktivaci viru a k fixaci vrstvy buněk na povrch látek. Plaky tvořené virem byly bez ohledu na svou velikost spočítány po zbarvení okolních oblastí krystalovou violetí. Počet plaků byl srovnán s počtem plaků v kontrolní láhvi pro každou koncentraci účinné látky. Účinnost zkoumané látky byla vyjádřena jako snížení počtu plaků v procentech. To znamená, že označení koncentrace účinné látky I_{50} znamená tu koncentraci, která inhibuje tvorbu skvrnitých plaků na 50 %. Tato koncentrace je obecnou mírou účinnosti jednotlivých látek.

Výsledky pokusů jsou vyjádřeny především na poliovirus typ I, protože tento virus se snadno pěstuje a při jeho použití je možno získat reproduktovatelné výsledky.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I však byla dokázána i pro další kultury virů, například pro viry Coxsackie (A9, A21, B5), echo-virus (kmeny 1 až 4), virus Mengo, rhinovirus (25 kmenů), poliovirus (typ I, II, III) a chřipkové viry, jako Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typ A, B).

Výsledky pro různé benzimidazolové sloučeniny obecného vzorce I jsou shrnuty v tabulce I. V prvním sloupci je uvedeno číslo příkladu, v druhém sloupci typ isomeru, sloupce 3 až 10 uvádějí snížení počtu plaků při různém ředění účinných látek v rozmezí 0,75 až 100 μg/ml.

Tabulka I

Redukce plaků polioviru 1-substituovanými sulfonyl-2-amino-5(6)-substituovanými benzimidazoly

Příklad č.	Isomer	Koncentrace účinné látky v μg/ml							
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
11	5(6)	100	100	100	100	100	100	81	15
12	5(6)	toxický	97	87	59	37	24	0	0
13	5(6)	100	100	100	100	99	83	47	25
15	6	100	100	100	100	100	100	64	24
16	6	100	100	100	95	86	51	17	6
17	5(6)	100	100	33	0	0	0	0	0
14	5(6)	100	100	94	66	30	16	0	0
18	5	toxický	toxický	toxický	100	100	100	100	100
18	6	slabě toxický	100	100	100	100	100	100	100
19	5(6)	toxický	toxický	slabě toxický	100	100	100	100	100
21	5(6)	100	100	100	100	100	100	97	51
22	5(6)	toxický	středně toxický	slabě toxický	100	95	66	29	19
20	5(6)	toxický	slabě toxický	100	100	100	100	76	35
23	6	100	100	93	67	18	0	0	0
24	5(6)	100	100	91	72	53	34	35	22

202557

1-Thiazolinylbenzimidazolové sloučeniny byly zkoumány v čistém stavu i jako směs isomerů. Oba isomery inhibují růst viru, přičemž 6-isomer je obvykle účinnější než 5--isomer.

Sloučeniny vzorce I potlačují růst řady virů při přidání do prostředí, v němž virus roste. Je proto možno je užít ve vodných roztocích, s výhodou s přísadou povrchově účinné látky k dekontaminaci povrchů, na nichž je přítomen poliovirus, virus Coxsackie, rhinovirus nebo chřipkový virus, včetně skla, užívaného v nemocnicích, všech ostatních povrchů a zvláště prostředí užívaného k přípravě potravy.

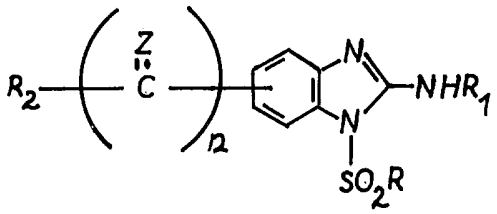
Mimoto je sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu možno podávat perorálně teplokrevným živočichům, včetně člověka, v dávce 1 až 300 mg/kg hmotnosti. Toto podání je možno periodicky opakovat v případě potřeby. Obvykle se účinná látka aplikuje každé 4 až 6 hodin.

Sloučeniny vzorce I se s výhodou používají spolu s jedním nebo větším počtem pomocných látek podle zvolené cesty podání. V případě perorálního podání se sloučeniny mísí s netoxickými ředidly nebo nosiči, jako jsou laktóza, sacharóza, škrobový prášek, celulóza, mastek, stearan hořečnatý, kysličník horečnatý, síran vápenatý, akáciový prášek, želatina, alginát sodný, benzoát sodný a kyselina stearová. Tyto lékové formy se zpracovávají na tablety nebo kapsle. Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu podávat parenterálně.

Účinné látky vzorce I je možno také mísit s kapalinami a podávat jako nosní kapky nebo intranazální spraye.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině obecného vzorce I,



(I)

kde

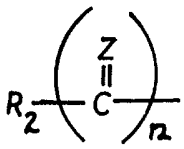
R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo skupinu —NR_3R_4, v níž R_3 a R_4, stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R_1 znamená atom vodíku,

R_2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo halogenfenyl,

Z znamená hydroxyiminoskupinu, hydrazonovou skupinu, thiokarbamoylhydrazonovou skupinu, karboxymethoxyiminoskupinu, methoxykarbonylhydrazonovou skupinu, ethoxykarbonylhydrazonovou skupinu nebo karbamoylhydrazonovou skupinu,

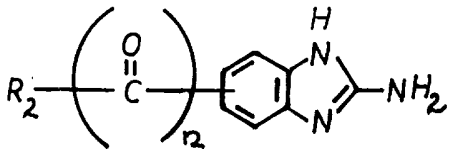
skupina



je v poloze 5 nebo 6 a

n znamená 1,

vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II,



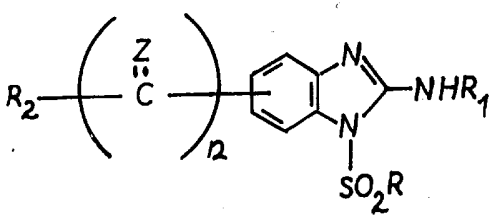
(II)

kde R_2 a n mají shora uvedený význam, se sulfonylchloridem obecného vzorce III

$$RSO_2Cl \qquad (III),$$

kde R má shora uvedený význam, za vzniku meziproduktu odpovídajícího vzorci I, v němž R_1 znamená atom vodíku a na místě substituentu Z je atom kyslíku, načež se výsledný produkt uvede v reakci se substituovaným aminem, thiosemikarbazidem, semikarbazidem, hydrazinem, substituovaným hydrazinem k zavedení substituentu Z, za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě varu pod zpětným chladičem.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných v karbonylové skupině obecného vzorce I



(I)

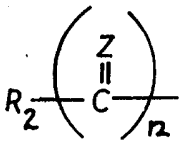
kde R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo skupinu —NR_3R_4, v níž R_3 a R_4, stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R_1 znamená atom vodíku,

R_2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo halogenfenyl,

Z znamená hydroxyiminoskupinu, hydrazonovou skupinu, thiokarbamoylhydrazonovou skupinu nebo karbamoylhydrazonovou skupinu,

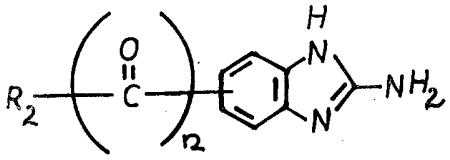
skupina



je v poloze 5 nebo 6 a

n znamená 1,

vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II,



(II)

kde R_2 a n mají shora uvedený význam, se sulfonylchloridem obecného vzorce III

RSO_2Cl (III),

kde R má shora uvedený význam, za vzniku meziproduktu odpovídajícího vzorci I, v němž R_1 znamená atom vodíku a na místě substituentu Z je atom kyslíku, načež se výsledný produkt uvede v reakci s hydroxylaminem, thiosemikarbazidem, semikarbazidem nebo hydrazinem za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Severografia, n. p., závod 7, Most