

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

254979
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 11 80
(21) (PV 9804-84)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 12 79
(CI-1993) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 16 07 87
(45) Vydáno 15 11 88

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 235/04

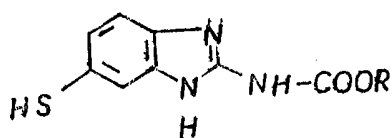
(72)
Autor vynálezu SZÓKE SÁNDOR ing., LUGOSI GYÖRGY ing., BAKONYI MÁRIA ing.,
GHYCY JENŐ ing., CSERMELY GYÖRGY ing., BUDAPEŠT (MLR)
(73)
Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů benzimidazolthiolu

1

2

Způsob výroby nových derivátů benzimidazolthiolu obecného vzorce IV



(IV.)

v němž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na alkylester karbamové kyseliny, kde v poloze 5 je místo thiolové skupiny vodík, působí chlorsulfonovou kyselinou nebo oleem, na vzniklou 5-sulfonovou kyselinu, se působí chloračnickými činidly a získaný chlorid příslušné sulfonové kyseliny se redukuje. Vyráběné sloučeniny obecného vzorce IV mají biologickou aktivitu nebo se mohou používat jako meziprodukty k výrobě dalších cenných biologicky aktivních sloučenin.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzimidazolthiolu, které jsou biologicky aktivními sloučeninami nebo se mohou používat jako meziprodukty k výrobě dalších cenných biologicky aktivních sloučenin.

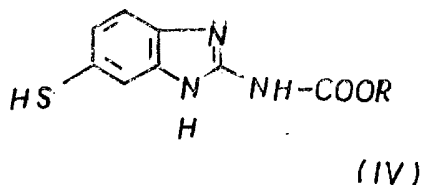
Dosud se při výrobě analogických 5-(alkylthio)-1H-benzimidazolů používalo jako výchozích látek 4-alkylthiofenylendiaminu a odpovídajícího reakčního činidla. Jako reakční činidla přichází přitom v úvahu alkoxykarbonylkyanamid nebo bromkyan.

V prvním případě lze získat konečný produkt bezprostředně, ve druhém případě se tvoří nejdříve 2-amino-5-alkylthio-1H-benzimidazol, který se uvádí v reakci s alkylchlorformiátem a tak se získá konečný produkt.

Shora uvedené postupy se popisují v americkém patentovém spisu č. 3 956 499 a v maďarském patentovém spisu č. 172 538, kde je blíže objasněna výroba jednoho z nejvýznamnějších zástupců těchto sloučenin, tj. 2-[(methoxykarbonyl)amino]-5-(propylthio)-1H-benzimidazolu. Tato sloučenina se používá jako anthelmintikum se širokým spektrem účinku.

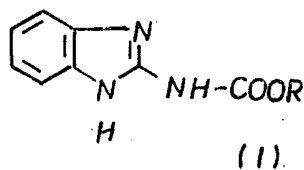
Podstatná nevýhoda shora uvedených postupů spočívá v tom, že 4-alkylthio-1,2-fenylendiamin je možno vyrábět jen obtížně a se značnými náklady, přičemž se musí používat toxické a páchnoucí výchozí látky jakož i nebezpečné a drahé hydrogenační postupy.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových 2-[(alkoxykarbonyl)amino]-5-thio-1H-benzimidazolů obecného vzorce IV



v němž

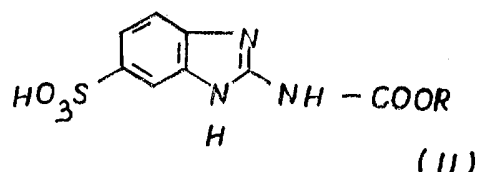
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, reakcí alkylesteru karbamové kyseliny obecného vzorce I



v němž

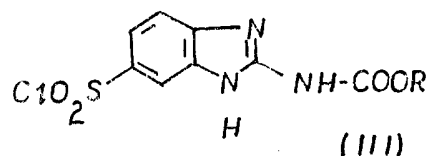
R má shora uvedený význam,

s chlorsulfonovou kyselinou nebo s oleem, reakcí vzniklého derivátu sulfonové kyseliny obecného vzorce II



v němž

R má shora uvedený význam, s chloračními činidly, a redukcí získaného chloridu sulfonové kyseliny obecného vzorce III



v němž

R má shora uvedený význam, a izolací získaného benzimidazolthiolu shora uvedeného obecného vzorce IV.

Jako chlorační činidla přicházejí v úvahu:

oxychlorid fosforečný,
chlorid fosforečný nebo
pyrokatechylfosfortrichlorid.

Redukce sloučenin obecného vzorce III se provádí výhodně ve vodném, kyselém prostředí, působením kovů nebo solí kovů.

Syntézou podle vynálezu vyrobené:

2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny (obecného vzorce II) a jejich soli,

chloridy 2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny (obecného vzorce III) a jejich soli, jakož i

2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-thioly (obecného vzorce IV) a jejich soli jsou novými sloučeninami.

Alkylestery (1H-benzimidazol-2-yl)karbamové kyseliny obecného vzorce I lze uvádět v reakci s oleem při teplotě 30 až 60 °C za dosažení 20% výtěžku. Získaná reakční směs se vylíje do etheru, přičemž se vyloučí bílá krystalická 2-[(alkoxykarbonyl)ami-

no]-1H-benzimidazol-5-sulfonová kyselina obecného vzorce II.

Chlorid 2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny obecného vzorce III se získá, jestliže se

a) sloučenina obecného vzorce I nechá reagovat s chlorsulfonovou kyselinou při teplotě 15 až 40 °C, získaná reakční směs se vylíje do absolutního alkoholu nebo na led, přičemž se sloučenina obecného vzorce III získá ve formě hydrochloridu, nebo se získaná reakční směs vylíje do směsi etheru a ethylacetátu a sloučenina obecného vzorce III se izoluje ve formě soli s kyselinou sírovou, nebo tak, že se

b) sloučenina obecného vzorce II převede v methanolu působením hydroxidu sodného na sodnou sůl, tato sůl se pak taví při teplotě 110 °C s chloridem fosforečným, tavenina se vylíje na led a izoluje se sloučenina obecného vzorce III.

K chloridu 2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny obecného vzorce III se v kyselém prostředí přidají kovy nebo soli kovů a provádí se redukce v rozsahu teplot od 0 do 100 °C, přičemž se získá 2-[(alkoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-thiol obecného vzorce IV ve formě bílé krystalické sraženiny.

Výhoda postupu podle vynálezu, který poskytuje meziprodukt, spočívá v tom, že se jako výchozích látek používá levných velkoprovozně vyráběných sloučenin obecného vzorce I, ze kterých se jednoduchými technologickými postupy za použití levných reakčních činidel získá konečný produkt obecného vzorce IV.

Postup podle vynálezu blíže objasňují následující příklady, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

Příklad 1

Výroba 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Do čtyřhrdlé baňky opatřené míchadlem, teploměrem a promývačkou plynů s kyselinou sírovou o obsahu 250 ml se předloží 120 ml 20% olea a za mírného chlazení ledovou vodou se v průběhu 15 až 20 minut přivede při teplotě 30 až 40 °C 38,4 g (0,2 molu) methylesteru [1H-benzimidazol-2-yl]-karbamové kyseliny. Teplota se zvýší na 55 až 60 °C a směs se potom míchá při této teplotě po dobu 2 hodin. Mezitím se 1 200 mililitrů ethyletheru ochladí směsí ledu a soli na -10 °C a směs olea a reakční směsi se za míchání vylíje do etheru tak, aby teplota směsi nepřekročila 0 °C.

Produkt se získá ve formě bílé krystalické sraženiny, sraženina se odfiltruje, promyje se ochlazeným etherem a 100 ml o-

chlazeného absolutního ethanolu a vysuší se.

Hmotnost: 43,5 g (teorie: 54,26 g)

Výtěžek: 80 %

Analýza:

nalezeno:

39,2 % C, 3,5 % H, 15,1 % N, 12,1 % S;

vypočteno:

39,84 % C, 3,34 % H, 15,49 % N, 11,8 % S.

Příklad 2

Výroba hydrochloridu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Do baňky o obsahu 500 ml opatřené míchadlem se předloží 81,3 g (0,3 molu) 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny a 300 ml methanolu a potom se při teplotě místnosti přikapává 40% vodný roztok hydroxidu sodného až se dosáhne hodnoty pH 7,5. Výchozí látka se rozpustí a vyloučí se sodná sůl 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny. Po jednohodinovém míchání se směs zfiltruje, zbytek na filtra se promyje malým množstvím methanolu a vysuší se.

Získá se 90 g sodné soli.

Vysušená sodná sůl sulfonové kyseliny se taví při teplotě 110 °C se 130 g (0,625 molu) chloridu fosforečného a tavenina se míchá při uvedené teplotě další 2 hodiny.

Získaná směs se potom vylíje na 400 g drceného ledu, směs se promyje ledovou vodou a potom 100 ml absolutního ethanolu o teplotě -10 °C, a izolovaný produkt se vysuší.

Hmotnost: 82 g (teorie: 97,86 g)

Výtěžek: 84 % teorie

Analýza:

nalezeno:

32,9 % C, 3,0 % H, 21,6 % Cl, 13,0 % N, 9,75 % S;

vypočteno:

33,14 % C, 2,78 % H, 21,74 % Cl, 12,88 % N, 9,83 % S.

Příklad 3

Výroba hydrochloridu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Do čtyřhrdlé baňky o obsahu 250 ml opatřené míchadlem, teploměrem a promý-

vačkou plynů s kyselinou sírovou se předloží 100 ml (178,7 g; 1,53 molu) chlorsulfonové kyseliny a potom se při teplotě 15 až 20 °C přidá v průběhu 30 minut za mírného chlazení ledovou vodou 38,4 g (0,2 molu) methylesteru (1H-benzimidazol-2-yl)karbamové kyseliny, načež se směs zahřívá na 40 °C. Směs se míchá při této teplotě 2,5 hodiny a potom se reakční směs vylije na 1 000 ml ethanolu ochlazeného na -10 °C tak, aby teplota nepřestoupila 0 °C. Reakční směs se potom ochladí ledem se značnou příměsí chloridu sodného. Reakční produkt se vyloučí ve formě bílých krystalů. Produkt se odfiltruje, promyje se 100 ml ochlazeného absolutního ethanolu a vysuší se.

Hmotnost: 60,6 g (teorie: 62,2 g)

Výtěžek: 93 % teorie

Teplota tání: 250 °C

Analýza:

nalezeno:

32,94 % C, 3,02 % H, 21,64 % Cl,
12,91 % N, 9,81 % S;

vypočteno:

33,14 % C, 2,78 % H, 21,74 % Cl,
12,88 % N, 9,83 % S.

Příklad 4

Výroba hydrochloridu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Postupuje se stejným způsobem jako je popsán v příkladu 3, produkt se však izoluje následujícím způsobem:

Reakční směs chlorsulfonové kyseliny se vylije na 800 g drceného ledu, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se malým množstvím ledové vody a 100 ml absolutního ethanolu ochlazeného na -10 °C a vysuší se.

Hmotnost: 52,1 g (teorie: 65,2 g)

Výtěžek: 80 % teorie

Chlorid kyseliny izolovaný z vody se používá účelně bez sušení, vzhledem k tomu, že tento produkt se během vysoušení rozkládá.

Příklad 5

Výroba hydrogensulfátu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Do čtyřhrdlej baňky o obsahu 200 ml opatřené míchadlem, teploměrem a promývačkou plynů s kyselinou sírovou se předloží 100 ml (178,7 g, 1,53 molu) chlorsulfonové kyseliny a při teplotě 15 až 20 °C se během asi 30 minut za chlazení ledovou

vodou přivede 38,4 g (0,2 molu) methylesteru (1H-benzimidazol-2-yl)karbamové kyseliny a směs se zahřívá na 40 °C. Směs se míchá 2,5 hodiny při této teplotě a potom se reakční směs přidá k roztoku 1 000 ml ethyletheru a 300 ml ethylacetátu, ochlazenému na -10 °C tak, aby teplota nepřesáhla přes 0 °C.

Vyloučený bílý, krystalický produkt se odfiltruje, promyje se 200 ml ochlazeného etheru, a vysuší se ve vákuovém exsikátoru. (Vysušený produkt již není dále hygroskopický.)

Hmotnost: 64,40 g (teorie: 77,4 g)

Výtěžek: 83,2 %

Teplota tání: 142 až 145 °C (rozklad)

Analýza:

nalezeno:

27,52 % C, 2,8 % H, 9,18 % Cl,
10,12 % N, 16,45 % S;

vypočteno:

27,87 % C, 2,6 % H, 9,14 % Cl,
10,83 % N, 16,54 % S.

Příklad 6

Výroba hydrochloridu chloridu 2-[(ethoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny

Do 100 ml (178,8 g, 1,53 molu) chlorsulfonové kyseliny se při teplotě 15 až 20 °C zavede 41 g (0,2 molu) ethylesteru (1H-benzimidazol-2-yl)karbamové kyseliny během asi 30 minut, směs se zahřeje na teplotu 40 °C a míchá se 2,5 hodiny. Reakční směs se potom vylije do absolutního ethanolu ochlazeného na -10 °C. Získá se produkt ve formě bílých krystalů. Krystaly se odfiltrují a vysuší se.

Získá se 59 g produktu (teorie: 68 g).

Analýza:

nalezeno:

35,0 % C, 3,1 % H, 20,6 % Cl, 12,7 % N,
9,3 % S;

vypočteno:

35,3 % C, 3,26 % H, 20,84 % Cl,
12,35 % N, 9,43 % S.

Příklad 7

Výroba 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-thiolu

Do 100 ml 10% chlorovodíkové kyseliny se přisype při teplotě 0 až 10 °C 6 g práškového cínu a potom se přidá 10,8 g (0,033 molu) hydrochloridu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-sulfo-

nové kyseliny. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě pod 10 °C a 10 hodin při teplotě 25 °C. Výchozí látky se rozpustí a z reakčního roztoku se vyloučí reakční produkt.

Hmotnost: 6 g (81,5 % teorie)

Teplota tání: 214 až 215 °C (rozklad)

Analýza:

nalezeno:

48,22 % C, 4,20 % H, 18,52 % N,
13,80 % S;

vypočteno:

48,60 % C, 4,06 % H, 18,88 % N,
14,39 % S.

Do 100 ml 10% chlorovodíkové kyseliny se přisype při teplotě 0 až 10 °C 6 g práškového cínu a 10,8 g {0,033 molu} hydrochloridu chloridu 2-[(methoxykarbonyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-sulfonové kyseliny.

ny. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 až 10 °C a potom 10 hodin při teplotě 25 °C. Výchozí látky se rozpustí a žluté krystaly se vyloučí jakožto reakční produkt. Směs se ochladí na 5 °C, zfiltruje se a zbytek na filtru se rozmíchá ve 200 ml 10% roztoku uhličitanu sodného. Teplota se potom zvýší na 60 °C, nerozpustný podíl se odfiltruje a hodnota pH se upraví koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou na 7,5. Produkt se vyloučí ve formě žlutých krystalů.

Hmotnost: 6 g (81,5 % teorie)

Analýza:

nalezeno:

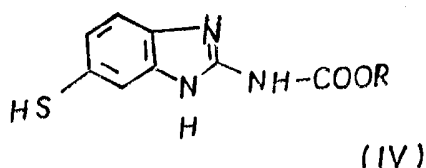
48,22 % C, 4,2 % H, 18,52 % N,
13,80 % S;

vypočteno:

48,60 % C, 4,06 % H, 18,88 % N,
14,30 % S.

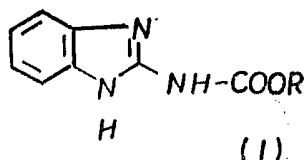
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů benzimidazolthiolu obecného vzorce IV



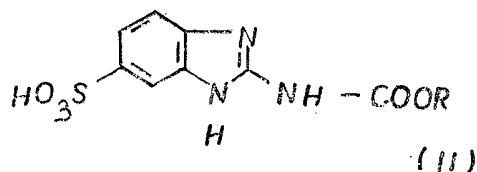
v němž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na alkylester karbamové kyseliny obecného vzorce I



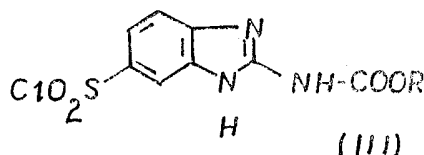
v němž

R má shora uvedený význam, působí chlórsulfonovou kyselinou nebo oleem, na vzniklou sulfonovou kyselinu obecného vzorce II



v němž

R má shora uvedený význam, se působí chloračnými činidly a získaný chlorid sulfonové kyseliny obecného vzorce III



v němž

R má shora uvedený význam, se redukuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako chloračného činidla používá

oxychloridu fosforečného, chloridu fosforečného nebo pyrokatechylfosforotrichloridu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se redukce provádí působením kovů nebo solí kovů v přítomnosti vody a kyseliny.