



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202556
(11) (B2)

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

(22) Přihlášeno 24 08 76
(21) (PV 5492-76)
(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.

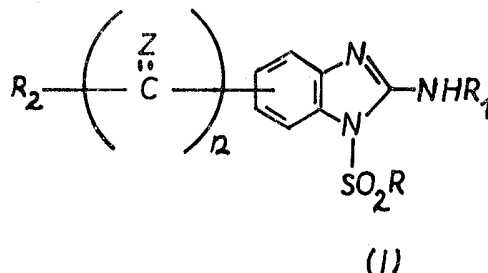
Schopnost chemických látek potlačovat růst virů in vitro je možno prokazovat použitím tkáňových kultur, na nichž při použití účinných látek nedochází ke tvorbě plaků vyvolaných viry, tak jak bylo popsáno v publikaci Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66 (1961).

Některé 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-benzimidazoly s antifugálním 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



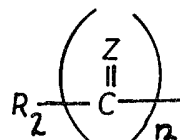
kde

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku, thienyl, nebo skupinu -NR₃R₄, v níž R₃ a R₄, stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R₁ znamená atom vodíku

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo halogenfenyl, Z znamená atom kyslíku,

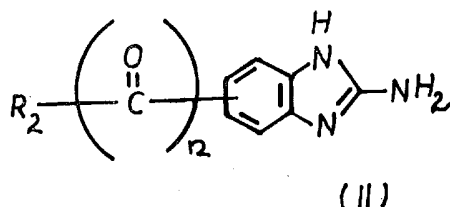
skupina



je v poloze 5 nebo 6 a

n znamená 1,

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



kde R₂ a n mají shora uvedený význam,
se sulfonylchloridem obecného vzorce III



kde R má shora uvedený význam,

za přítomnosti organického rozpouštědla a popřípadě ještě zásady při teplotě místnosti až 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 též 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 „thienyl“ se vztahuje na thiofenový zbytek, vázaný v poloze 2 nebo 3.

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 svrchu uvedeném významu.

Termín „cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku“ se vztahuje na nasycený alicyklický kruh o 5 až 7 atomech uhlíku, jako je cyklopentyl, cyklohexyl, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylcyklohexyl a cykloheptyl.

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

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-methylformolin, hydrogenkarbonát sodný a hydrid sodíku. Výhodným rozpouštědlem je aceton s obsahem triethylaminu nebo tetrahydrofuran 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 do sucha 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 do sucha 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 dimethylchloridem 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 nukleární magnetickou resonancí v oblasti protonu fenylové skupiny (7,0 až 8,3 ppm).

Některé sloučeniny vzorce I je možno vyrobit chemickými postupy, jako jsou acylace, 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 pozměněna 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 ethylester 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 substituovaným 2-5(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 z 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. Fenylen-diamin se uzavře na kruh za vzniku žádaného 2-substituovaného 5(6)-hydroxymethylbenzimidazolového meziproduktu známým způsobem.

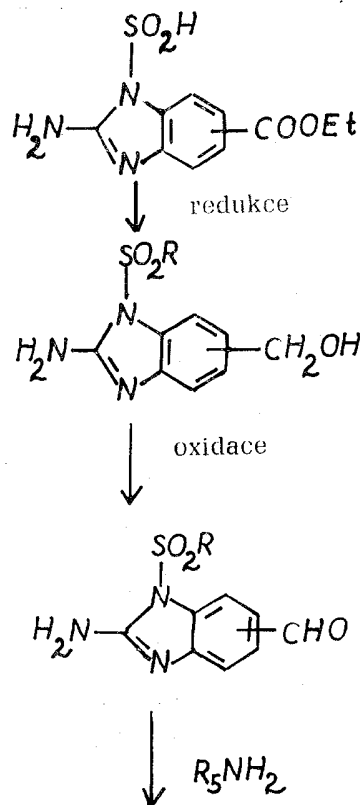
Obvykle je možno 5(6)-hydroxymethylsulfonylbenzimidazolové deriváty převést na odpovídající 5(6)-formylové deriváty. Oxidace hydroxymethylkarbinolové funkce za vzniku karboxaldehydového derivátu s inhibičními vlastnostmi pro viry je zcela neočekávaná.

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)-hyd-

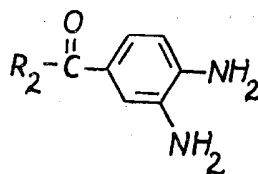
roxymethylbenzimidazolu se oxidací Jonesovým činidlem získá 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol.

Tyto reakce karbonylové skupiny jsou znázorněny v reakčním schématu I.

Reakční schéma I



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, fenylyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, nižším alkylem nebo nižším alkoxylem.

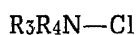
Způsob výroby spočívá v amonolýze a redukcí 4-halogen-3-nitrofenylketonu, který se připravuje Friedel-Craftsovu reakcí 1) 4-halogen-3-nitrobenzoylchloridu s příslušným uhlovodíkem nebo 2) halogenbenzenu s příslušným chloridem kyseliny s následnou aromatickou nitrací. Tyto metody slouží k

získání keto-o-fenylendiaminů, v nichž R_2 ve svrchu uvedeném vzorci může znamenat také cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku. Ketobenzimidazoly je možno vyrobit také z acetanilidu Friedel-Craftsovou acylací příslušným derivátem alkankyseliny o 2 až 8 atomech uhlíku nebo kyseliny cykloalkylkarboxylové o 3 až 6 atomech uhlíku v cykloalkylové části. Výsledný 4-ketoacetanilid se nitruje za vzniku 2-nitro-4-ketoacetanilidu. Tento acetanilid se pak hydrolyzuje na 2-nitro-4-ketoanilin. Nitroanilin se katalyticky hydrogenuje na 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 dimethylsulfamoylchloridem za vzniku 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazolu. Ketokarbonylová funkce je však méně reaktivní než karboxyaldehydová funkce. Ketofunkce je možno aktivovat protonací sulfonylbenzimidazolové sloučeniny za kyselých podmínek, čímž je možno snadno vytvořit dvojnou vazbu mezi uhlíkovým a dusíkovým atomem.

Benzimidazolové sloučeniny, které jsou výchozími látkami při provádění způsobu podle vynálezu, je možno získat celou řadu 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-fenyldiaminu bromkyanem, jak bylo popsáno v publikaci Buttle a další, *Bio. Chem. J.* **32**, 1101 (1938), a v britském patentu č. 551 524.

Ze sulfonylchloridů, které jsou výhodnými reakčními složkami, se běžně dodává methansulfonylchlorid (mesylchlorid), isopropylsulfonylchlorid, dimethylsulfamoylchlorid a 2-thiofensulfonylchlorid. Další alkylsulfonylchloridy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části a cykloalkylsulfonylchlorid o 5 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části je možno získat chlorací příslušného alkylthiolu nebo reakcí sulfonylchloridu 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 sulfonylchloridem. Jinak je možno tyto látky získat reakcí chloraminu vzorce



s kyslíčnickem siřičitým při teplotě -5 až 30°C . Chloraminové deriváty se získávají reakcí odpovídajícího sekundárního aminu s chloridem antimonickým, chlornanem sodným nebo sulfonylchloridem.

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

Další použitelné sulfamoylchloridy jsou diethyl-, dipropyl-, N-methyl-N-ethyl-, N-methyl-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, propyl nebo p-chlorfenyl, $n = 1$ a Z znamená alkoxyiminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atom kyslíku.

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

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

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

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

1-cyklopropansulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazol a

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

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

1-butansulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol,

1-isopropansulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol,

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

1-diethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-pentamoylbenzimidazol,

1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-
-cyklopropylkarbonylbenzimidazol,

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

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, 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)-benzimidazokarboxylátu 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 chladi-

čem 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 triethylaminhydrochloridu 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 gramů ethyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolkarboxylátu o teplotě tání 215 až 217 °C.

Pro $C_{12}H_{16}N_4O_4S$ hmotnost 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 bodu 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-propylaminoskupina	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 redukovat 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)-benzimidazolcarboxylátu 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 se 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 křemičitým 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

4) 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 stupňů Celsia. 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-nitrobenzylalkoholu 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 mol 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-diaminobenzylalkohol 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)-hydroxymethylbenzimidazolu.

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 svrchu uvedeným způsobem.

Příklad 11

250 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-

-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu se uvede v suspenzi v 7 ml acetonu a směs se zchladí na ledové lázni. Přidá se 0,3 ml Jonesova činidla ke zchlazené reakční směsi a reakce se nechá probíhat 5 minut při teplotě 0 °C. Pak se směs vlije do 40 ml vody. Vodná směs se extrahuje chloroformem po podílech 40 ml. Chloroformové extrakty se slíjí, promyjí se vodou nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Chloroform se odpaří ve vakuu na pevný odparek, který se nechá překrystalovat z ethylacetátu, čímž se získá první podíl 57 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu

Pro $C_{10}H_{12}N_4O_3S$ (268)

vypočten: 44,71 % C, 4,51 % H, 20,88 % N;

nalezeno: 44,75 % C, 4,52 % H, 20,63 % N.

Příklad 12

A) 4-Acetamidoacetofenon

100 g p-aminoacetofenonu se po částech přidá ke 400 ml anhydridu kyseliny octové. Přidá se malé množství pyridinu k udržení homogenního roztoku. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se vlije do 3,5 litru studené vody. Vysrážený produkt se oddělí, čímž se získá v množství 108,5 g a ve výtěžku 93 % 5-acetamidoacetofenonu.

Pro $C_{10}H_{11}NO_2$ (177)

vypočteno: 67,78 % C, 6,26 % H, 7,90 % N;

nalezeno: 68,03 % C, 6,47 % H, 8,02 % N.

B) 3-Nitro-4-acetamidoacetofenon

5 g 4-acetamidoacetofenonu se po částech přidá k 25 ml červené dýmavé kyseliny dusičné při teplotě 0 až 5 °C. Po skončení přidávání se směs míchá 15 minut, načež se opatrně vlije do ledové drti a vysrážený produkt se oddělí, čímž se ve výtěžku 4,7 g, získá 3-nitro-4-acetamidoacetofenon.

C) 3-Nitro-4-aminoacetofenon

16 g 3-nitro-4-acetamidoacetofenonu ve 160 mililitrech koncentrované kyseliny sírové se hodinu míchá při teplotě místnosti. Směs se pak opatrně vlije do studené vody a vysrážený produkt se odfiltruje, čímž se v množství 9,5 g a výtěžku 73 % získá 3-nitro-4-aminoacetofenon.

Pro $C_8H_8N_2O_3$ (180)

vypočteno: 53,33 % C, 4,48 % H, 15,55 % N;

nalezeno: 53,18 % C, 4,33 % H, 15,87 % N.

D) 2-Amino-5(6)-acetylbenzimidazol

4,5 g 3-nitro-4-aminoacetofenonu se hydrogenuje při tlaku 413 kPa ve 145 ml ethylacetátu při použití 1 g kysličníku platiny a 3 g Raneyova niklu při teplotě místnosti. V průběhu 5 hodin se absorbují 3 ekvivalenty vodíku. Katalyzátor se oddělí filtrací a k filtrátu se přidají 3 g bromkyanu, načež se směs míchá 24 hodin. Hydrobromid produktu se vysráží a oddělí, čímž se získají 2 g 2-amino-5(6)-acetylbenzimidazolhydrobromidu.

Pro $C_9H_9N_3O.HBr$ (256)

vypočteno: 42,21 % C, 3,94 % H, 16,41 % N;

nalezeno: 42,43 % C, 4,09 % H, 16,35 % N.

E) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazol

4 g (15,6 mmolu) 2-amino-5(6)-acetylbenzimidazolhydrobromidu, 50 ml acetonu, 5 mililitrů (35,6 mmolu) triethylaminu a 2,3 g (16,0 mmolu) dimethylsulfamoylchloridu se zahřívá na bod varu pod zpětným chladičem 12 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu na pevný odparek, který se smísí s 80 ml methanolu. Methanolvý roztok se zahustí na 60 ml a zchladí. Výsledný produkt vykristaluje, čímž se získá 800 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazolu ve formě žlutých krystalů a teplotě tání 206 až 210 °C za rozkladu.

Pro $C_{11}H_{14}N_4O_3S$ (282)

vypočteno: 46,80 % C, 5,00 % H, 19,85 % N;

nalezeno: 47,07 % C, 4,99 % H, 19,65 % N.

Příklad 13

A) Postupuje se způsobem podle příkladu 19, avšak vychází se z p-aminopropionfenonu, 10 g (0,053 molu) 2-amino-5(6)-propionylbenzimidazolu, 100 ml acetonu, 10 ml triethylaminu a 8,6 g dimethylsulfamoylchloridu, směs se uvede v reakci za vzniku surového produktu, který se nechá překrystalovat ze 600 ml methanolu, čímž se získá 6,0 g 5-isomeru, 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-propionylbenzimidazol o teplotě tání 206 až 208 °C.

Pro $C_{12}H_{18}N_4O_3S$ (296)

vypočteno: 48,64 % C, 5,44 % H, 18,91 % N;

nalezeno: 48,41 % C, 4,49 % H, 18,73 % N.

B) 2,8 g materiálu nerozpustného v methanolu se získá ještě z roztoku zbývajícím po svrchu uvedené krystalizaci, tímto materiálem je 6-isomer, 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-propionylbenzimidazol, jak bylo potvrzeno NMR-spektrém.

Pro $C_{12}H_{18}N_4O_3S$ (296)

vypočteno: 48,64 % C, 5,44 % H, 18,91 % N;

nalezeno: 48,58 % C, 5,63 % H, 18,71 % N.

Příklad 14

Postupuje se způsobem podle příkladu 12, s tím rozdílem, že se užije 5,7 g 2-amino-5(6)-butyrylbenzimidazolu, 30 ml acetonu, 5,7 g triethylaminu, 4,0 g dimethylsulfamoylchloridu, čímž se získá 292 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-butyrylbenzimidazolu o teplotě tání 180,5 až 183 °C.

Pro $C_{13}H_{18}N_4O_3S$ (310)

vypočteno: 50,31 % C, 5,05 % H, 18,05 % N;

nalezeno: 49,93 % C, 5,73 % H, 17,84 % N.

Příklad 15

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

30 ml (1,52 molu) 4-aminobenzofenonu se po částech přidá za stálého míchání k roztoku 250 ml anhydridu kyseliny octové ve 250 ml benzenu. Teplota směsi stoupne na 70 ° C. Reakční směs se míchá přes noc, vysrážený produkt se zfiltruje, promyje se benzenem a usuší. Výtěžek 4-acetamidobenzofenonu byl 333,8 g (91,5 %), teplota tání 150 až 152 °C. V literatuře je udána teplota tání 155 °C (Chem. Abst. 55, 18 651).

23 g (0,1 molu) 4-acetamidobenzofenonu, 50 ml anhydridu kyseliny octové a 20 ml kyseliny octové se míchá, přičemž se po kapkách přidává roztok 15 ml 90% kyseliny dusičné, 10 ml kyseliny octové a 0,2 g močoviny. Pak se reakční směs udržuje na teplotě 50 °C v průběhu nitrace. Po skončení nitrace se směs míchá při teplotě místnosti tak dlouho, až silně zhoustne, hustá suspenze se pak vlije do ledové drti a nerozpustný produkt se oddělí filtrací, čímž se v množství 17,7 g a výtěžku 62,5 % získá 4-acetamido-3-nitrobenzofenonu.

Pro $C_{15}H_{20}O_4$ (284,27)

vypočteno: 63,38 % C, 4,26 % H, 9,85 % N, 22,51 % O;

nalezeno: 63,57 % C, 4,03 % H, 9,90 % N, 22,27 % O.

10 g 4-acetamido-3-nitrobenzofenonu se po částech přidá ke 40 ml kyseliny sírové. Reakční teplota se upravuje pomocí vodní lázně. Reakční směs se míchá 45 minut, načež se vlije do ledové drti. Vysrážený produkt se zfiltruje, čímž se získá 4-amino-3-nitrobenzofenon.

Pro $C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242,23)

vypočteno: 64,46 % C, 4,16 % H, 11,56 % N, 19,81 % O;

nalezeno: 64,19 % C, 4,00 % H, 11,37 % N, 19,72 % C.

50 g 4-amino-3-nitrobenzofenonu se hydrogenuje při teplotě místnosti v 945 ml tetrahydrofuranu při použití 15 g Raneyova niklu a při tlaku 274 kPa. Po 4 hodinách se absorbují 3 ekvivalenty vodíku. Katalyzátor se oddělí filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu na pevný odparek, který se chromatografuje na silikagelu při použití ethylacetátu jako eluenčního činidla. Frakce 5 až 9 se smísí, čímž se v množství 43,6 g a výtěžku 100 % získá 3,4-diaminobenzofenon.

0,2 molu, 42,4 g 3,4-diaminobenzofenonu se rozpustí ve 100 ml methanolu a roztok se přidá k 1 litru vody. K reakční směsi se za stálého míchání přidá 21,8 g, 0,2 molu, bromkyanu a směs se míchá přes noc, načež se zfiltruje a filtrát se neutralizuje na pH 7,0 koncentrovaným hydroxidem amonným. Sraženina se oddělí, promyje vodou a usuší ve vakuu, čímž se v množství 31 g a výtěžku 68,5 % získá 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol.

Pro $C_{14}H_{11}N_3O$ (237,2)

vypočteno: 70,87 % C, 4,67 % H, 17,71 % N;

nalezeno: 70,88 % C, 4,60 % H, 17,48 % N.

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

4,5 g (20 mmolů) 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu se rozpustí ve 30 ml acetonu a 4,0 g triethylaminu. K reakční směsi se po kapkách přidá roztok 2,9 g (20 mmolů) dimethylsulfamoylchloridu v 10 ml acetonu. Směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se vlije do 400 vody. Produkt se extrahuje chloroformem, extrakt se promyje vodou, zbaví se vody síranem sodným a odpaří ve vakuu na pevný odparek, který se nechá krystalizovat z ethylacetátu, čímž se získá 1,06 g 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzoylbenzimidazolu o teplotě tání 206 až 208 °C.

Pro $C_{16}H_{16}N_4O_3S$ (344)

vypočteno: 55,82 % C, 4,65 % H, 16,28 % N;

nalezeno: 56,27 % C, 4,80 % H, 15,95 % N.

Příklad 16

30 g (0,126 molu) 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 250 ml dimethoxyethanu a 6,3 gramu (0,13 molu) hydrodu sodíku ve formě 50% suspenze v minerálním oleji se hodinu míchá, načež se ke směsi přidá 19 g isopro-

pylsulfonylchloridu ve 20 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, pak se zahřívá na bod varu pod zpětným chladičem 2 hodiny, zchladí a zahustí ve vakuu, rozpustí v 1500 ml ethylacetátu, promyje vodou, zbaví vody a zahustí varem na objem 200 ml. Po zchlazení roztoku se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací a promyje diethyletherem, čímž se získá 11,1 g 1-isopropylsulfonyl-2-amino-6-benzoylbenzimidazolu. 6-Isomer má teplotu tání 185 až 186 °C. Později získaný 5-isomer má teplotu tání 142 až 143 °C.

Příklad 17

Opakuje se postup podle příkladu 16, s tím rozdílem, že se vychází z 1,1 g 2-amino-5(6)-p-chlorbenzoylbenzimidazolu a 576 mg dimethylsulfamoylchloridu, čímž se získá 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-p-chlorbenzoylbenzimidazol. M/e 378.

Příklad 18

Způsobem podle příkladu 15 se uvede v reakci 475 g 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu, 2,5 molu hydridu sodíku a 365 g cyklohexylsulfonylchloridu, čímž se získá 120 g 1-cyklohexylsulfonyl-2-amino-6-benzoylbenzimidazolu o teplotě tání 210 až 213 °C za rozkladu.

Pro $C_{20}H_{21}N_3O_3S$ (383)

vypočteno: 62,64 % C, 5,52 % H, 10,96 % N;

nalezeno: 62,43 % S, 5,27 % H, 10,51 % N.

Příklad 19

Způsobem podle příkladu 15 se uvede v reakci 26,4 g (1,1 molu) hydridu sodíku, 260 g (1,1 molu) 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolu a 200 g thiofenylsulfonylchloridu, čímž se získá 1-(thien-2-ylsulfonyl)-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol. M/e 351.

Sloučeniny obecného vzorce I mají široké spektrum protivirové účinnosti. Jsou zvláště účinné při inhibici růstu virů echo, Mengo, Coxsackie (A9,21,B5), 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 Hela-

-buňky (5-3) se pěstují ve Falkonových láhvích o obsahu 25 ml při teplotě 37 °C v živném prostředí 199 s 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 absorpci, 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 přísadkou 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 μ g/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, Massachusetts 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 povlaky. Ke každé láhvi byl přidán roztok 10 % formaldehydu a 2 procenta 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 povlaků byl srovnáván s počtem povlaků 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 převedením na poliovirus typ I, protože tento virus se snadno pěstuje a při jeho použití je možno získat reprodukovatelné výsledky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I však byla dokázána i pro další kultury virů, například pro viry Coxackie (A9, A21, B5), echovirus (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 μ g/ml.

Tabulka I

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

Příklad č.	Isomer	100	50	25	12	6	Koncentrace účinné látky v $\mu\text{g/ml}$				
							3	1,5	0,75		
11	5(6)	100	95	54	0	0	0	0	0	0	
15	6	toxický	100	100	100	100	100	100	100	100	
12	6	100	100	100	100	66	11	0	0	0	
13	5	—	100	100	92	95	50	0	0	0	
13	6	100	100	100	99	96	93	70	33	33	
14	5(6)	toxický	100	100	100	99	78	18	0	0	
14	5(6)	slabě	100	100	100	100	88	37	17	17	
16	5	toxický	toxický	toxický	100	91	59	0	0	0	
16	6	toxický	středně	slabě	100	100	100	99	84	84	
17	5(6)	toxický	toxický	toxický	středně	80	48	29	12	12	
					toxický						

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

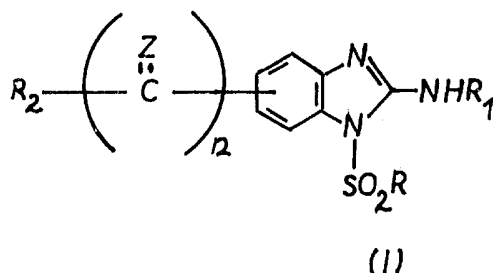
dání je možno periodicky opakovat v případě potřeby. Obvykle se účinná látka aplikuje každé 4 až 6 hodin.

Sloučeniny vzorce I se s výhodou užívají spolu s jednou pomocnou látkou nebo s větším počtem pomocných látek podle zvolené cesty podání. V případě perorálního podání se sloučeniny mísí s netoxickými ředidly nebo, s nosiči, jako jsou laktóza, sacharóza, škrobový prášek, celulóza, mastek, stearan hořečnatý, kysličník hořečnatý, 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 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině obecného vzorce I



kde

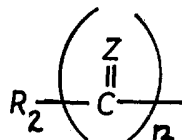
R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku, thienyl, nebo skupinu $-NR_2R_4$, v níž R_3 a R_4 , stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R_1 znamená atom vodíku,

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

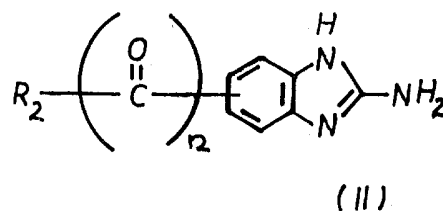
Z znamená atom kyslíku,

skupina



je v poloze 5 nebo 6 a

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



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



kde R má shora uvedený význam, za přítomnosti organického rozpouštědla a popřípadě ještě zásady při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem.