



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.06.1969 (P. 134431)

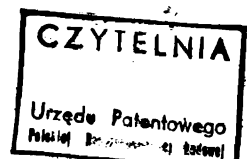
Pierwszeństwo: 27.06.1968 (Kanada)

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.02.1976

MKP C07d 49/38
91/32

Int. Cl.²
C07D 235/04



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania 2-podstawionych pochodnych benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-podstawionych pochodnych benzimidazolu, które, jak stwierdzono, mogą być użyteczne jako środki przeciw robakom (Helminthia) w leczeniu robaczyc (Helminthiasis). W szczególności wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania 2-(4-tiazoli-
lo)-benzimidazolu podstawionego w pierścieniu benzimidazolowym grupami amidowymi lub karbaminowymi w pozycji 5 lub 6.

Benzmimidazole podstawione w pozycji 2 różnymi grupami były już opisywane i proponowane do różnych zastosowań. Niektóre z tych związków, w szczególności 2-arylo- i 2-heterobenzmimidazole są znane jako środki przeciw robakom, podczas gdy inne są stosowane jako antymetabolity.

Sposób według wynalazku jest nowy, ponieważ polega na wprowadzeniu grupy karbaminowej do pierścienia benzimidazolowego przez acylowanie odpowiedniego aminobenzmimidazolu. Żaden ze znanych opisów patentowych nie podaje takiej metody wytwarzania 2-podstawionych benzimidazoli. Znana jest wprawdzie szeroko metoda acylowania amin, ale nie znany jest sposób otrzymywania karbaminianu 5(6)benzmimidazolu tą techniką.

Produktami wytwarzanymi nowym sposobem według wynalazku są takie pochodne benzimidazolu, które są przedstawione ogólnym wzorem 1, w którym R oznacza niższą grupę alkoksylową, fenyłową lub p-fluorofenyłową, zaś grupa karbaminowa R-(CO)-NH- występuje w cząsteczce w

2

pozycji 5 lub 6. W określeniu R pod pojęciem niższa grupa alkoksylowa rozumie się proste i rozgałęzione łańcuchy rodników alkoksylowych zawierających 1—10 atomów węgla. Korzystnymi
związkami odpowiadającymi powyższemu wzorowi 1 są takie, w których R oznacza grupę izopropoksylową, fenyłową lub p-fluorofenyłową.

Związki o wzorze 1, utworzone sposobem według wynalazku, odznaczają się wybitną aktywnością przeciw robakom, dzięki czemu mogą być stosowane do leczenia robaczyc u zwierząt. Schorzenie lub grupa schorzeń, zwanych ogólnie robaczycą, powstaje wskutek zaatakowania organizmu zwierzęcego przez pasożytnicze robaki, znane pod łacińską nazwą Helminthes. Robaczycą stanowi obszerne i poważny problem ekonomiczny w hodowli zwierząt domowych, takich jak świnię, owce, krowy, kozy, psy, drób. Obok tasiełców, grupa robaków zwanych nematodami wywołuje szeroko rozprzestrzenione i często poważne infekcje u różnych rodzajów zwierząt. Pewne gatunki nematod wywołują przykre infekcje u ludzi, szczególnie w klimacie tropikalnym. Najbardziej pospolite rodzaje nematod atakujących zwierzęta to: Haemonchus, Trichostrongylus Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Ascaris, Capilaria, Heterakis i Ancylostoma. Niektóre z nich jak Trichostrongylus, Nematodirus i Cooperia atakują przeważnie

3

jelita, inne jak *Haemonchus* i *Ostertagia* występują najczęściej w żołądku.

Pasożytnicze infekcje zwane robaczycami powodują anemię, niestrawność, osłabienie, utratę wagi, ciężkie uszkodzenie ścianek jelit, zaś nieleczone często powodują śmierć zaatakowanego zwierzęcia. Karbaminiany i acyloamino-benzimidazole, wy-

tworzone sposobem według wynalazku, wykazują nieoczekiwanie wysoką aktywność przeciwko tym robakom.

Związki te, stosowane jako środki przeciw robakom, można podawać doustnie w dawkach jednostkowych w postaci kapsułek, pigułek, tabletek lub leku ciekłego. Leki w postaci ciekłej są to zazwyczaj wodne zawiesiny lub dyspersje składnika czynnego wraz z nośnikiem, np. bentonitem, środkiem zwilżającym lub innym środkiem pomocniczym. Na ogół zawierają one również środek przeciwpieniący.

Kapsułki i pigułki zawierają składnik czynny zmieszany z nośnikiem, np. skrobią, talkiem, stearynianem magnezu lub fosforanem dwuwapniowym. Jeśli środek przeciwko robakom podawany jest wraz z paszą, to należy go z nią dobrze wymieszać lub też użyć jej jako przykrywkę, albo dodać go w postaci pastylek do gotowej paszy. Środki przeciw robakom, wytworzone sposobem według wynalazku, można również aplikować zwierzętom w postaci zastrzyków dożołądkowych, domięśniowych i dotchawicowych. W tym przypadku benzimidazol rozpuszcza się lub dysperguje w nośniku ciekłym.

Optymalna ilość środka czynnego stosowanego w celu osiągnięcia najlepszych rezultatów zależy oczywiście do rodzaju poszczególnego benzimidazolu, gatunku leczonego zwierzęcia oraz rodzaju i groźności robaczycy. W ogólności dobre wyniki ze związkami wytworzonymi według wynalazku uzyskano przy podawaniu ich doustnym w ilości około 5–125 mg na 1 kg wagi zwierzęcia, przy czym całą dawkę podawano jednorazowo lub też dzielono na drobne dawki, rozłożone na stosunkowo krótki okres czasu 1–2 dni. Stosując związki zalecane według wynalazku uzyskano znakomite wyniki leczenia robaczyc u zwierząt domowych przy podawaniu 10–70 mg/kg wagi zwierzęcia w dawce jednorazowej. Sposoby techniczne podawania tych środków zwierzętom są znane specjalistom w zakresie weterynarii.

Środki przeciw robakom, wytworzone sposobem według wynalazku, znalazły najpierw zastosowanie do leczenia i/lub zapobiegania robaczycom u zwierząt domowych, np. owiec, bydła, koni, psów, świń i kóz. Są one jednak skuteczne również w leczeniu robaczyc spotykanych i u innych zwierząt.

Celem wynalazku jest podanie sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu, w szczególności nowego sposobu wytwarzania związków benzimidazolu o wzorze 1.

Osiągnięcie tego celu i wypływających z niego korzyści zapewnia nowy sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze 1, polegający na reakcji związku o wzorze 2 ze związkiem o wzo-

4

rze 3, w którym R oznacza te same grupy co we wzorze 1, zaś X oznacza grupę wodorotlenową, aminową, acyloksylową, arylosulfonyloksylową, alkilosulfonyloksylową, niższą alkoksylową i aryloksylową, a następnie wydzieleniu otrzymanego produktu.

Stwierdzono, że benzimidazole według wynalazku o wzorze 1 można otrzymać bezpośrednio ze związków o wzorze 2 przez działanie na nie określonymi odczynnikami w warunkach niżej podanych.

Sposób według wynalazku polega, ogólnie biorąc, na acylowaniu podstawnika aminowego występującego w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego za pomocą odczynnika, który reaguje dając produkt o wzorze 1 stanowiący surowiec wyjściowy podstawiony grupą karbaminową lub amidową.

W sposobie według wynalazku, aminowy surowiec wyjściowy reaguje z odczynnikiem o wzorze $R-CO-X_1$, w którym R oznacza grupę niższą alkoksylową, w szczególności izopropoksylową, fenylową lub p-fluorofenylową, a X_1 oznacza chlorowec (np. chlor, brom lub fluor), lub niższą grupę alkilosulfonyloksylową, np. metylosulfonyloksylową, arylosulfonyloksylową, np. tolueno-4-sulfonyloksylową, lub ich pochodne podstawione nieaktywnymi podstawnikami. Jako odczynniki tego typu można stosować: chloromrówczan izopropylu, chlorek benzoilu, chlorek p-fluorobenzoilu, węglan izopropylometylosulfonilu, węglan izopropilo-tolueno-4-sulfonilu i podobne odczynniki tego typu.

Powyższą reakcję można przeprowadzić, działając na surowiec wyjściowy o wzorze 2 równomolową ilością środka acylującego w środowisku ułatwiającym przebieg reakcji. Stwierdzono, że środowisko wodne jest zupełnie odpowiednie, jakkolwiek reakcję można prowadzić w jakimkolwiek obojętnym rozpuszczalniku, np. w eterach, alkoholach, np. izopropanolu, ketonach, np. acetonie oraz w ich wodnych mieszaninach, jak też w innych rozpuszczalnikach tego typu.

Środki wiążące zasady, takie jak kwaśny węglan metali alkalicznych, np. kwaśny węglan sodowy, pirydyna i inne tym podobne związki mogą być obecne w środowisku reakcji, jednakże sprzyjają one reakcji dwuacylacji, to jest powodują acylowanie zarówno przy azocie N_1 , jak i przy azocie związanym z węglem w pozycji 5 lub 6, w przypadku kiedy w trakcie reakcji zachodzi wywiązywanie się kwasów.

Reakcję korzystnie jest prowadzić w nadmiarze rozpuszczalnika i w temperaturach niższych od pokojowej. Korzystna jest temperatura reakcji od około -20° do około 50°C , najkorzystniej od około 0° do 25°C .

Korzystnie można dodawać aminę do rozpuszczalnika w temperaturze około 0° do 5°C w atmosferze azotu, a następnie dodawać środek acylujący w ciągu krótkiego okresu czasu, jednocześnie energicznie mieszając. Zawiesina reagentów przechodzi coraz wolniej do roztworu w miarę wydzielania się kwasu jako produktu ubocznego w trak-

cie postępowania reakcji i w wyniku reakcji sole produktu z kwasem wytrącają się z trudnością. Z tego względu dodaje się wówczas zasady w celu zobojętnienia wydzielającego się kwasu.

Zasadami, które mogą do tego służyć, są roztwory kwaśnych węglanów metali alkalicznych, np. kwaśnego węglanu sodowego lub potasowego, węglanów metali alkalicznych, rozcieńczone roztwory wodorotlenków metali alkalicznych, kwaśnych węglanów, węglanów i wodorotlenków metali ziem alkalicznych, jak również organiczne środki wiążące zasady, np. pirydyna, pikolina i trójalkilamininy. Po dodaniu zasady, powstałą breję reakcyjną poddaje się dojrzewaniu przez pozostawienie jej na krótki okres czasu w temperaturze reakcji. W końcu stałą substancję odsącza się, przemycwa i rekrytalizuje w celu uzyskania czystego produktu.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na reakcji surowca wyjściowego o wzorze 2 z czynnikiem acylującym o wzorze $R-(CO)-X_2$, w którym R oznacza grupę niższą alkoksylową, w szczególności izopropoksylową, fenyłową lub p-fluorofenyłową, a X_2 oznacza grupę niższą alkoksylową lub aryloksylową, która może być dalej podstawiona obojętnym podstawnikiem, np. alkilem, który nie ma wpływu na przebieg reakcji, i otrzymanieżądanego produktu końcowego. Odczynniki tego typu obejmują proste węglany, np. węglan dwuizopropylowy i izopropylfenylowy, jak i tym podobne odpowiedniki. Odczynnikami tego rodzaju mogą być również bezwodniki, amidy i niżsoalkilowe estry kwasu benzoowego i p-fluorobenzoowego oraz same kwasy, zaś z estrów benzoowych i p-fluorobenzoowych metylu, etylu, propylu, izopropylu itd.

Tak więc podstawioną grupą aminową benzimidazol o wzorze 2 poddaje się reakcji z węglanem w celu uzyskania związków podstawionych grupą karbaminową, lub reakcji z estrem celem uzyskania benzimidazoli podstawionych grupą amidową, o wzorze 1.

Zalecana metoda przeprowadzenia powyższej reakcji polega na załadowaniu aminowego surowca wyjściowego do reaktora, zawierającego znaczny nadmiar czynnika acylującego, to znaczy węglanu lub estru, a następnie na ogrzewaniu w podwyższonej temperaturze, aż wydzielający się w reakcji alkohol zostanie usunięty przez destylację. Korzystny nadmiar węglanu lub estru wyraża się stosunkiem molowym 2:1—25:1 w stosunku do ilości użytej aminy wyjściowej.

W czasie reakcji mieszaninę składników ogrzewa się od około 75°C do temperatury wrzenia mieszaniny (zależnej od rodzaju surowców wyjściowych) pod deflegmatorem ogrzewanym parą i utrzymuje w tych warunkach tak długo, aż przestanie oddestylować alkohol, co oznacza, że reakcja przebiegła do końca. Nadmiar węglanu albo estru usuwa się następnie pod próżnią, a pozostałość przemycwa dodatkową ilością alkoholu. Pozostałą zawieszinę rozcieńcza się nadmiarem wody i miesza przez krótki okres czasu w celu usunięcia wszelkich śladów kwasu karbonowego lub karboksylowego. Otrzymany rozpuszczalnik można na-

stępnie odzyskać przez zwykłe sączenie i rekrytalizację.

We wszystkich powyższych reakcjach można oczywiście stosować i inne podobne związki oraz warunki reakcji. Zrozumiałe jest również, że reakcje powyższe opisane jako periodyczne można też prowadzić znanym sposobem ciągłym. Ponadto, chociaż reakcje te opisano jako prowadzone pod ciśnieniem atmosferycznym, można je również prowadzić pod ciśnieniem niższym lub wyższym od atmosferycznego.

Sole złożone ze związków o wzorze 1 z kwasami można otrzymać przez reakcję tych związków z odpowiednim kwasem. W ten sposób można otrzymać sole organiczne lub nieorganiczne, jak np. chlorowodorki, azotany, dwusiarczany, podfosforany, fosforany, dwualkylfosforany, cukrany, cyklaminy, metenosulfoniany, sulfaminy, mleczany, maloniany, maleiniany, askorbiniany, pirogroniny, cytryniany, gliceryniany, glukoniany, glukoroniany, glicerofosforany i etylsiarczany. Sole złożone z aminami można otrzymać przez reakcję z odpowiednią aminą. W razie potrzeby jako środki przeciwrzecznicowe można stosować sole nietoksyczne.

Związki aminowe o wzorze 2 stosowane jako surowce wyjściowe w sposobie według wynalazku można otrzymywać w dowolny sposób. Stwierdzono, że do ich otrzymania szczególnie dogodny jest sposób, w którym wychodzi się z nitrowej pochodnej fenylenodwuaminy o wzorze 4, w której grupa nitrowa może występować w pierścieniu w pozycji 4 lub 5. Związek ten poddaje się reakcji z pochodną tiazolu o wzorze 5, w czasie której zachodzi zamknięcie pierścienia z utworzeniem przejściowego benzimidazolu o wzorze 6.

Reakcję tę przeprowadza się, działając na fenylenodwuaminę tiazolilo-4-karboksyaldehydem w roztworze wodnym w obecności soli miedziowej, np. octanu miedziowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia roztworu pod chłodnicą zwrotną do momentu, aż zaniknie niebieska barwa soli miedziowej, po czym będącą w nadmiarze sól miedziową zobojętnia się siarkowodorem, a stały produkt wydziela z mieszaniny.

Otrzymaną pochodną nitrową redukuje się następnie wodorem w obecności katalizatora redukcji, np. palladu lub platyny osadzonej na węglu drzewnym w roztworze alkoholowym o temperaturze od około -10° do 100°C do momentu, aż wodór przestanie reagować, przy czym uzyskuje się produkt będący surowcem wyjściowym o wzorze 2.

Do wytwarzania tego surowca wyjściowego można w razie potrzeby stosować inne metody syntezy, jednakże podana wyżej jest najbardziej dogodna. Również surowiec wyjściowy przed dalszym jego użyciem nie wymaga wyodrębnienia ani oczyszczenia.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku bez ograniczenia jego zakresu.

Przykład I. Synteza nitropodstawionych produktów przejściowych. Mieszaninę 0,1 mola p-nitro-o-fenylenodwuaminy i 0,1 mola tiazolilo-4-karboksyaldehydu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w

250 ml wody zawierającej jeden równoważnik octanu miedziowego do momentu, aż zaobserwowano zanik błękitnej barwy soli miedziowej. Wydzieloną sól miedziawą usunięto przez odsączenie i z powrotem zdyspergowano w 100 ml wody o temperaturze 75°C. Następnie pod powierzchnię roztworu wprowadzono nadmiar siarkowodoru, a otrzymaną substancję stałą odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Po odsączeniu, usunięciu siarczku miedziowego i rekryształizacji surowego produktu z 50% wodnego roztworu metanolu uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5-(6)-nitrobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Przykład II. Redukcja do aminy: Roztwór 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5-(6)-nitrobenzimidazolu z przykładu I w 750 ml etanolu redukowano pod ciśnieniem 3 atm w temperaturze 25°C w obecności 4,5 g 5%-go palladu osadzonego na węglu drzewnym tak długo, aż uległa pochłonięciu teoretyczna ilość wodoru (0,3 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano następnie pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut, po czym oddzielono katalizator przez odsączenie. Przesącz zateżono pod próżnią aż do uzyskania możliwie najgęstszej papki, którą odstawiono w celu dojrzewania w temperaturze 0—5°C przez 1 godzinę, po czym substancję stałą odsączono, przemyto zimnym etanolem i wysuszono, uzyskując czysty 5(6)-amino-2-(4-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 232—233°C.

Przykład III. Synteza karbaminianów poprzez chlorowcomrówczan. Do 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-amino-benzimidazolu z przykładu II, zawieszonego w 250 ml wody o temperaturze 5°C, dodano w atmosferze azotu 0,11 mola chloromrówczanu izopropylu i mieszano energicznie przez 30 minut. Zawiesina przechodziła powoli do roztworu, a po całkowitym zakończeniu reakcji, trwającej około 2 godzin, z trudem wydzielala się sól uretanu. Następnie dodano stężonego roztworu kwaśnego węglanu sodowego w celu zubożenia chlorowodoru i pozostawiono zawiesinę na przeciąg 1 godziny w temperaturze 5°C w celu dojrzewania. Substancję stałą odsączono, przemyto wodą i przekryształizowano z gorącego izopropanolu, uzyskując 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240°—242°C.

Przykład IV. System amidu poprzez halogenek acylu. Reakcję z przykładu III powtórzono z tą różnicą, że zamiast chloromrówczanu izopropylu użyto chlorku benzoilu, jako zasadę zastosowano pirydynę, zaś reakcję prowadzono w acetonie. Zachowując te same pozostałe warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Przykład V. Synteza amidu poprzez kwas. Reakcję z przykładu IV powtórzono z tą różnicą, że jako środek acylujący zastosowano kwas p-fluorobenzoowy, a jako rozpuszczalnik i środka odwadniającego użyto ksyleny wrzące pod chłodnicą zwrotną. W tych warunkach uzyskano 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Przykład VI. Synteza amidu poprzez ester.

Zawiesinę 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-amino-benzimidazolu w 100 ml benzoesanu etylu ogrzewano do temperatury 100°C pod deflegmatorem chłodzoną parą do momentu, w którym etanol przestał oddestylowywać (3 godziny). Nadmiar benzoesanu etylu usunięto następnie pod próżnią, a pozostałość przemyto trzykrotnie po 50 ml izopropanolu. Zawiesinę rozcieńczono następnie za pomocą 150 ml wody i mieszano jeszcze przez 1 godzinę w temperaturze 5°C. Substancję stałą odsączono, przemyto i przekryształizowano z gorącego izopropanolu, uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248°—249°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako środek acylujący zastosowano ester etylowy kwasu p-fluorobenzoowego. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279°—280°C.

Przykład VII. Synteza karbaminianu poprzez węglan dwualkilowy. Zawiesinę 0,05 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-ambinobenzimidazolu w 100 ml węglanu izopropylu o temperaturze wrzenia 145°C ogrzewano do 90°C pod deflegmatorem chłodzoną parą do momentu ustania destylacji izopropanolu (2 godziny). Nadmiar węglanu izopropylu usunięto następnie pod próżnią, a pozostałość przemyto trzy razy po 50 ml izopropanolu. Zawiesinę rozcieńczono następnie 100 ml wody i mieszano przez 1 godzinę w temperaturze 5°C. Substancję stałą odsączono, przemyto i przekryształizowano z gorącego izopropanolu, uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240°—242°C.

Przykład VIII. Synteza karbaminianu poprzez węglan alkilowo-arylowy. Reakcję z przykładu VII powtórzono z tą różnicą, że jako środek acylujący zastosowano węglan izopropylowo-fenylowy. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240°—242°C.

Przykład IX. Synteza karbaminianu poprzez węglan alkilowo-tolueno-4-sulfonylowy. Do 0,1 mola 2-(4-tiazolilo)-5(6)-aminobenzimidazolu z przykładu II zawieszonego w 250 ml eteru w temperaturze 5°C dodano w atmosferze azotu 0,11 mola węglanu izopropylowo-tolueno-4-sulfonylowego i mieszano energicznie przez 30 minut. Zawiesina przechodziła powoli do roztworu, a po zakończeniu reakcji trwającej około 2 godzin z trudem wydzielili się powstały uretan. Wtedy dodano nasyconego roztworu węglanu sodowego w celu zubożenia wydzielonego kwasu, a zawiesinę pozostawiono na 2 godziny w temperaturze 5°C w celu dojrzewania. Substancję stałą odsączono, przemyto wodą i przekryształizowano z gorącego izopropanolu, uzyskując 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240°—242°C.

Sole produktów, otrzymanych w powyższych przykładach można wytwarzać przez reakcję wolnej zasady z kwasem lub aminą w sposób opisa-

ny wyżej. Tak więc np. chlorowodorek wytwarza się przez rozpuszczenie zasady (0,1 mola) w rozpuszczalniku, np. w wodzie (75 ml) lub innym odpowiednim rozpuszczalniku i dodanie 0,11 mola stężonego kwasu solnego. Temperaturę podwyższa się powoli do 35°C, po czym łatwo wydziela się substancja stała. Zawiesinę chłodzi się następnie do temperatury 0°C, odsącza, a substancję stałą przemycywa wodą i suszy. W podobny sposób można wytworzyć i inne sole lub też wytwarzać jedną z drugiej przez rekombinację jonów na żywicach jonowymiennych.

Zastrzeżenia patentowe

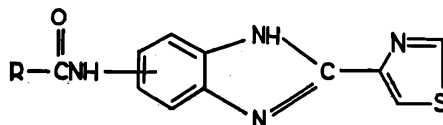
1. Sposób wytwarzania 2-podstawionych pochodnych benzimidazolu o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkoksylową, fenyłową lub p-fluorofenyłową, zaś grupa R-(CO)-NH- występuje w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, grupę wodorotlenową, aminową, acyloksylową, niższą alkoksylową, aryloksylową, arylosulfonyloksylową lub alkilosulfonyloksylową, a następnie wydziela pozostałe produkty reakcji, przy czym gdy X oznacza atom chlorowca lub grupę

acyloksylową, sulfonyloksylową lub arylosulfonyloksylową reakcję prowadzi się przez zmieszanie składników w temperaturze od około -10° do 50°C stosując składniki w ilościach równomolowych w obecności rozpuszczalnika.

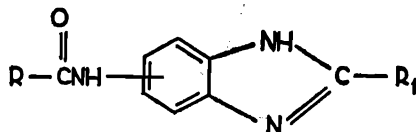
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki stosuje się wodę, alkohole, etery, ketony lub ich mieszaniny z wodą, przy czym przed lub po rozpoczęciu reakcji do mieszaniny dodaje się zasad wiążących wydzielający się kwas, takich jak węglany, kwaśne węglany lub wodorotlenki metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, pirydyna, pikolina, trójalkiloaminy i ich mieszaniny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy X we wzorze 3 oznacza grupę wodorotlenową, aminową, niższą alkoksylową lub aryloksylową reakcję prowadzi się przez zmieszanie benzimidazolu podstawionego grupą aminową z nadmiarem środka acylującego w temperaturze od około 75° do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, przy czym reakcję prowadzi się tak długo, aż alkohol, amoniak lub woda zostaną usunięte przez oddestylowanie.

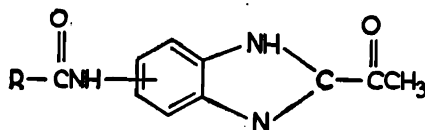
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że węglan, amid, kwas lub ester stosuje się w nadmiarze od około 2:1 — 25:1 w stosunku do ilości benzimidazolu podstawionego grupą aminową.



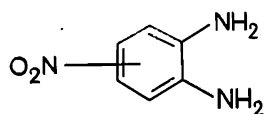
WZÓR 1



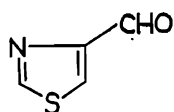
WZÓR 2



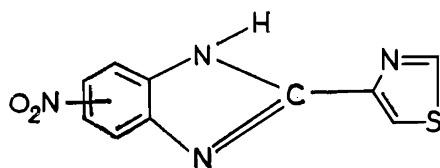
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6

