



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.01.1968 (P. 124988)

Pierwszeństwo: 03.02.1967 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1974

KL. 12p, 9

MKP C07d 49/38
C07d 99/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Dale R. Hoff, Michael H. Fisher

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu w ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza jednopierscieniowy, pięciocłonowy rodnik heteroaromatyczny zawierający 1—3 heteroatomów, takich jak tlen, azot i/lub siarka, a R_2 oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony, rodnik cykloalkilowy zawierający do 10 atomów węgla, rodnik alkilotio o 1—5 atomach węgla, rodnik aralkilowy zawierający 1—5 atomów węgla w rodniku alkilowym, rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający jako podstawniki atomy chlorowca lub grupy nitrowe, rodnik naftyłowy, grupę fenoksyłową, ewentualnie zawierającą jako podstawniki atomy chlorowca, albo też R_2 oznacza rodnik pirydylowy, tienylowy, furyłowy lub tiazolilowy. Związki te, jak również ich sole addycyjne z kwasami, mają cenne właściwości robakobójcze.

We wzorze 1 podstawnik R_1 oznacza korzystnie rodnik furyłowy, tienylowy, pirylowy, pirazolilowy, oksazolilowy, imidazolilowy, tiazolilowy, a przede wszystkim rodnik tiazolilowy, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym. Podstawnik R_2 jako rodnik alkilowy oznacza korzystnie rodnik metylowy lub etylowy, a jako rodnik cykloalkilowy oznacza np. rodnik cyklopropylowy lub adamantanilowy.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze

2

1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 20—50°C w organicznym rozpuszczalniku. Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza rozpuszczalniki zasadowe, np. pirydynę, pikolinę lub lutydynę, które równocześnie służą jako środek wiążący kwas powstający w wyniku reakcji. Można jednak stosować również rozpuszczalniki obojętne i wówczas związek o wzorze 1 otrzymuje się w postaci soli addycyjnej z kwasem powstającym w wyniku reakcji. Otrzymane związki o wzorze 1 są nierozpuszczalne lub prawie nierozpuszczalne w wodzie i wyosabia się je przez wytrącanie z mieszaniny reakcyjnej przez rozcieńczenie dość dużą ilością wody i odsączenie. Surowy produkt oczyszcza się znanym sposobem przez przekrystalizowanie z organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, acetonitryl lub ich mieszaniny. Jeżeli jako rozpuszczalnik do krystalizacji stosuje się niższy alkanol, wówczas niektóre ze związków o wzorze 1, zwłaszcza te, w których R_2 oznacza jedną z wyżej podanych grup o niższym ciężarze cząsteczkowym, mają tendencję do krystalizowania w postaci solwatów alkoholowych. Z solwatów tych

drzewnym, sączy i przesączać metanolowy odparowuje do niewielkiej objętości. Wykryształowuje 5-metoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który odsącza się. Jego temperatura topnienia wynosi 220—222°C. Produkt przekryształowuje się z metanolu i następnie suszy w ciągu 2 godzin pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 65°C, otrzymując zasadniczo czysty 5-metoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, o temperaturze topnienia 234—235°C.

Przykład III. 2,27 g chloromrówczanu etylu wkrapla się mieszając w ciągu 10 minut do roztworu 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 15 ml pirydyny i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa na lód i rozcieńcza wodą do objętości około 300 ml. Otrzymaną stałą substancję odsącza się, przemywa wodą i kryształizuje z mieszaniny metanol — eter — eter naftowy, odbarwiając roztwór węglem drzewnym. Otrzymuje się solwat metanolowy 5-etoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu o temperaturze topnienia 94—105°C.

Jeśli powtórzy się powyższą reakcję i stały produkt odzyskany z roztworu wodnego przekryształowuje z mieszaniny aceto — nityl — eter, wówczas otrzymuje się zasadniczo czysty 5-etoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 203—205°C.

Przykład IV. 2,60 g chloromrówczanu n-propylu dodaje się, mieszając w temperaturze pokojowej, do roztworu 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 15 ml pirydyny. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym wylewa na lód i rozcieńcza wodą do objętości około 300 ml. Olej o ciemnym zabarwieniu oddziela się przez zdekantowanie macierzystego roztworu, przemywa go wodą i następnie rozpuszcza w metanolu. Roztwór metanolowy przesącza się, odparowuje prawie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość suszy się przez dodanie benzenu i usunięcie benzenu przez destylację. Pozostałość kryształizuje się z mieszaniny metanol — eter — eter naftowy, oddziela kryształy i suszy w powietrzu, otrzymując 5-propoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 214—215°C.

Przykład V. 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu dodaje się do 15 ml pirydyny i do otrzymanej mieszniny dodaje się w ciągu 10 minut, ciągle mieszając, 2,9 g chloromrówczanu n-butyłu, po czym miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wlewa na lód i rozcieńcza wodą do objętości 300 ml. Otrzymany stały produkt odsącza się, przemywa wodą oziębioną lodem i rekryształizuje z metanolu, otrzymując czysty 5-n-butoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, o temperaturze topnienia 211—212°C.

Przykład VI. Powtarzając sposób według przykładu I, ale zastępując chloromrówczan butylu chloromrówczanem n-amylu w ilości 5,2 g, otrzymuje się 5-amyluksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 178—179°C.

Przykład VII. Powtarzając sposób według przykładu V, ale zastępując chloromrówczan butylu chloromrówczanem n-heksylu w ilości 3,5 g, otrzymuje

się 5-n-heksyloksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 150—152°C.

Przykład VIII. Powtarzając sposób według przykładu V, ale zastępując chloromrówczan butylu chloromrówczanem n-oktylu w ilości 4,05 g, otrzymuje się 5-n-oktyloksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 66—67°C.

Przykład IX. 3,5 g chloromrówczanu fenylu wkrapla się w ciągu 10 minut do mieszaniny 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 18 ml bezwodnej pirydyny. Reakcja jest egzotermiczna i temperatura wzrasta do około 60°C. Mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 2 godzin i następnie rozcieńcza wodą do objętości 500 ml. Pociera się ścianki naczyń, aby wywołać kryształizację, po czym otrzymane kryształy odsącza się, przemywa zimną wodą i suszy, otrzymując 5-fenoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

Substancję tę rozpuszcza się w minimalnej objętości metanolu, roztwór odbarwia węglem drzewnym i zatęża do niewielkiej objętości. Do roztworu dodaje się eteru w ilości $\frac{1}{10}$ objętości, wydzielony stały produkt odsącza i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany 5-fenoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol ma temperaturę topnienia 115—116°C.

Przykład X. Zastępując w sposobie według przykładu IX chloromrówczan fenylowy — fluorofenylchloromrówczanem w ilości 4,63 g, otrzymuje się 5-p-fluorofenoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 275—280°C.

Przykład XI. 4,63 g chloromrówczanu o-fluorofenylu wkrapla się do mieszaniny 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 35 ml dwumetyloformamidu. Po $2\frac{1}{2}$ godzinach dodaje się 500 ml eteru, odsącza wydzielony osad i zadaje wodnym roztworem amoniaku, otrzymując 5-o-fluorofenoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 135—140°C.

Przykład XII. 2,9 g chloromrówczanu izobutyłu wkrapla się w temperaturze pokojowej do mieszaniny 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 20 ml bezwodnej pirydyny, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 90 minut i dodaje około 200 ml lodowatej wody. Otrzymaną stałą substancję odsącza się, przemywa wodą, rozpuszcza w minimalnej objętości metanolu i roztwór odbarwia węglem drzewnym. Węgiel drzewny odsącza się, a klarowny roztwór odparowuje do małej objętości i dodaje niewielką ilość wody, aby wywołać kryształizację. Kryształiczny 5-izobutoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol oddziela się i suszy, otrzymując związek o temperaturze topnienia 231—232°C.

Przykład XIII. Postępuje się w sposób według przykładu XII, lecz stosując chloromrówczan izopropylu w ilości 2,6 g. Otrzymuje się 2-izopropyluksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 212—214°C.

Przykład XIV. 25,3 g chlorotiomrówczanu etylu wkrapla się mieszając do zawiesiny 40 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 150 ml pirydyny. Miesza się następnie w ciągu 4 godzin i dodaje mieszaninę wody z lodem, po czym odsącza się 5-etylotiolokarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 215°C.

Przykład XV. Do zawiesiny 6,48 g 5-amino-2-

-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 23 ml pirydyny wkrapla się w temperaturze pokojowej, w ciągu 5—7 minut, 2,4 ml chlorku acetylu, po czym miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje lodowatej wody do objętości około 200 ml. Stały produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 18 godzin, otrzymując surowy 5-acetyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—250°C. Produkt ten rozpuszcza się w metanolu, roztwór odbarwia węglem drzewnym, sączy i następnie zateża do punktu krystalizacji. Roztwór oziębia się, odsącza kryształy, przemywa metanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując czysty produkt o temperaturze topnienia 260°C.

Przykład XVI. Do mieszaniny 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 18 ml bezwodnej pirydyny dodaje się powoli, w ciągu 10 minut, w temperaturze pokojowej, 3 ml chlorku fenylacetyle. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin i następnie wyosabnia produkt sposobem opisanym w przykładzie XVIII, otrzymując 5-fenylacetyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 210—211°C.

Przykład XVII. 4 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu miesza się z 300 ml 99% kwasu mrówkowego i otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Następnie dodaje się 300 ml wody oziębionej lodem i doprowadza odczyn do wartości pH 8 za pomocą stężonego, wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Otrzymane osady odsącza się i suszy, uzyskując surowy 5-formyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 242—244°C. Substancję tę oczyszcza się przez rozpuszczenie w metanolu, odbarwienie węglem drzewnym i odsączenie, po czym stęży aż do rozpoczęcia krystalizacji. Temperatura topnienia czystego związku wynosi 247—248°C.

Przykład XVIII. Do mieszaniny 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu i 20 ml pirydyny wkrapla się 1,85 g chlorku propionylu, po czym miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie dodaje wody aż do zmętnienia. Mieszaninę oziębia się i odsącza stały produkt, który rekrystalizuje się przez rozpuszczenie w metanolu i odparowanie roztworu metanolowego do niewielkiej objętości. Krystalizuje 5-propioniloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który odsącza się, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 255—256°C.

Przykład XIX. Powtarzając sposób według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem benzoilu w ilości 2,81 g, otrzymuje się 5-benzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 118—120°C.

Przykład XX. 4,56 g bezwodnika nikotynowego dodaje się powoli do 4,32 g 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu w 20 ml pirydyny. Miesza się aż do rozpuszczenia części stałych i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 20 godzin. Następnie dodaje się taką samą objętość wody, otrzymaną stałą substancję odsącza i przemywa wodą. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 282—284°C. Produkt rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie i dodaje wody, aby zapoczątkować krystalizację. Kryształy odsącza się, przemywa metanolem i eterem i su-

szy, otrzymując czysty 5-nikotynyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 284—285°C.

Przykład XXI. Powtarzając sposób według przykładu XX, lecz zastępując bezwodnik nikotynowy bezwodnikiem o-fluorobenzoesowym w ilości 5,24 g oraz krystalizując surowy produkt z wodnego roztworu metanolu, otrzymuje się czysty 5-o-fluorobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 132—133°C.

Przykład XXII. Powtarzając sposób według przykładu XIX, lecz zastępując chlorek benzoilu chlorkiem adamantano-1-karbonylu w ilości 3,97 g, otrzymuje się 5-(1-adamantanylo)-karbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 246—247°C.

Przykład XXIII. Powtarzając sposób według przykładu XIX, lecz zastępując chlorek benzoilu chlorkiem 2-naftoilu w ilości 4 g, otrzymuje się 5-(2-naftoilamino)-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 154—156°C.

Przykład XXIV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem cyklopropylokarbonylu w ilości 2,3 g, otrzymuje się 5-cyklopropylokarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 245°C.

Przykład XXV. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem izobutyrylu w ilości 2,34 g, otrzymuje się 5-izobutylokarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 203—205°C.

Przykład XXVI. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu 3,21 g chlorku tiofeno-3-karbonylu, otrzymuje się 5-(3-tienylo)-karbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 276—278°C.

Przykład XXVII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem m-fluorobenzoilu w ilości 3,4 g otrzymuje się 5-m-fluorobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 232—233°C.

Przykład XXVIII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu 3,4 g chlorku p-fluorobenzoilu, otrzymuje się 5-p-fluorobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 151—152°C.

Przykład XXIX. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem o-chlorobenzoilu w ilości 3,68 g, otrzymuje się 5-o-chlorobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 146—147°C.

Przykład XXX. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem m-jodobenzoilu w ilości 7,2 g, otrzymuje się 5-m-jodobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 127—129°C.

Przykład XXXI. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem 5-m-nitrobenzoilu w ilości 3,9 g, otrzymuje się 5-m-nitrobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 163—164°C.

Przykład XXXII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem 2,5-dwufluorobenzoilu w ilości 3,9 g, otrzymuje

się 5-(2,5-dwufuorobenzoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 113—114°C.

Przykład XXXIII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorowodorkiem chlorku pikolinowego w ilości 4,2 g, otrzymuje się 5-pikoliniloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—241°C.

Przykład XXXIV. Postępując sposobem według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorowodorkiem chlorku izonikotynowego w ilości 5 g, otrzymuje się 5-izonikotyniloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 150—153°C.

Przykład XXXV. Postępując według przykładu XX, lecz zastępując bezwodnik nikotynowy bezwodnikiem kwasu trójmetylooctowego w ilości 4,10 g, otrzymuje się 5-piwaloioloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 241—242°C.

Przykład XXXVI. Postępując według przykładu XX, lecz zastępując bezwodnik nikotynowy bezwodnikiem kwasu furanokarboksylowego-2 w ilości 4,4 g, otrzymuje się 5-(2-furoiloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 139—140°C.

Przykład XXXVII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu chlorkiem kwasu tiazolokarboksylowego-4 w ilości 3,1 g, otrzymuje się 5-(4'-tiazolilo)-karbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 387—388°C.

Przykład XXXVIII. Postępując według przykładu XVIII, lecz zastępując chlorek propionylu bezwodnikiem kwasu tiofenokarboksylowego-2 w ilości 5 g, otrzymuje się 5-(2'-tienylo)-karbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol, który topnieje w temperaturze 288°C z objawami rozkładu.

Przykład XXXIX. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-furylo)-benzimidazolu otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-(2'-furylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 162—163°C.

Przykład XL. Postępując w sposób podany w przykładzie III, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-furylo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-etoksykarbonyloamino-2-(2'-furylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 171—172°C.

Przykład XLI. Postępując w sposób podany w przykładzie IX, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-furylo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-fenoksykarbonyloamino-2-(2'-furylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 150—153°C.

Przykład XLII. Postępując w sposób podany w przykładzie III, lecz zastępując 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol równą molowo ilością 5-amino-2-(2'-pirylo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-etoksykarbonyloamino-2-(2'-pirylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 200—202°C.

Przykład XLIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, lecz zastępując 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol równoważną molowo ilością 5-amino-2-(2'-tienylo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-(2'-tienylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 185—186°C.

Przykład XLIV. Postępując w sposób podany w przykładzie I, lecz zastępując 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol równoważną molowo ilością 5-amino-2-[3'-(1', 2', 5'-tiadwuazolilo)]-benzimidazolu, otrzymuje się 3-metoksykarbonyloamino-2-[3'-(1', 2', 5'-tiadwuazolilo)]-benzimidazol o temperaturze topnienia 150—155°C.

Przykład XLV. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz zastępując 5-amino-2-(1'-tiazolilo)-benzimidazol równoważną molowo ilością 5-amino-2-(4'-pirazolilo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-(1'-pirazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 207—210°C.

Przykład XLVI. Postępując w sposób podany w przykładzie I, lecz zastępując 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol równoważną molowo ilością 5-amino-2-(2'-metylo-4'-tiazolilo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-(2'-metylo-4'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 135°C.

Przykład XLVII. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz zastępując 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol równoważną molowo ilością 5-amino-2-[4'-(1', 2', 3'-tiadwuazolilo)]-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-[4'-(1', 2', 3'-tiadwuazolilo)]-benzimidazol o temperaturze topnienia 218—220°C.

Przykład XLVIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną ilość 5-amino-2-[2'-(1', 3', 4'-tiadiazolilo)]-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-[2'-(1', 3', 4'-tiadiazolilo)]-benzimidazol o temperaturze topnienia 252°C.

Przykład XLIX. Postępując w sposób opisany w przykładzie XVIII, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-furylo)-benzimidazolu, a zamiast chlorku propionylu chlorek furylo-2-karbonylu, otrzymuje się 5-(2'-furylo)-karbonyloamino-2-(2'-furylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 248°C.

Przykład L. Postępując w sposób podany w przykładzie XVIII, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(1'-pirazolilo)-benzimidazolu, a zamiast chlorku propionylu chlorek p-fluorobenzoilu, otrzymuje się 5-p-fluorobenzoiloamino-2-(1'-pirazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 230°C.

Przykład LI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XVIII, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu, a zamiast chlorku propionylu chlorek benzoilu, otrzymuje się 5-benzoiloamino-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 135—140°C.

Przykład LII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu i chloromrówczanu metylu równoważne molowo ilości 5-amino-2-(2'-oksazolilo)-benzimidazolu i chloromrówczanu izopropylu, otrzymuje się 5-izopropoksykarbonyloamino-2-(2'-oksazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 206°C.

Przykład LIII. Postępując w sposób analogicz-

ny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu i chloromrówczanu metylu równoważne molowo ilości 5-amino-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu i chloromrówczanu izopropylu, otrzymuje się 5-izopropoksykarbonyloamino-2-(2'-tiazolilo)-benzimidazolu o temperaturze topnienia 234°C.

Przykład LIV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu równoważną molowo ilość 5-amino-2-(2'-imidazolilo)-benzimidazolu, otrzymuje się 5-metoksykarbonyloamino-2-(2'-imidazolilo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 205—207°C.

Przykład LV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIX, lecz stosując zamiast 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazolu i chlorku priopionylu równoważne molowo ilości 5-amino-2-(2'-furylo)-benzimidazolu i chlorku p-fluorobenzoilu, otrzymuje się 5-p-fluorobenzoyloamino-2-(2'-furylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 264°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza jednopierścieniowy, pięcioczłonowy rodnik heteroaromatyczny, zawierający 1—3 heteroatomów, takich jak tlen, azot i/lub siarka, a R_2 oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—10 atomach węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony, rodnik cykloalkilowy zawierający do 10 atomów węgla, rodnik alkilotio o 1—5 atomach węgla, rodnik aralkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla w rodniku alkilowym, rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający jako podstawnik atomy chlorowca lub grupy nitrowe, rodnik naftyłowy, grupę fenoksyłową, ewentualnie zawierającą jako podstawniki

atomy chlorowca, albo też R_2 oznacza rodnik pirydylowy, tienylowy, furyłowy lub tiazolilowy, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20—50°C, w środowisku zasadowego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie takiego jak pirydyna, pikolina lub lutydyna, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, albo w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie takiego jak metanol, etanol lub acetonitryl, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w postaci soli addycyjnej z kwasem powstającą podczas reakcji.

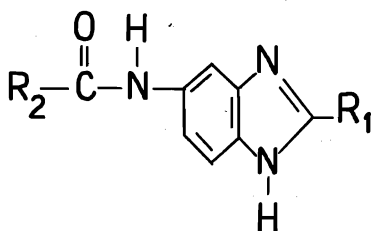
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol poddaje się reakcji z chloromrówczanem metylu, otrzymując 5-metoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol poddaje się reakcji z chloromrówczanem etylu, otrzymując 5-etoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

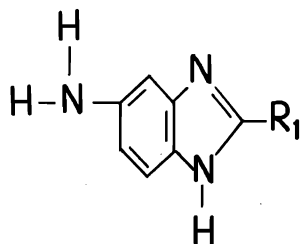
5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol poddaje się reakcji z chloromrówczanem izopropylu, otrzymując 5-izopropoksykarbonyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

6. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol poddaje się reakcji z chlorkiem benzoilu, otrzymując 5-benzoyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.

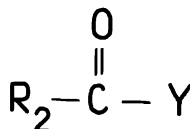
7. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że 5-amino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol poddaje się reakcji z chlorkiem p-fluorobenzoilu, otrzymując 5-p-fluorobenzoyloamino-2-(4'-tiazolilo)-benzimidazol.



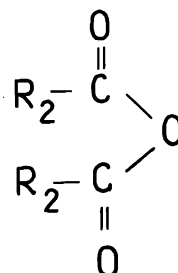
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

Cena 10 zł