



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.06.1969 (P. 134 506)

Pierwszeństwo: 28.06.1968 Kanada

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 21.11.1975

Kl. 12p,94/01

MKP C07d 49/38
C07d 91/32

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
F. 11. 11. 1975

Twórcy wynalazku: Robert L. Ellsworth, David F. Hinkley, Erwin F. Schoenewaldt

Uprawniony z patentu: Merck and CO., Inc. Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu podstawionych w pozycji 2, które są przydatne jako środki przeciw robakom w leczeniu schorzeń zwanych robaczycami. W szczególności wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania benzimidazoli podstawionych w pozycji 2 grupą 4-tiazolilową, a następnie podstawionych w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego, grupą amidową lub karbaminową.

Benzimidazole podstawione w pozycji 2 różnymi grupami były już opisywane i zalecane do szeregu zastosowań. Niektóre z tych związków w szczególności 2-arylo — i 2-heterobenzimidazole wykazują, jak wiadomo, właściwości przeciwo- 5 robacze, podczas gdy inne są stosowane w charakterze antymetabolitów. Odczuwa się jednak wyraźny brak dogodnych metod ich wytwarzania.

Produkty wytwarzania nowym sposobem według wynalazku są pochodnymi benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą 10 grupę alkoksylową, fenyłową lub p-fluorofenyłową, przy czym grupa R-(CO)-NH- znajduje się w pozycji 5 lub 6. Pod określeniem niższa grupa alkoksylowa rozumie się prosty lub rozgałęziony rodnik alkoksylowy, zawierający 1—10 atomów wę- 20 gla. Korzystnymi związkami odpowiadającymi powyższemu wzorowi są te, w których R oznacza grupę izopropoksyłową, fenyłową lub p-fluorofenyłową.

Stwierdzono, że związki te posiadają wybitne 30

2 właściwości przeciwo-robacze i z tego względu mają wartość handlową, jednak występuje wyraźny brak metod ich wytwarzania.

Związki o wzorze 1, wytwarzane sposobem według wynalazku, odznaczają się dużą aktywnością 5 przeciw robakom i z tego względu są przydatne w leczeniu robaczyc u zwierząt. Schorzenie lub grupa schorzeń zwanych ogólnie robaczycami powodowana jest przez robaki (Helminthia) atakujące organizm zwierząt. Robaczycę stanowią pow- 10 szechny i poważny problem ekonomiczny w hodowli zwierząt domowych, takich jak świnie, owce, krowy, kozy, psy i drób.

Jedną z grup robaków, zwanych namatodami, 15 wywołuje szeroko rozpowszechnione i często ostre infekcje u różnych gatunków zwierząt. Niektóre rodzaje nematod wywołują również przykre infekcje u ludzi, w szczególności w krajach tropikalnych. Do najbardziej pospolitych gatunków nematod wywołujących infekcje u wyżej wymienio- 20 nych zwierząt, zaliczają się: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Ascaris, Capillaria, Heterakis i Ancylostoma. Niektóre z nich, jak: Trichostrongylus, Nematodirus i Cooperia atakują przede wszystkim jelita, podczas gdy 25 inne, jak na przykład Haemonchus i Ostertagia, występują najczęściej w żołądku. Pasożytnicze infekcje, znane pod nazwą robaczyc (Helminthiasis), powodują anemię, niestrawność, osłabienie, utratę

wagi, ciężkie uszkodzenia ścianek jelit, a nie le-
czone często prowadzą do śmierci zaatakowanego
zwierzęcia.

Karbamino- i acyloamino- benzimidazole wy-
twarzane sposobem według wynalazku odznaczają
się nieoczekiwanie dużą aktywnością przeciw wy-
żej wymienionym robakom. Jako środki przeciw-
robaczycowe związki te można podawać doustnie
w dawkach jednostkowych w postaci kapsułek, pi-
gułek lub leków ciekłych. Lek ciekły stanowi za-
wyczaj wodną zawiesinę lub dyspersję środka
czynnego z dodatkiem środka dyspergującego, zwil-
żającego lub podobnego środka pomocniczego. Na
ogół leki ciekłe zawierają również środek przeciw
pienieniu. Kapsułki i pigułki zawierają środek
czynny, zmieszany z nośnikiem, np. skrobią, tal-
kiem, stearynianem magnezowym lub fosforanem
dwuwapniowym. Jeśli środek przeciwr robaczycowy
podawany jest w karmie zwierzęcia, należy go z
nią dobrze zmieszać lub też użyć jej jako przy-
krywki, albo podać go w formie pastylek, które
dodaje się do gotowej karmy. Związki przeciwro-
bachycowe wytwarzane sposobem według wyna-
lazku można też podawać zwierzętom w innej
formie, a mianowicie w postaci zastrzyków do-
żołądkowych, domięśniowych lub dotchawicowych.
W tym przypadku benzimidazol rozpuszcza się lub
dysperguje w odpowiednim nośniku ciekłym.

Optymalna ilość środka czynnego zależy oczy-
wiście od rodzaju użytego benzimidazolu, gatunku
zwierzęcia leczonego oraz typu zjadliwości roba-
czycy. Na ogół dobre wyniki ze związkami wy-
twarzanymi sposobem według wynalazku uzyskuje
się przy podawaniu doustnym w ilości 5—125 mg
na 1 kilogram ciężaru zwierzęcia, przy czym całą
tę dawkę podaje się jednorazowo lub też dzieli
się ją na mniejsze dawki, podawane w ciągu sto-
sunkowo krótkiego okresu czasu, np. 1—2 dni. Sto-
sując związki według wynalazku uzyskuje się do-
skonale wyniki leczenia robaczyc u zwierząt do-
mowych przy podawaniu doustnym w ilości 10—
70 mg/kg ciężaru zwierzęcia w dawce jednora-
zowej. Sposób podawania tych związków zwierzę-
tom jest znany.

Środki przeciwr robaczycowe wytwarzane sposo-
bem według wynalazku znalazły najpierw zastoso-
wanie w leczeniu i/lub profilaktyce robaczyc u
zwierząt domowych, takich jak owce, krowy, ko-
nie, psy, świny i kozy; są one jednak równie sku-
teczne w leczeniu robaczyc spotykanych u innych
gatunków zwierząt.

Celem wynalazku jest znalezienie sposobu wy-
twarzania podstawowych pochodnych benzimida-
zolu.

Celem wynalazku jest dalej znalezienie nowego
sposobu wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli
o wzorze 1 metodą cyklizacji, tj. zamknięcie pier-
ścienia.

Osiągnięcie powyższych celów i korzyści zapew-
nia według wynalazku nowy sposób wytwarzania
2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze 1, polegający
na tym, że na związek o wzorze 2, w którym R
oznacza niższą grupę alkoksylową, fenyłową lub
p-fluorofenyłową, przy czym grupa R.(CO).NH-
znajduje się w pozycji 5 lub 6, X oznacza atom

tleny, lub siarki, lub grupę iminową, a Y oznacza
grupę nitrową lub aminową, działa się środkiem
redukcującym kwaśnym, alkalicznym lub katali-
tycznym, albo środkiem amidującym obojętnym
lub kwaśnym z tym, że jeśli Y oznacza grupę ni-
trową, wówczas stosuje się środek redukujący
kwaśny, alkaliczny lub katalityczny, natomiast je-
śli Y oznacza grupę aminową, wówczas stosuje się
środek amidujący obojętny lub kwaśny, po czym
utworzony produkt wyodrębnia się.

Stwierdzono obecnie, że benzimidazole o wzorze
1 można wytwarzać sposobem według wynalazku
bezpośrednio ze związków o wzorze 2 przez ich
cyklizację pod wpływem środków opisanych niżej.
Przebieg reakcji przedstawia schemat, w którym
R, X i Y mają podane wyżej znaczenie.

Reakcja polega w zasadzie na zamknięciu pier-
ścienia fragmentu imidazolilowego cząsteczki ben-
zimidazolu w wyniku reakcji surowców wyjścio-
wych z odpowiednim środkiem reaktywnym. Zam-
knięcie pierścienia w surowcu wyjściowym sposo-
bem według wynalazku zachodzi w wyniku re-
dukcji kwaśnej, alkalicznej lub katalitycznej, gdy
Y oznacza grupę nitrową, lub amidowania obojęt-
nego lub kwaśnego, gdy Y oznacza grupę ami-
nową.

Reakcję sposobem według wynalazku prowadzi
się korzystnie przez zmieszanie związku o wzorze
2 z odpowiednim środkiem reaktywnym, skutkiem
czego następuje cyklizacja imidazolowego fragmen-
tu cząsteczki. Rodzaj środka cyklizującego zależy
od rodzaju podstawnika Y, co zostanie omówione
szczegółowo niżej.

Jeśli podstawnik Y w związku o wzorze 2 ozna-
cza grupę nitrową, wytworzenie końcowego pro-
duktu o wzorze 1 zachodzi przez redukcyjne zam-
knięcie pierścienia nitropochodnej o wzorze 2 pod
wpływem kwaśnego, alkalicznego lub katalitycz-
nego środka redukcyjnego.

W reakcji redukcji kwaśnej związek o wzorze
2, w którym Y oznacza grupę nitrową, miesza się
z układem składającym się z metalu redukującego
lub solu metalu i z kwasu, korzystnie mineralne-
go. Przykładem takich układów redukcyjnych są
mieszanki sproszkowanego żelaza z kwasem azo-
towym, cyny z kwasem solnym, chlorku cynawe-
go z kwasem solnym i żelaza z kwasem solnym.
Z takim samym skutkiem można stosować i inne
łatwe do przewidzenia układy redukcyjne i ich
mieszanki.

Reakcję kwaśnej redukcji prowadzi się przez
zmieszanie związku o wzorze 2 z układem reduk-
cyjnym w temperaturze 75—125°C, korzystnie 90—
110°C, pod ciśnieniem atmosferycznym, jakkol-
wiek w razie potrzeby można stosować ciśnienie
niższe lub wyższe od atmosferycznego.

Kwaśne środki redukujące stosuje się w tej re-
akcji w ilościach stechiometrycznych lub w nad-
miarze w stosunku do reagującego surowca. Na
ogół potrzeba co najmniej 3 mole metalu reduk-
ującego do redukcji jednego mola surowca wyjścio-
wego o wzorze 2 w przypadku, gdy Y oznacza
grupę nitrową. Optymalna ilość stosowanego me-
tal u redukującego wynosi 3—9 moli na mol zwią-

zku o wzorze 2. Kwas mineralny stosuje się również w ilości 3—9 moli na mol surowca wyjściowego.

Reakcję zaleca się prowadzić w roztworze wodnym, gdyż wówczas uzyskuje się najlepsze wyniki. Stwierdzono jednak, że zadowalające wyniki można uzyskać, stosując mieszaniny wody z rozpuszczalnikami, np. z alkoholami. Jednak stosowanie wody w charakterze rozpuszczalnika daje w tym przypadku największe korzyści. Nie zaleca się natomiast stosować dużych nadmiarów wodnego rozpuszczalnika, gdyż zbyt duża ilość nie sprzyja uzyskaniu optymalnych wydajności produktu.

Reakcję prowadzi się, dodając porcjami surowiec wyjściowy o wzorze 2 oraz metal redukujący w ciągu krótkiego okresu czas, np. 15 minut, do gorącego roztworu odpowiedniego kwasu w środowisku wodnym. Po dodaniu całej ilości otrzymaną zawiesinę ogrzewa się przez krótki okres czasu, np. 1 godzinę, a następnie chłodzi, przesącza, a zatężony przesącz zakwasza się do pH 2,5—5, tak aby rozpuścić wszelkie zanieczyszczenia obecne w roztworze. Stały produkt wyodrębnia się następnie z przesącza i oczyszcza znanymi sposobami.

Reakcję alkaliczną zamknięcia pierścienia prowadzi się przez zmieszanie odpowiedniego związku o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę nitrową, z alkalicznym środkiem redukującym w warunkach podwyższonej temperatury. Do alkalicznych środków redukujących zaliczają się dwusiarczyny metali alkalicznych, siarczek amonowy, siarczki metali alkalicznych oraz mieszanina pyłu cynkowego z alkoholami metali alkalicznych, np. metylanem sodu lub potasu. W celu wywołania reakcji jako alkaliczny środek redukujący można również stosować amoniak w środowisku wodnym lub rozcieńczone roztwory wodorotlenków metali alkalicznych. W razie potrzeby można oczywiście w tym stadium reakcji stosować i inne równoważne odpowiedniki alkalicznych środków redukujących.

Ilość alkalicznego środka redukującego stosowanego do reakcji wynosi korzystnie $\frac{3}{4}$ — 3 mole na mol surowca wyjściowego o wzorze 2.

Reakcję prowadzi się przez zmieszanie składników z rozpuszczalnikiem, np. formamidem, dwumetyloformamidem, dwumetylosulfotlenkiem, alkoholem, lub wodnym roztworem formamidu, dwumetyloformamidu, dwumetylosulfotlenku lub alkoholu i następnie ogrzewa w temperaturze 75—150°C, aż do momentu zakończenia reakcji. Czas trwania reakcji wynosi zazwyczaj $\frac{1}{2}$ —24 godzin. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę chłodzi się, po czym wykrystalizowuje stały produkt, który wyodrębnia się znanymi sposobami. Zakwaszania ochłodzonej mieszaniny dokonuje się za pomocą kwasu solnego, lub innego kwasu, zdolnego do obniżenia pH do 2,5—5.

Reakcję katalitycznej redukcji związku o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę nitrową, prowadzi się przez działanie wodorem na odpowiedni surowiec wyjściowy w obecności katalizatora i rozpuszczalnika w temperaturze podwyższonej do

75—150°C w celu dokonania katalitycznej redukcji i zamknięcia pierścienia związku.

Katalizatorem stosowanym do reakcji uwodorniania może być którykolwiek z katalizatorów metalicznych, np. platyna lub pallad, jak również katalizator Raneya, np. nikiel, kobalt lub miedź Raneya. Katalizatory stosuje się w ilościach katalitycznych, w razie potrzeby osadza się je na odpowiednim nośniku.

Korzystnie jest stosować również rozpuszczalnik. Rozpuszczalnikami, które można stosować do reakcji są alkohole, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub wodne roztwory mieszanin się z wodą rozpuszczalników organicznych. Spośród nich najbardziej korzystny jest n-butanol.

Reakcję prowadzi się pod ciśnieniem wodoru 1—3 atm tak długo, aż ustanie pochłanianie wodoru. Zredukowaną mieszaninę zaleca się następnie ogrzać około 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie przesączyć w celu usunięcia katalizatora i wyodrębnić produkt z przesącza.

Jeśli podstawnikiem Y w związku o wzorze 2 jest grupa aminowa, to produkt końcowy o wzorze 1 można otrzymać przez amidowanie w warunkach obojętnych lub kwaśnych, przy czym stwierdzono, że zarówno jeden, jak i drugi typ reakcji daje równie dobre wyniki.

Przy amidowaniu w warunkach obojętnych związek o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę aminową, ogrzewa się w obecności dowolnego rozpuszczalnika organicznego, mającego zdolność azeotropowania lub oddestylowywania wody, wrzącego w temperaturze powyżej 120°C, przy czym rozpuszczalnik ten nie powinien wchodzić w reakcję ze związkiem o wzorze 2. Odpowiednimi do tego celu rozpuszczalnikami są: cymen, dwumetyloformamid, wysoko wrzące alkohole, jak np. n-butanol, ksylen, toluen lub inne tego typu rozpuszczalniki.

Reakcję prowadzi się przez zmieszanie surowca wyjściowego o wzorze 2 z rozpuszczalnikiem i ogrzewa do temperatury powyżej 120°C lub korzystnie do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika. Ilość użytego rozpuszczalnika nie jest zbyt istotna jakkolwiek należy zauważyć, że zamknięcie pierścienia pod wpływem ciepła może mieć miejsce powyżej temperatury topnienia użytego surowca wyjściowego. Czas trwania reakcji wynosi 1—8 godzin do momentu, w którym woda przestaje się wydzielać. Po zakończeniu reakcji gorącą mieszaninę chłodzi się, pozostawia w spokoju na krótki okres czasu, po czym wydzielony produkt odsącza się. Oczyszczanie surowego produktu przeprowadza się zwykłymi sposobami.

Przy amidowaniu w warunkach kwaśnych związku o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę aminową, związek ten poddaje się działaniu kwasu mineralnego w podwyższonej temperaturze i korzystnie pod ciśnieniem atmosferycznym. Korzystnie jest stosować kwas mineralny w stężeniu 2—6 N, np. kwas solny, siarkowy, octowy i fosforowy. Do reakcji sposobem według wynalazku można również stosować bezwodne pochodne fosforu, np. P_2O_5 .

Składniki reakcji umieszcza się w odpowiedniej

kolbie i ogrzewa do temperatury 80–125°C w ciągu 15 minut do 4 godzin, przy czym wysokość temperatury i czas trwania reakcji zależą od rodzaju surowca wyjściowego. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę reakcyjną chłodzi się i zobojętnia w celu wyodrębnienia produktu.

We wszystkich wyżej podanych reakcjach można oczywiście stosować i inne równoważne i łatwe do przewidzenia materiały. Zrozumiałe jest również, że opisane reakcje periodyczne można także prowadzić w sposób ciągły znanymi metodami. Ponadto to reakcje, które prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym, można również w razie potrzeby prowadzić pod ciśnieniem niższym lub wyższym od atmosferycznego.

Sole złożone związków o wzorze 1 można otrzymać przez reakcję z odpowiednimi kwasami mineralnymi i uzyskać w ten sposób chlorowodorki, azotany, dwusiarczany, fosforany, cukszany, cyklaminiany, sulfaminiany, mleczań, maloniany, pirogoniany, gliceryniany, glukoniany i inne. Sole aminowe można również otrzymać przez reakcję wolnego związku z odpowiednią aminą. W razie potrzeby można jako środki przeciwbaczące zastosować związki nietoksyczne.

Związki o wzorze 2 stosowane w sposobie według wynalazku jako surowce wyjściowe można wytwarzać dowolnymi metodami. Stwierdzono, że jedną z najbardziej korzystnych jest metoda stosująca łatwo dostępne orto- nitro podstawione fenylendwuaminy. Druga grupa aminowa musi występować w położeniu meta lub para w stosunku do pierwszej grupy aminowej. W metodzie tej o-nitro — m — lub p-fenylendwuaminę monoacyluje się w położeniu meta lub para w stosunku do grupy nitrowej, uzyskując odpowiedni karbaminian lub amid. Acylowanie można przeprowadzać przez zmieszanie dwuaminy z chlorowcomrówczanem, np. chloromrówczanem niższo alkoksylowym uzyskując karbaminian, albo chlorowcobezwodnikiem benzoilu lub p-fluorobenzoilu, uzyskując amid. Reakcję prowadzi się znanymi sposobami w łagodnych warunkach, uzyskując monoacylowane pochodne. Do acylowania można użyć również, w znany sposób, kwasów, bezwodników i estrów równoważnych odpowiedników wymienionych chlorowcobezwodników acylów.

N-acylowaną w ten sposób nitro-podstawioną fenylendwuaminę poddaje się najpierw reakcji z kwasem tiazolo-4-karboksylowym lub jego odpowiednią pochodną tiolową (otrzymaną z niego przez reakcję z P_2S_5) w celu wprowadzenia pierścienia tiazolowego i uzyskania związku o wzorze 3, który to związek jest identyczny ze związkiem o wzorze 2 w przypadku, gdy X oznacza atom tlenu lub siarki, a Y oznacza grupę nitrową. Związek o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę aminową można otrzymać przez łagodne uwodornianie związku o wzorze 3 w znany sposób przy użyciu katalizatora palladowego.

Związki o wzorze 2, w których X oznacza grupę iminową, a Y grupę nitrową otrzymuje się przez reakcję N-acylowanej (meta- lub para-) amino-orto-nitro-fenylendwuaminy z tiazolilo-4-karboksy-

imidanem metylu i wyodrębnienie wolnej zasady i jej chlorowodorku. Aminy, w przypadku gdy we wzorze 2, Y oznacza grupę nitrową, można wtedy otrzymać przez łagodne uwodornianie nad katalizatorem palladowym w sposób opisany wyżej.

W razie potrzeby można stosować inne metody wytwarzania surowców wyjściowych, używanych w sposobie według wynalazku, jednak metoda opisana wyżej jest najbardziej korzystna. Otrzymane surowce wyjściowe dla uzyskania wyników, będących celem wynalazku, nie wymagają osobnego wyodrębniania ani oczyszczania.

Poniższe przykłady służą do bliższego wyjaśnienia istoty wynalazku, w niczym jednak nie ograniczają jego zakresu. W przykładach I—III podano sposób otrzymywania produktów przejściowych, natomiast w przykładach IV—VIII opisano sposób wytwarzania związków będących przedmiotem wynalazku.

Przykład I. Acylowanie aminy. Do zawiesiny 0,1 mola 2-nitro-p-fenylendwuaminy w zimnym (0°C) roztworze 0,15 mola dwuwęglanu sodowego dodano kroplami w ciągu godziny w temperaturze 5°C 0,1 mola chloromrówczanu izopropylu. Po dodaniu całej ilości chloromrówczanu mieszanego w temperaturze 5°C przez 3 godziny, a następnie ogrzewano stopniowo do 25°C przez dalsze 3 godziny. Wydzieloną stałą substancję odsączono, przemyto 3 razy po 25 ml wody z lodem i wysuszono na powietrzu. Surowy produkt przekrystalizowano z alkoholu izopropylowego, uzyskując czystą 2-nitro-N₄-izopropoksy-karbonylo-p-fenylendwuaminę.

Powyższą reakcję powtórzono stosując jako środek acylujący chlorek benzoilu i uzyskując czystą 2-nitro-N₄-benzoilo-p-fenylendwuaminę.

Reakcję tę powtórzono ponownie z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-nitro-1,5-fenylendwuaminę, a jako środek acylujący chlorek p-fluorobenzoilu, i uzyskano czystą 2-nitro-N₅-p-fluorobenzoilo-1,5-fenylendwuaminę.

Przykład II. Amidowanie. Zawiesinę 0,1 mola 2-nitro-N₄-izopropoksykarbonylo-p-fenylendwuaminy z przykładu I i 0,1 mola kwasu tiazolo-4-karboksylowego w 100 ml ksylenu ogrzano do wrzenia i oddestylowano wodę azeotropowo. Po ustaniu wydzielania się wody, której zebrano około 0,1 mola mieszaninę ochłodzono do 25°C i odsączono wydzielony produkt, który przemyto benzenem, wysuszono na powietrzu, a następnie przekrystalizowano z etanolu, uzyskując czystą 2-nitro-N₄-izopropoksykarbonylo-N₁-(tiazolo-4-karbonylo)-p-fenylendwuaminę.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-nitro-N₄-benzoilo-p-fenylendwuaminę z przykładu I, a jako pochodną tiazolową kwas tiazolo-4-tiokarboksylowy. Zachowując te same warunki reakcji uzyskano czystą 2-nitro-N₄-benzoilo-N₁-(tiazolo-4-tiokarbonylo)-p-fenylendwuaminę.

Mieszaninę 0,1 mola chlorowodorku tiazolilo-4-karboksyimidanu metylu i 0,1 mola 2-nitro-N₅-p-fluorobenzoilo-1,5-fenylendwuaminy z przykładu I w 50 ml etanolu mieszano w temperaturze po-

kojowej przez 18 godzin. Krystaliczny produkt zo-
bojętniono amoniakiem, odsączono, przemyto wo-
dą i etanolem, a następnie wysuszono pod próż-
nią do stałej wagi. Po przekrystalizowaniu z mie-
szaniny metanolu z eterem uzyskano czystą 2-ni-
tro- N_5 -p-fluorobenzoilo- N_1 -(tiazolo-4 - iminokarbo-
nylo)-1,5-fenilenodwuaminę.

Przykład III. Otrzymywanie amin przez re-
dukcję. 0,1 mola 2-nitro- N_4 -izopropoksykarbonylo-
- N_1 -(tiazolo-4-karbonylo)-p - fenilenodwuaminy z
przykładu II redukowano wodorem w 700 ml eta-
nolu pod ciśnieniem 3,15 atm w obecności 3,8 g
5% palladu na węglu drzewnym jako katalizatora
tak długo, aż wodór przestaje się pochłaniać. Mie-
szaninę reakcyjną przesączono, a przesącz zatężo-
no pod próżnią do konsystencji gęstej papki w
możliwie jak najniższej temperaturze. Papkę od-
sączono, a stały produkt przemyto 25 ml zimnego
(0°C) etanolu i suszono na powietrzu, uzyskując
czystą 2-amino- N_4 -izopropoksykarbonylo- N_1 - (tia-
zolo-4-karbonylo)-p-fenilenodwuaminę.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że
jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_4 -ben-
zoilo- N_1 -(tiazolo-4-tiokarbonylo) - p - fenilenodwu-
aminy z przykładu II. Zachowując te same warun-
ki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano
czystą 2-amino- N_4 -benzoilo - N_1 -(tiazolo-4-tiokar-
bonylo)-p-fenilenodwuaminę.

Reakcję tą powtórzono ponownie z tą różnicą,
że jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_5 -p-
fluorobenzoilo- N_1 -(tiazolo-4-iminokarbonylo) - 1,5-
fenilenodwuaminy z przykładu II. Zachowując te
same warunki reakcji i stosując te same zabiegi
uzyskano czystą 2-amino- N_5 -p-fluorobenzoilo- N_1 -
tiazolo-4-iminokarbonylo)-1,5-fenilenodwuaminę.

Przykład IV. Redukcyjne zamknięcie pier-
ścienia w środowisku kwaśnym. Mieszaninę 0,1
mola 2-nitro- N_4 -izopropoksykarbonylo- N_1 - tiazolo-
-4-karbonylo)-p-fenilenodwuaminy z przykładu II
z 0,4 mola sproszkowanego żelaza dodano porcjami
w ciągu 1/2 godziny do wrzącego roztworu 0,4 mo-
la kwasu octowego w 50 ml wody. Po dodaniu ca-
łości zawiesinę gotowano przez godzinę, ochłodzo-
no do temperatury 25°C i rozcieńczono 200 ml me-
tanolu i 50 ml wody. Uzyskaną mieszaninę goto-
wano przez 1/2 godziny, przesączono w celu usu-
nięcia nierozpuszczalnych domieszek, a przesącz
zatężono pod próżnią do objętości 100 ml. Zatężony
przesącz zakwaszono stężonym kwasem solnym do
pH = 2—4, pozostawiono w temperaturze 25°C na
1/2 godziny, po czym stały produkt odsączono, prze-
myto wodą do zaniku kwaśnego odczynu i wysu-
szono na powietrzu do stałej wagi. Po przekrystal-
lizowaniu surowego produktu z 50% wodnego roz-
tworu metanolu uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-
-5(6)-izopropoksykarbonyloamino - benzimidazol o
temperaturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że
jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_4 -ben-
zoilo- N_1 - (tiazolo-4-tiokarbonylo)-p-fenilenodwu-
aminy z przykładu II oraz cyny z kwasem solnym
jako katalizatora. Zachowując te same warunki
reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty
2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino - benzimidazol o
temperaturze topnienia 248—249°C.

Reakcję tę powtórzono ponownie z tą różnicą,
że jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_5 -p-
fluorobenzoilo- N_1 -(tiazolo-4 - iminokarbonylo)-1,5-
fenilenodwuaminy z przykładu II oraz chlorku
cynawego z kwasem solnym jako katalizatora. Za-
chowując te same warunki reakcji i stosując te
same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-
-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperatu-
rze topnienia 279—280°C.

Przykład V. Redukcyjne zamknięcie pierście-
nia w warunkach alkalicznych. Do 0,1 mola 2-ni-
tro- N_4 -izopropoksykarbonylo- N_1 - (tiazolo-4-karbo-
nylo)-p-fenilenodwuaminy z przykładu II w 125
ml wodnego roztworu dwumetyloformamidu doda-
no 0,41 mola siarczku amonowego i mieszając
ogrzano do temperatury 150°C, i utrzymywano w
tej temperaturze przez 2 godziny. Po ochłodzeniu
do temperatury 25°C mieszaninę reakcyjną wiano
do 250 ml wody o temperaturze 5°C, a następnie
zatężono i dodano kwasu solnego do uzyskania
pH 3—4. Wydzieloną stałą substancję odsączono,
przemyto wodą z lodem do zaniku kwaśnego od-
czynu i wysuszono na powietrzu. Po przekrystal-
lizowaniu z alkoholu izopropylowego uzyskano czy-
sty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonylo-amino-
benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Reakcję powyższą powtórzono z tą różnicą, że
jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_4 -benzo-
ilo- N_1 -(tiazolo-4-tiokarbonylo) - p-fenilenodwuami-
ny z przykładu II, a jako odczynnika alkalicznego
mrówczanu amonowego w formamidzie wraz z
0,17 mola dwusiarczyny sodowego. Zachowując te
same warunki reakcji i stosując te same zabiegi,
uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-
benzimidazol o temperaturze topnienia 248—
249°C.

Reakcję tą powtórzono ponownie z tą różnicą,
że jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_5 -p-
fluorobenzoilo- N_1 -(tiazolo-4-iminokarbonylo) - 1,5-
fenilenodwuaminy z przykładu II, a jako od-
czynnika alkalicznego pyłu cynkowego w alkoho-
lowym roztworze amoniaku. Zachowując te same
warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzy-
skano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoilo-
amino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279—
280°C.

Przykład VI. Katalityczne, redukcyjne zam-
knięcie pierścienia. 0,1 mola 2-nitro- N_4 -izopropo-
ksykarbonylo- N_1 -(tiazolo-4-karbonylo) - p-fenyle-
nodwuaminy z przykładu II uwodorniano w 250 ml
butanolu w temperaturze 100°C pod ciśnieniem
1 atmosfery w obecności 3,8 g katalizatora platy-
nowego na węglu drzewnym tak długo, aż wodór
przestał się pochłaniać. Zredukowaną mieszaninę
ogrzewano następnie przez godzinę pod chłodnicą
zwrotną, po czym przesączono w celu usunięcia
katalizatora. Po zatężeniu przesączu do niewiel-
kiej objętości i pozostawieniu na noc w tempera-
turze 0—5°C uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-
izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o tempe-
raturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że
jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro- N_4 -ben-
zoilo- N_1 -(tiazolo-4-tiokarbonylo) - p-fenilenodwu-
aminy z przykładu II, jako katalizatora niklu

Raney'a, a jako rozpuszczalnika dwumetyloformidu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Reakcję tę powtórzono ponownie z tą różnicą, że jako surowca wyjściowego użyto 2-nitro-N₅-p-fluorobenzoilo-N₁-(tiazolo-4-iminokarbonylo) - 1,5-fenylenodwuaminy z przykładu II, a jako rozpuszczalnika dwumetylosulfotlenku. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Przykład VII. Cyklizacja i otrzymywanie benzimidazolu przez amidowanie w warunkach obojętnych. Mieszaninę 0,1 mola 2-amino-N₄-izopropoksykarbonylo-N₁-(tiazolo-4-karbonylo)-p - fenylenodwuaminy z przykładu III i 100 ml cymenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 4 godziny. Wydzielającą się wodę usuwano stale przez azeotropową destylację, przy czym po 4 godzinach zebrano jej łącznie około 0,1 mola. Gorącą mieszaninę ochłodzono do temperatury 25°C, pozostawiono do dojrzewania na 2 godziny, a następnie przesączono. Oddzieloną stałą substancję przemyto benzenem i wysuszono na powietrzu do stałej wagi. Surowy produkt przekrystalizowano z mieszaniny metanol : woda 1:1, uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowca wyjściowego użyto 2-amino-N₁-benzoilo-N₁-(tiazolo-4-tiokarbonylo) - p - fenylenodwuaminy z przykładu III, a jako azeotropującego rozpuszczalnika n-butanolu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Reakcję tę powtórzono z tą różnicą, że jako surowca wyjściowego użyto 2-amino-N₅-p-fluorobenzoilo-N₁-(tiazolo-4-iminokarbonylo)-1,5 - fenylenodwuaminy z przykładu III, a jako rozpuszczalnika azeotropującego ksylenu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo) - 5(6)-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Przykład VIII. Cyklizacja i otrzymywanie benzimidazolu przez amidowanie w warunkach kwaśnych. Mieszaninę 0,1 mola 2-amino-N₄-izopropoksykarbonylo-N₁-(tiazolo-4-karbonylo)-p - fenylenodwuaminy z przykładu III i 100 ml 4 N kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu do temperatury 25°C kwas zobojętniono stężonym amoniakiem po czym uzyskaną zawiesinę ochłodzono do temperatury 5°C i odsączono. Stały produkt przemyto 3 razy po 50 ml wody, wysuszono na powietrzu i przekrystalizowano z 50% wodnego roztworu metanolu uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Reakcję powyższą powtórzono z tą różnicą, że jako surowca wyjściowego użyto 2-amino-N₄-ben-

zoilo-N₁-(tiazolo-4-tiokarbonylo) - p-fenylenodwuaminy z przykładu III, a jako odczynnika kwaśnego 4 N kwasu octowego. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Reakcję tę powtórzono z tą różnicą, że jako surowca wyjściowego użyto 2-amino-N₅-p-fluorobenzoilo-N₁-(tiazolo-4-iminokarbonylo)-1,5 - fenylenodwuaminy z przykładu III oraz 2 N kwasu siarkowego. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoiloamino - benzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Sole złożone produktów wytworzonych w przykładach z kwasami i zasadami można otrzymać przez działanie na wolne zasady odpowiednim kwasem lub aminą. Przykładowo chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie 0,1 mola wolnej zasady w rozpuszczalniku, np. w 75 ml wody lub innego odpowiedniego rozpuszczalnika i dodanie 0,11 mola stężonego kwasu solnego. Temperatura wzrasta powoli do 25°C, po czym wydziela się zwolna stały produkt. Zawiesinę ochładza się do temperatury 0°C, odsącza stały produkt, przemycza go wodą i suszy. Inne sole można otrzymać w podobny sposób, lub też jedną z drugiej przez rekombinację na syntetycznym wymienniku jonowym.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkoksylową, fenylową lub p-fluorofenylową, a grupa R.(CO.NH- występuje w cząsteczce w pozycji 5 lub 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenia, X oznacza atom tlenu, siarki lub grupę iminową, a Y oznacza grupę nitrową lub aminową, lub związek o wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, albo związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się działaniu kwaśnego, zasadowego lub katalitycznego środka redukującego lub obojętnego lub kwaśnego środka amidującego, korzystnie w obecności rozpuszczalnika, przy czym kwaśne, zasadowe, lub katalityczne środki redukujące stosuje się w przypadku, gdy Y oznacza grupę nitrową, zaś obojętne lub kwaśne środki amidujące w przypadku, gdy Y oznacza grupę aminową, po czym wyodrębnia się otrzymany produkt.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy stosuje się związek o wzorze 3 miesza się go z kwaśnym środkiem redukującym składającym się z redukującego metalu i kwasu mineralnego, w temperaturze 90—100°C.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się sproszkowane żelazo z kwasem octowym, cynę z kwasem chlorowodorowym, chlorek cynowy z kwasem chlorowodorowym lub żelazo z kwasem chlorowodorowym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 miesza się z zasadowym środ-

13

kiem redukującym, takim jak siarczyny metalu alkalicznego, siarczki amonowy, siarczki metalu alkalicznego, pył cynkowy z alkoholowym roztworem alkaliów, amoniak i rozcieńczony roztwór wodorotlenku metalu alkalicznego.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 75—150°C w obecności rozpuszczalnika, takiego jak formamid, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, alkohol, woda lub mieszanina tych rozpuszczalników z wodą.

6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności katalitycznego środka redukującego składającego się z katalizatora i wodoru.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się platynę, pallad, nikiel Raneya, kobalt Raneya, lub miedź Raneya.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika

14

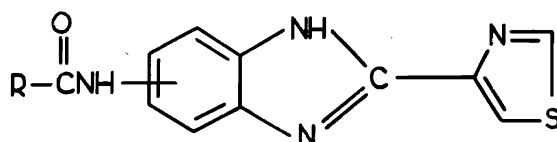
w temperaturze 75—150°C pod ciśnieniem wodoru 1—3 atmosfer.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy stosuje się związek o wzorze 4, reakcję prowadzi się w obecności organicznego rozpuszczalnika, zdolnego do azeotropowania lub oddestylowywania wody w warunkach reakcji, o temperaturze wrzenia powyżej 120°C.

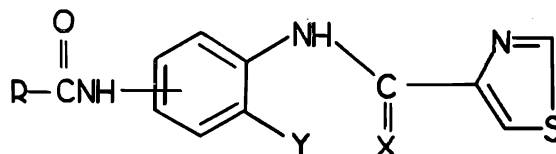
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się cymem, dwumetylosulfotlenek, dwumetaloformamid, wysokowrzący alkohol lub węglowodór aromatyczny.

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 miesza się z kwasem mineralnym w temperaturze około 80—125°C.

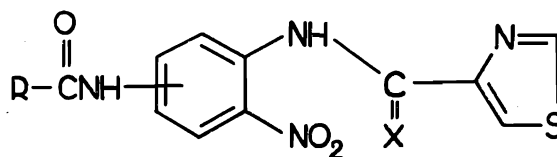
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako kwas mineralny stosuje się kwas chlorowodorowy, siarkowy, octowy, fosforowy lub ich pochodne, przy czym stężenie kwasu wynosi 2—6 N.



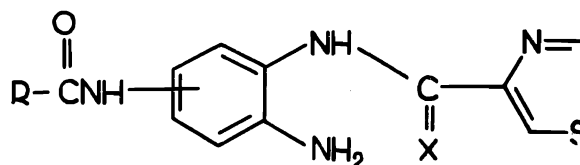
WZÓR 1



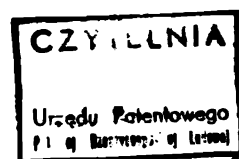
WZÓR 2

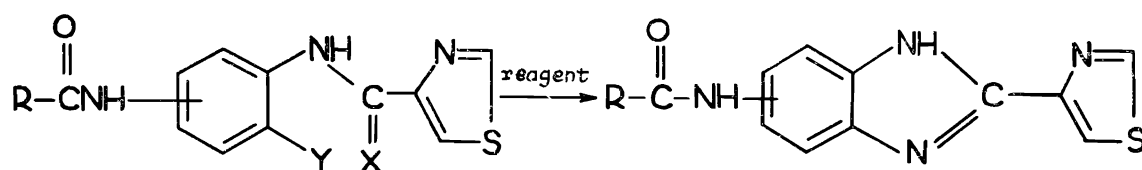


WZÓR 3



WZÓR 4





SCHEMAT

