

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49277

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.I.1961 (P 95549)

Pierwszeństwo: 18. I. 1960 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 8.III.1965

Kl. 12p, 9

MKP

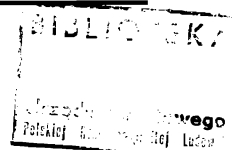
UKD

C 97 d
COYd
49/

Współtwórcy wynalazku: Levis Hastings Sarett, Horace Dean Brown

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazoli



1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych benzimidazoli, mających zastosowanie przeciwko robaczycy, a szczególnie benzimidazoli mających w pozycji 2 rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę.

Infekcja znana pod nazwą robaczycy wywołuje zarobaczenie zwierzęcia, zwłaszcza jego przewodu żołądkowo-jelitowego różnymi gatunkami pasożytów. Robaczycza jest bardzo rozpowszechnioną i groźną chorobą, a stosowane dotychczas sposoby leczenia jej i zapobiegania nie są całkowicie zadowalające.

Stwierdzono, że benzimidazole mające w pozycji 2 rdzenia pierścieniowego rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę, wykazują dużą aktywność przeciw robaczycy i mogą być skutecznie stosowane do leczenia i (albo) zapobiegania robaczycy.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają ogólny wzór 1, w którym R oznacza pięcioczłonowy rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę, a R₁ oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkenylowy, zaś R₂ i R₃ oznaczają wodór, niższy rodnik alkilowy lub tak zwany pseudo-alkilowy, taki jak rodnik trójfluoroalkilowy.

Pięcioczłonowym rodnikiem heterocyklicznym R we wzorze 1, przyłączonym do benzimidazolu przy jednym z jego atomów węgla może być rodnik tiazolilowy, izotiazolilowy lub tiadiazolilowy. Kiedy R

2

oznacza rodnik tiazolilowy lub izotiazolilowy, rodnik ten może być przyłączony do rdzenia benzimidazolu przy jednym z trzech atomów węgla pierścienia heterocyklicznego, jak to wskazują linie przerywane we wzorach 2 i 3. Jeżeli natomiast R oznacza rodnik tiadiazolilowy zawierający w pierścieniu dwa atomy azotu i jeden atom siarki, to rodnik ten może być przyłączony do benzimidazolu przy jednym z dwóch atomów węgla w 1,2,3-tiadiazolu (wzór 4) lub w 1,2,4-tiadiazolu (wzór 5).

Przy tiadiazolach symetrycznych np. 1,2,5-tiadiazolu (wzór 6) lub 1,3,4-tiadiazolu (wzór 7) istnieje tylko jedno miejsce przyłączenia.

Rodnik heterocykliczny, jeśli to jest pożądane, może być dalej podstawiony przy atomie węgla niższą grupą węglowodorową, taką jak niższa grupa alkilowa, przy czym jedynym ograniczeniem pod tym względem jest dostępność podstawionych tiazoliizotiazoli lub tiadiazoli, stosowanych jako substancje wyjściowe. Przedstawicielami tego rodzaju związków są 2-(2-tiazolilo)-benzimidazole zawierające niższy rodnik alkilowy w pozycji 4 pierścienia tiazolu oraz 2-(5'-tiazolilo)-benzimidazole zawierające niższy rodnik alkilowy w pozycji 3 pierścienia izotiazolowego, takie jak 2-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-benzimidazol i 2-(3'-metylo-5'-izotiazolilo)-benzimidazol.

Benzimidazole mogą być podstawione w pozycji N-1, przy czym R₁ oznacza wówczas wodór, niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy, etylowy, pro-

pylowy lub izopropylowy albo niższy rodnik alkenylowy taki jak alilowy lub metyloalilowy. Rodniki alkilowy i alkenylowy zawierają korzystnie mniej niż 6 atomów węgla. Sześciocząonowy pierścień rdzenia benzimidazolu może być również podstawiony zamiast wodorem niższymi rodnikami alkilowymi w pozycji 5 i (albo) 6, przy czym rodniki R₂ i R₃ oznaczają korzystnie grupy metylowe, chociaż mogą oczywiście oznaczać grupę etylową, propylową lub inną niższą grupę alkilową. W pozycji 5 lub 6 benzimidazolu mogą występować również tak zwane rodniki pseudoalkilowe, takie jak trójfluorometylowe.

Przedstawicielami nowych podstawionych benzimidazoli wytwarzanych sposobem według wynalazku, szczegółowo opisanych poniżej są: 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol, 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, 2-(4'-izotiazolilo)-benzimidazol, 2-(4'-(1',2',3'-tiadiazolilo)-benzimidazol, 2,5'-(1',2',4'-tiadiazolilo)-benzimidazol, 2,3'-(1',2',5'-tiadiazolilo)-benzimidazol, 1-metylo-2, 3'-(1',2',5'-tiadiazolilo)-1-metylo-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol, 1-alilo — 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, 2-(5'-tiazolilo)-benzimidazol, 2,4'-(1',2',3'-tiadiazolilo)-5,6-dwumetylobenzimidazol, 2,4'-(1',2',3'-tiadiazolilo)-5-metylobenzimidazol, 2-(4'-tiazolilo)-5-trójfluorometylobenzimidazol itd.

2-podstawione benzimidazole według wynalazku wyosobnia się jako wolne zasady w znany sposób. Przez działanie kwasem związku te przeprowadza się łatwo w sole addycyjne. Typowymi solami, które można wytworzyć tym sposobem są sole kwasów mineralnych, takie jak chlorowcowodorki np. chlorowodorek, bromowodorek, jodowodorek, siarczany, azotany, fosforany itd., sole kwasów alifatycznych, takie jak octan, trójmetylooctan III-rzęd. butylooctan lub propionian, sole kwasów wielokarboksylowych takie jak cytrynian, szczawian, bursztynian itd. oraz sole innych nierozpuszczalnych kwasów organicznych takie jak embonian i hydroksynaftoesan. Niektóre z tych soli, zwłaszcza chlorowcowodorki, rozpuszczają się w wodzie o wiele lepiej od wolnych zasad. Przy stosowaniu związków według wynalazku w postaci soli jako środków przeciwko robaczycy, oczywistym jest, żeby stosowany do wytworzenia soli kwas był kwasem nietoksycznym.

2-tiazolilobenzimidazole, w których reszta benzimidazolowa jest przyłączona w pozycji 2 lub 4 pierścienia tiazolu, są najaktywniejszymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku. Stwierdzono, że związki o wzorze 1 wytwarza się przez poddawanie reakcji kwasu tiazolilo-, izotiazolilo — lub tiadiazolilo — karboksylowego albo jego pochodnej, takiej jak ester, amid, nityl, haloidek kwasu lub aldehyd ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym Y oznacza —NO₂, —NH₂ lub —NHR', R' oznacza niższy rodnik alkilowy lub pseudoalkilowy, taki jak trójfluorometylowy.

Jeżeli do wytwarzania benzimidazolu podstawionego w pozycji 2 stosuje się jako związek o wzorze 8 o-fenilenodwuaminę oraz heterocykliczny kwas karboksylowy, wówczas reakcję prowadzi się w kwasie polifosforowym, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 150°—300°C. Optymalny czas reakcji i wysokość temperatury

zależą do pewnego stopnia od stosowanych reagentów, na ogół jednak uzyskuje się dobrą wydajnośćżądanego związku przy temperaturze 175°—275°C i w czasie trwania reakcji 2—6 godzin. Jeżeli heterocykliczny reagent ma skłonność do rozkładu w wyższej temperaturze jak np. 4 — karboalkoksy — 1,2,3-tiadiazol, korzystnie jest ogrzewać wstępnie mieszaninę reakcyjną w temperaturze około 100°—150°C przez krótki okres czasu, a następnie dopiero przejść do wyższej temperatury. Jako związek wyjściowy można zastosować heterocykliczny kwas karboksylowy albo jego ester alkilowy lub amid. W przypadku kiedy wolny kwas ulega dekarboksylacji w wyższej temperaturze, najlepsze wyniki osiąga się stosując jako reagent amid lub ester. Na przykład przy syntezie 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu korzystniej jest stosować tiazolo — 2 — karboksamid niż kwas tiazolo — 2 — karboksylowy jako substancję wyjściową, ponieważ wolny kwas ma skłonność rozkładania się w temperaturze reakcji do tiazolu. Korzystne jest stosowanie zasadniczo równoważnikowych ilości związku heterocyklicznego i dwuaminy oraz około 5—20 części wagowych kwasu polifosforowego na 1 część związku heterocyklicznego, jednakże nie jest to warunkiem bezwzględnym w procesie według wynalazku. Utworzone 2-podstawione benzimidazole wyosobnia się przez ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej i rozcieńczenie jej wodą. Jeżeli benzimidazole nie krystalizują łatwo w tych warunkach, strąca się je przez zobojętnienie ochłodzonej mieszaniny zasadą taką jak wodorotlenek amonowy, wodorotlenek metalu alkalicznego lub węglan metalu alkalicznego.

Jeżeli 2-heterocykliczne benzimidazole wytwarza się poddając reakcji o-fenilenodwuaminę z heterocyklicznym aldehydem, takim jak tiazolo-4-aldehyd lub 1,2,3-tiadiazolo-4-aldehyd, reakcja zachodzi korzystnie w nitrobenzenie jako środowisku reakcji. 1-alkilo-2-heterocykliczny benzimidazol, taki jak 1-metylo-2,4'-(1',2',3'-tiadiazolilo)-benzimidazol, wytwarza się z N-metylo-o-fenilenodwuaminy. Dobre wyniki osiąga się przez powolne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury wrzenia (około 210°C) i utrzymywanie tej temperatury w ciągu bardzo krótkiego czasu. W razie potrzeby, można zastosować rozpuszczalnik taki jak niższy alkanol, w celu zwiększenia rozpuszczalności reagentów w niższych temperaturach. Tego rodzaju rozpuszczalniki oddestylowuje się podczas ogrzewania. 2-heterocykliczne benzimidazole wyosobnia się łatwo, przy czym w wielu przypadkach krystalizują się one bezpośrednio przy ochładzaniu roztworu nitrobenzenowego, ewentualnie można je krystalizować przez dodanie eteru lub eteru naftowego do roztworu nitrobenzenowego.

Jeżeli 2-heterocykliczne benzimidazole wytwarza się przez kondensację heterocyklicznego aldehydu ze związkiem o wzorze 8, reakcję prowadzi się korzystnie w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak niższy alkanol, np. metanol, etanol, izopropanol, lub III-rzęd. butanol. Jako przejściowy produkt powstaje zasada Schiff'a z aldehydu i I-rzęd. aminy. Produktu tego normalnie nie wyosobnia się, lecz przeprowadza bezpośrednio w benzimida-

sol. Przy zastosowaniu o-fenylenodwuaminy lub N-podstawionej o-fenylenodwuaminy, zamknięcie pierścienia zasady Schiff'a w 2-heterocykliczny benzimidazol osiąga się za pomocą odpowiedniego czynnika utleniającego, takiego jak octan miedziowy, czteroctan ołowiu, octan rtęciowy, powietrze.

W przypadkach, w którym jednym z wyjściowych produktów jest o-nitroanilina stosuje się ester lub pochodną heterocykliczną halogenku kwasu, przy czym początkowo tworzy się pośredni anilid. Następnie redukuje się grupę nitro i tworzy benzimidazol przez traktowanie pośredniego anilidu układem redukującym takim jak cynk — kwas chlorowodorowy lub cynk — kwas octowy.

Jeżeli w celu utworzenia benzimidazolu z o-fenylenodwuaminy w obu powyższych procesach stosuje się ciężki metal, powstaje nierozpuszczalna sól ciężkiego metalu 2-heterocyklicznego benzimidazolu. Substancję tę przekształca się łatwo w wolny benzimidazol przez usunięcie ciężkiego metalu za pomocą odpowiednich reagentów, takich jak siarkowodor, polisulfid amonowy, wodorotlenek amonowy.

Według wynalazku 2-heterocykliczne benzimidazole wytwarza się przez ogrzewanie mieszaniny o-fenylenodwuaminy lub N-alkilo-o-fenylenodwuaminy i heterocyklicznego karboksylanu niższego alkilu w wodnym roztworze kwasu mineralnego, takiego jak kwas siarkowy lub fosforowy w zamkniętym układzie np. w autoklawie lub bombie. Proces prowadzi się w temperaturze około 120°—180°C w ciągu 3—10 godzin i 2-heterocykliczny benzimidazol wyosobnia się z kwaśnej mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza jak wyżej.

Według odmiany wynalazku 1-podstawione 2-heterocykliczne benzimidazole o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy, można wytwarzać przez alkilowanie lub alkenylowanie bezpośrednio 2-heterocyklicznego benzimidazolu. W tym celu sól metalu alkalicznego benzimidazolu poddaje się reakcji z estrem mocnego kwasu i niższego alkanolu lub niższego alkoholu, takim jak bromek metylu jodek metylu, bromek allilu albo z alkilosiarczanem, takim jak dwumetylosiarczan.

Opisane 2-podstawione benzimidazole wykazują dużą aktywność antyrobaczą i są użyteczne do leczenia i (albo) zapobiegania robaczycy zwierząt domowych, takich jak świnię, zwierząt przeżuujących jak bydło i owce, a nawet u ludzi. Przy leczeniu zwierząt domowych związki te mieszają się z jadalnym, nietoksycznym nośnikiem, który następnie dodaje się w pożądanym stężeniu do karmy zwierzęcej lub do płynów do picia.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczający jego zakresu.

Przykład I. 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol. Mieszaninę 13,6 g (0,11 mola) tiazolo-2-karboksamidu, 11,5 g (0,11 mola) o-fenylenodwuaminy i 272 g kwasu polifosforowego ogrzewa się, mieszając, w temperaturze 250°C w ciągu 3,5 godziny, po czym mieszaninę tę ochładza się i wlewa mieszając, do nadmiaru lodowatej wody. Uzyskany czerwony roztwór odsącza się w celu usunięcia nie-

wielkiej ilości czarnej nierozpuszczalnej substancji, po czym traktuje odbarwiającym węglem drzewnym. Następnie węgiel ten usuwa się przez odsączenie i przesącz traktując się 50%-owym roztworem wodorotlenku sodowego do uzyskania różowego zabarwienia papierka fenolofaleinowego. Uzyskany osad odsącza się i wymywa wodą, po czym rozpuszcza w minimalnej ilości wrzącego etanolu, traktuje odbarwiającym węglem drzewnym i węgiel usuwa przez odsączenie. Do wrzącego przesączu dodaje się wodę do uzyskania objętości około 250 ml, przy czym natychmiast krystalizuje 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol. Po odsączeniu, wymyciu zimnym 30%-owym metanolem i wysuszeniu powietrzem, otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 245—246°C. Drugi rzut produktu o temperaturze topnienia 245°C uzyskuje się po stężeniu przesączu do małej objętości i ochłodzeniu go.

Przykład II. 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol. Do 60 g kwasu polifosforowego dodaje się mieszaninę 3 g (14,3 milimola) bromowodoru kwasu tiazolo-4-karboksylowego i 2 g (18,5 milimola) o-fenylenodwuaminy. Mieszaninę tę ogrzewa się powoli, mieszając, do temperatury 240°C i utrzymuje w tej temperaturze 3 godziny. Następnie gorący roztwór wlewa się do około 200 g lodu. Oddziela się masa dość gęsta, która rozpuszcza się pod wpływem mieszania; mieszaninę tę odsącza się i przesącz zubożnia 30%-owym wodorotlenkiem sodowym. Przy wartości pH około 6 strąca się 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który odsącza się, wymywa wodą i suszy powietrzem; temperatura topnienia tego produktu wynosi 296°—298°C. Uzyskany produkt ekstrahuje się wrzącym etanolem do wyciągu dodaje nieco benzenu i roztwór ogrzewa w celu usunięcia śladów wody. Po stężeniu roztworu do małej objętości i ochłodzeniu otrzymuje się krystaliczny 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, o temperaturze topnienia 301—302°C.

Przykład III. 2-[4'-(1',2',3'-tiazolilo)]-benzimidazol 6 g 4-karboetoksy-1,2,3-tiadiazolu i 8 g o-fenylodwuaminy dodaje się do 120 g kwasu polifosforowego wstępnie ogrzanego do temperatury około 80°C w atmosferze azotu. Po 1-godzinym mieszaniny w temperaturze 125°C, temperaturę podnosi się przez następną godzinę do 225°C. Uzyskamy brunatny roztwór ochładza się do temperatury około 100°C i mieszając wlewa cienkim strumieniem do 200 cm³ zimnej wody. Następnie odsącza się ciemnozielony bezpostaciowy stały produkt i zubożnia przesącz do wartości pH około 7 roztworem wodorotlenku sodowego. Strącony krystaliczny produkt odsącza się, wymywa wodą i suszy. Po ekstrahowaniu tego produktu kilkoma 200 ml porcjami acetonu, odsączeniu i usunięciu rozpuszczalnika, otrzymuje się niemal bezbarwne kryształy 2-[4'-(1',2',3'-tiadiazolilo)]-benzimidazolu, o temperaturze topnienia 255°—258°C.

Przykłady IV. 2-[3'-(1',2',5'-tiadiazolilo)]-benzimidazol 12,8 g (0,081 mola) 3-karboetoksy-1,2,5-tiadiazolu, 11 g (0,1 mola) o-fenylenodwuaminy i 50 g kwasu polifosforowego miesza się i ogrzewa mieszając, w temperaturze 175°C w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin. Następnie ciemny roztwór ochładza-

dza się do temperatury około 100°C po czym wlewa powoli, mieszając do około 500 ml ziemnej wody. Lepkie nitki przekształcają się powoli w brunatny stały produkt w postaci zawiesiny, którą zobojętnia się do wartości pH około 7 w celu strącenia reszty produktu. Uzyskany stały produkt wymywa się wodą i roztworem wodorowęglanu sodowego w celu zobojętnienia, po czym suszy na powietrzu. Następnie przy zastosowaniu odbarwiającego węgla drzewnego rekrytalizuje się z roztworu octanu etylowego 2,3'-(1',2',5'-tiadiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 268°—270°C (sublimacja > 240°). Ponowne przekrytalizowanie z octanu etylowego podnosi temperaturę topnienia do 272°—274°C.

Przykład V. 2-(4'-tiazolilo)-5-metylobenzimidazol 30,4 g 4-metylo-2-nitroaniliny w 400 ml etanolu traktuje się wodorem pod ciśnieniem około 2,8 kg/cm² w obecności 4 g katalizatora z 5%-owego palladu na węglu drzewnym. Następuje spadek ciśnienia o 1,6 kg/cm². Po odsączeniu roztworu dodaje się 22,6 g 4-tiazoloaldehydu do barwnego przesączu zawierającego metylowaną o-fenilenodwuaminy. W ciągu 1 godziny miesza się mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej i w tym czasie tworzy się zasada Schiff'a.

Do powyższego roztworu dodaje się w niewielkich dawkach 40 g jednowodzianu octanu miedziowego w 400 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie do temperatury wrzenia mieszając, w celu zakończenia strącania miedziowej soli 2-(4'-tiazolilo)-5-metylobenzimidazolu. Następnie mieszaninę ochładza się odsącza i zielony stały produkt wymywa wodą, po czym stałą sól zawiesza w około 500 ml etanolu i mieszaninę nasycy powolnym strumieniem siarkowodoru. Strącony siarczek miedziowy usuwa się przez odsączenie i po stężeniu przesączu w próżni otrzymuje się kryształiczny 2-(4'-tiazolilo)-5-metylo-benzimidazol.

Bromowodorek tego produktu wytwarza się przez rozpuszczenie go w gorącym alkoholowym roztworze bromowodoru, traktowanie gorącego roztworu węglem aktywowanym, usunięcie węgla przez odsączenie i dodanie około 3 objętości eteru w stosunku do objętości roztworu alkoholowego. Po ochłodzeniu bromowodorek krytalizuje.

Przykład VI. 1-metylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol. Do 10 g 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 100 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się 2,3 g 52%-owej emulsji wodoru sodowego w oleju mineralnym. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 20 minut, po czym 10 minut ostrożnie ogrzewa do temperatury około 50°C. Następnie ochładza się mieszaninę do temperatury pokojowej i dodaje powoli 7,1 g jodku metylowego w 10 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 20 minut do temperatury około 80°C, po czym ochładza, rozcieńcza 200 ml wody i ekstrahuje trzema 100 ml porcjami eteru. Po połączeniu wyciągów, wymyciu wodą, wysuszeniu z siarczanem sodowym, odsączeniu i usunięciu eteru w próżni otrzymuje się 1-metylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który oczyszcza się przez krytalizację z octanu etylowego.

Przy zastosowaniu w powyższym procesie brom-

ku allilu zamiast bromku metylu otrzymuje się 1-allilo-2-(4'-allilo)-benzimidazol.

Powyższy produkt można również wytworzyć przez dodanie 5 g dwuchlorowodoru N-metylo-o-fenilenodwuaminy w 75 ml 50%-owego alkoholu do roztworu 10 g octanu miedziowego i 6 g tiazolo-4-aldehydu w 300 ml wody. Dodawanie to prowadzi się w temperturze około 0°C, po czym około 30 minut ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w gorącej kąpeli wodnej.

Uzyskany brunatny stały produkt wyosobnia się przez odsączenie i wymycie zimną wodą i etanolem. Następnie zawiesza się go w rozcieńczonym kwasie solnym i przez utworzoną zawiesinę przepuszcza powoli strumień siarkowodoru aż do nasycenia zawiesiny, po czym odsącza się ją i po usunięciu siarczku miedziowego stęża przesącz do stanu suchego, a uzyskany osad rozpuszcza się w małej ilości wody. Powstały roztwór zobojętnia się roztworem węglanu potasowego i ekstrahuje chloroformem, po czym wyciąg stęża się do suchości, a osad rozpuszczony w wodzie ekstrahuje eterem naftowym. Po stężeniu wyciągów eterowych do małej objętości strąca się 1-metylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

Przykład VII. 2-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-benzimidazol.

Do 11 g o-fenilenodwuaminy w 125 g kwasu polifosforowego dodaje się mieszając 17 g 2-karboetoksy-4-metylotiazolu. Uzyskaną lepką mieszaninę ogrzewa się powoli mieszając, do temperatury około 125°C i miesza w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Substancja lotna uchodzi przez powietrzną chłodnicę. Następnie podnosi się temperaturę do 175°C w ciągu 3 godzin, po czym ochładza poreakcyjną mieszaninę i wlewa do lodowatej wody. Sposobem z przykładu I odzyskuje się 2-(4'-metylo-2-tiazolilo)-benzimidazol.

Chlorowodorek otrzymuje się przez potraktowanie zasady etanolem roztworem kwasu chlorowodorowego sposobem opisanym w przykładzie X.

Przykład VIII. 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol

Do 11 g o-fenilenodwuaminy w 100 ml etanolu dodaje się, mieszając 11,3 g tiazolo-2-aldehydu w 100 ml etanolu. Mieszaninę tę miesza się 1 godzinę w temperaturze pokojowej, po czym wkrapla mieszając szybko 20 g jednowodzianu octanu miedziowego w 200 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie do wrzenia w ciągu 30 minut, po czym ochładza się ją, oddziela sól miedziową przez odsączenie, wymywa wodą, zawiesza w 250 ml 95%-owego etanolu i mieszając nasycy siarkowodorem. Nierozpuszczalny siarczek miedziowy usuwa się przez odsączenie i po stężeniu czystego przesączu do suchości otrzymuje się 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol, który oczyszcza się przez przekrytalizowanie z wodnego etanolu.

Przykład IX. 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol

Do zawiesiny 22 g o-fenilenodwuaminy w 75 ml nitrobenzenu dodaje się 22,6 g tiazolo-4-aldehydu w 25 ml metanolu. Całość miesza się kilka minut w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa powoli do temperatury 210°C na 1 minutę. Podczas ogrzewania usuwa się metanol przez destylację. Następnie ochładza się mieszaninę mieszając, do temperatury około 10°C, w której krytalizuje

2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol. Produkt ten odsąca się i wymywa eterem, a pozostały nitrobenzen usuwa przez przekrystalizowanie benzimidazolu z alkoholu.

Przykład X. A. Do 10 ml etanolu nasyconego suchym chlorowodorem dodaje się, mieszając, 5 g 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu, po czym wprowadza 125 ml etanolu. Utworzony ciemnobrunatny roztwór traktuje się 5 g węgla aktywowanego, który następnie usuwa się przez odsączenie. Czysty przesącz rozcieńcza się trzykrotnie większą ilością eteru etylowego, po czym uzyskaną mieszaninę ochładza się. Wkrótce pojawiają się kryształy jednochlorowodoru 2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu, o temperaturze topnienia 246°C.

B. Do 100 ml czystego etanolu nasyconego suchym chlorowodorem dodaje się w temperaturze pokojowej z 5 g 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu. Następnie dodaje się jeszcze 150 ml etanolu i ogrzewa mieszaninę uzyskując przezroczysty roztwór, który traktuje się 3 g węgla aktywowanego, usuwanego następnie przez odsączenie. Uzyskany roztwór rozcieńcza się suchym eterem etylowym do objętości 1 litra. Po ochłodzeniu w kąpeli lodowej krystalizuje jednochlorowodorek 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu, który sublimuje w temperaturze około 265°C.

C. 50 mg 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 5 ml etanolu traktuje się 3 kroplami 50%-owego kwasu siarkowego. Po rozcieńczeniu mieszaniny eterem do zmętnienia i ochłodzeniu otrzymuje się bezbarwny siarczan 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu, o temperaturze topnienia 262°—266°C.

Przykład XI. 2-(5'-tiazolilo)-benzimidazol.

Postępując jak w przykładzie I poddaje się reakcji 13,2 g tiazolo-5-karboksyamidu, 11,5 g o-fenylendwuaminy i 272 g kwasu polifosforowego. Uzyskany surowy produkt przekrystalizuje się z octanu etylowego, otrzymując zasadniczo czysty 2-(5'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 294—295°C.

Przykład XII. 2-(4'-tiazolilo)-5,6-dwumetylobenzimidazol

Do 10 g 4,5-dwumetylo-o-fenylendwuaminy w 200 ml etanolu dodaje się w temperaturze pokojowej 8 g 4-tiazoliloaldehydu w 100 ml etanolu i miesza 1 godzinę, po czym dodaje w małych dawkach roztwór 16 g octanu miedziowego w 400 ml wody. Po utworzeniu się nierozpuszczalnej soli miedziowej 2-(4'-tiazolilo)-5,6-dwumetylobenzimidazolu, produkt ten wyosobnia się przez odsączenie, wymywa wodą i traktuje siarkowodorem jak w przykładzie V. Po usunięciu nierozpuszczalnego siarczku miedziowego, po traktowaniu przesączu odbarwiającym węglem drzewnym, odsączeniu i usunięciu rozpuszczalnika w próżni, otrzymuje się 2-(4'-tiazolilo)-5,6-dwumetylobenzimidazol, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z octanu etylowego.

Przykład XIII. 2-(4'-izotiazolilo)-benzimidazol
Do 11 g o-fenylendwuaminy w 150 g kwasu polifosforowego dodaje się w temperaturze pokojowej 15 g 4-karboetoksyizotiazolu, miesza się w ciągu godziny i podnosi temperaturę do 125°C po czym ogrzewa mieszaninę do temperatury 175°C w cią-

gu dalszych dwóch godzin, wlewa do 1 litra lodowatej wody i po zobojętnieniu do wartości pH około 6 wodorotlenkiem sodowym strąca się 2-(4'-izotiazolilo)-benzimidazol, który odsąca się i ekstrahuje gorącym acetonem. Wyciąg traktuje się odbarwiającym węglem drzewnym, który następnie usuwa się i po stężeniu uzyskanego przesączu do suchości w próżni, otrzymuje się żądany produkt.

Przykład XIV. 2-(3'-metylo-5'-izotiazolilo)-benzimidazol

Jak w przykładzie XIII poddaje się reakcji 32 g 3-metylo-5-karbometoksyizotiazolu z 22 g o-fenylendwuaminy w 175 g kwasu polifosforowego. Otrzymuje się 2-(3'-metylo-5'-izotiazolilo)-benzimidazol.

Przykład XV. 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol
13 g chlorku kwasu 4-tiazolilowego i 13 g o-nitroaniliny miesza się w 35 ml pirydyny w temperaturze pokojowej w ciągu około 12 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się w lodowatej wodzie, odsąca stały nitroanilid i wymywa rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego. Otrzymany produkt zawiesza się w 150 ml kwasu octowego lodowatego i do zawiesiny dodaje 80 ml 6 n kwasu solnego. Do utworzonej mieszaniny w kwasie octowym dodaje się w małych dawkach 60 g płynu cynkowego i po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną odsąca się i przez zobojętnienie przesączu stężonym wodorotlenkiem amonowym strąca 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z octanu etylowego. Chlorek kwasowy, użyty jako substancja wyjściowa, otrzymuje się przez traktowanie 4-karboksytiazolu chlorkiem tionylu.

2-(4'-tiazolilo)-5-trójfliuorometylobenzimidazol wytwarza się sposobem opisanym powyżej, z zastosowaniem jako substancji wyjściowej 20,5 g 3-nitro-4-aminobenzotrójfliuorku zamiast o-nitroaniliny.

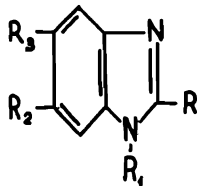
Przykład XVI. 3 g 2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu rozpuszcza się we wrzącym metanolu zawierającym kilka kropel roztworu fenoloftaleiny i dodaje 15 ml roztworu 1 n metanolanu sodowego i 2 ml siarcznanu dwumetylowego. Reakcja zachodzi gwałtownie i wartość pH spada. Następnie dodaje się znów te same ilości metanolanu sodowego i siarcznanu dwumetylowego oraz 25 ml roztworu metanolanu sodowego. Uzyskany roztwór stęży się do suchości i ekstrahuje benzenem. Wyciąg traktuje się węglem aktywowanym i po stężeniu do suchości 1-metylo-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol krystalizuje się w eterze naftowym.

Zastrzeżenia patentowe

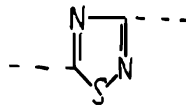
1. Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazoli o wzorze 1, w którym R oznacza pięciocłonowy rodnik heterocykliczny zawierający azot i siarkę, R₁ oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkenylový, zaś R₂ i R₃ oznaczają wodór, niższy rodnik alkilowy lub pseudoalkilowy, taki jak trójfliuorometylový, **znamienny tym**, że karboksylowy kwas tiazolilo-, izotiazolilo- lub tiadiazolilo-karboksylowy lub jego pochodne takie jak ester, amid, nityl, haloidek kwasu lub

aldehyd poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 8, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza grupę $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ lub $-\text{NHR}'$ w której R' oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkenylowy, przy czym w przypadku, gdy Y oznacza grupę $-\text{NO}_2$ pośredni produkt reakcji — odpowiedni

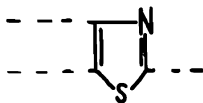
anilid — redukuje się, zaś w przypadku, gdy stosuje się aldehyd jako pochodną kwasu karboksylowego, pośredni produkt reakcji utlenia się. 2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że sól metalu alkalicznego 2-benzimidazolu poddaje się reakcji z estrem mocnego kwasu i niższego alkanolu lub niższego alkenolu.



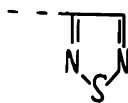
Wzór 1



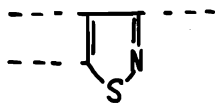
Wzór 5



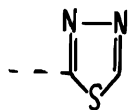
Wzór 2



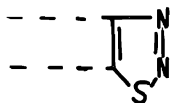
Wzór 6



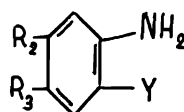
Wzór 3



Wzór 7



Wzór 4



Wzór 8