



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 25.08.77 (P. 206453)

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 05.12.1981

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 235/24

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu benz-acylo-benzimidazolokarboksylowego-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu benz-acylo-benzimidazolokarboksylowych-2 o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zestyfikowaną grupę karboksylową,  $R_1$  oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aralifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny, a Oh oznacza grupę 1,2-fenilenową zawierającą rodnik  $R_1-C(=O)-$  i ewentualnie podstawioną dodatkowo niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową, oraz soli tych związków o właściwościach solotwórczych.

W dalszej części opisu organiczne rodniki i związki, określone przymiotnikiem niższe zawierają zwłaszcza co najmniej 7, korzystnie co najmniej 4 atomy węgla.

W zestyfikowanej karboksylowej grupie R o wzorze  $-COR'$  zestyfikowana grupa hydroksylowa R' oznacza przykładowo grupę hydroksylową zestyfikowaną rodnikiem alifatycznym lub aralifatycznym, takim jak ewentualnie podstawiony alifatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy, np. niższą grupą alkoksylową lub niższą grupą fenyloalkoksylową. Podstawnikami niższej grupy alkoksylowej są m.in. niższa grupa alkoksylowa i/lub niższa grupa dwualkiloaminowa, a podstawnikami niższej grupy fenyloalkoksylowej są np. niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub atom chlorowca, przy czym może występować jeden lub kilka podstawników.

Alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi i aralifatycznymi rodnikami  $R_1$  lub  $R_2$  przede wszystkim są ewentualnie podstawione alifatyczne, cykloalifatyczne,

2

aromatyczne lub aralifatyczne rodniki węglowodorowe, takie jak odpowiedni niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylový, rodnik cykloalkilowy, fenylový, naftylový lub niższy rodnik fenyloalkilowy. Podstawnikami zwłaszcza niższego alkilowego rodnika  $R_1$  są np. grupa hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkioltio, grupa fenyloltio, niższa grupa alkiolsulfinylowa, grupa fenylosulfinylowa, niższa grupa alkiolsulfonylowa lub grupa fenylosulfonylowa, a nadto podstawnikami zwłaszcza fenylowego i niższego fenyloalkilowego rodnika  $R_1$  są np. niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa i/lub atom chlorowca.

Grupą heterocykliczną w heterocyklicznym lub w heterocykliczno-alifatycznym rodniku  $R_1$  przede wszystkim jest jednapierścieniowa grupa heterocykliczna o aromatycznym charakterze, zawierająca jako człon pierścienia heteroatom, taki jak atom tlenu, siarki, azotu, zatem jest to np. grupa furylowa, tienylowa lub pirydylowa. W heterocykliczno-alifatycznym rodniku  $R_1$  część alifatyczna jest odpowiednim alifatycznym rodnikiem węglowodorowym, zwłaszcza niższym rodnikiem alkilowym.

Rodnik 1,2-fenilenowy oprócz grup o wzorze  $R_1-C(=O)-$  — może być dodatkowo jednokrotnie lub dwukrotnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub atomem chlorowca.

Niższa grupa alkoksylowa oznacza np. grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksylową, izopropoksylową,

n-butoksylową, izobutoksylową, III.rz.-butoksylową, n-pentoksylową lub n-heksoksylową.

Niższą grupą fenyloalkoksylową jest np. grupa benzyloksylowa albo 1- lub 2-fenyletoksylowa.

Niższą grupą alkoksyaloksylową lub dwualkiloaminoalkoksylową jest zwłaszcza niższa grupa 2- lub 3-alkoksyaloksylowa, np. grupa 2-metoksyetoksylowa, 2-etoksyetoksylowa lub 3-metoksypropoksylowa, albo niższa grupa dwualkiloaminoalkoksylowa, np. grupa dwumetyloaminoetoksylowa lub dwuetyloaminoetoksylowa.

Niższym rodnikiem alkilowym jest np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, III.rz.-butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy lub n-heptylowy.

Atomem chlorowca jest zwłaszcza atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, to znaczy atom fluoru, chloru lub bromu.

Niższym rodnikiem alkilenowym jest np. rodnik 1,4-butylenowy, 1,5-pentylenowy lub 1,6-heksylenowy.

Niższym rodnikiem alkenylowym jest np. rodnik winylowy, 1-metylowinylowy, 1-etylowinylowy, alilowy, 2-lub 3-metyloalilowy lub 3,3-dwumetyloalilowy.

Rodnik cykloalkilowy zawiera korzystnie 3–8 atomów węgla w pierścieniu i jest nim np. rodnik cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy lub cyklooktylowy.

Niższą grupą alkilotio jest np. grupa metylotio lub etylotio, natomiast niższą grupą alkilosulfinyłową lub niższą grupą alkilosulfonyłową jest np. grupa metylosulfinyłowa, etylosulfinyłowa, metylosulfonyłowa lub etylosulfonyłowa.

Niższym rodnikiem alkilowym, podstawionym niższą grupą alkilotio, niższą grupą alkilosulfinyłową lub niższą grupą alkilosulfonyłową jest np. grupa metylotiometyłowa, etylotiometyłowa, 1- lub 2-metylotioetyłowa, 1-lub 2-etylotioetyłowa, 2- lub 3-metylotiopropylowa, 2- lub 3-etylotiopropylowa, metylosulfinyłometyłowa, etylosulfinyłometyłowa, 1- lub 2-metylosulfinyloetyłowa, 1- lub 2-etylosulfinyloetyłowa, 2- lub 3-metylosulfinylopropylowa, 2- lub 3-metylosulfinylopropylowa, 2- lub 3-etylosulfinylopropylowa, metylosulfonyłometyłowa, etylosulfonyłometyłowa, 1-lub 2-metylosulfonyloetyłowa, 1- lub 2-etylosulfonyloetyłowa, 2- lub 3-metylosulfonylopropylowa albo 2-lub 3-etylosulfonylopropylowa.

Niższym rodnikiem alkilowym, podstawionym grupą fenylotio, fenylosulfinyłową lub fenylosulfonyłową, jest np. grupa fenylotiometyłowa, fenylosulfinyłometyłowa, fenylosulfonyłometyłowa, 1- lub 2-fenylotioetyłowa, 1- lub 2-fenylosulfinyloetyłowa albo 1- lub 2-fenylosulfonyloetyłowa.

Niższym rodnikiem fenyloalkilowym jest np. rodnik benzylowy, 1- lub 2-fenyletyłowy albo 1, 2- lub 3-fenylpropylowy.

Grupą furyłową jest np. grupa 2-furyłowa, a grupą tienylową jest np. grupa 2-tienylowa, natomiast grupą pirydylową może być grupa 2-, 3- lub 4-pirydylowa.

Niższymi grupami furyloalkilowymi, tienyloalkilowymi i pirydioalkilowymi są zwłaszcza metylowe rodniki odpowiednio podstawione, takie jak grupa furfuryłowa, 2-tienylowa lub pikotilowa, np. grupa 2- lub 4-pirydylometyłowa.

Solami są sole związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, z zasadami. Takimi solami są zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole z zasadami, w szczególności sole metali alkalicznych

lub metali ziem alkalicznych, np. sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe, nadto sole amoniowe z amoniakiem lub aminami, korzystnie z niższymi alkiloaminami lub z niższymi hydroksyal kiloaminami, np. z trójmetyloaminą, trójetyloaminą lub z dwu- lub trój-/2-hydroksyetylo-aminą.

Te nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują one zwłaszcza działania przeciwalergiczne, które mogły zostać stwierdzone, np. na szczurach w dawkach około 0,03–10 mg/kg po podaniu doustnym i w dawkach około 1–100 mg/kg po podaniu doustnym w próbie biernej anafilaksji na skórze (odczyn PCA), którą przeprowadza się analogicznie do metody opisanej przez Goose i Blair'a w Immunology, tom 16, strona 749 (1969), przy czym bierną anafilaksję na skórze wywołuje się sposobem, opisanym przez Ovary'ego w Progr. Allergy, tom 5, strona 459 (1958).

Działanie przeciwalergiczne, zwłaszcza działanie powstrzymujące degranulację, można w badaniu in vitro stwierdzić za pomocą uwalniania histaminy z komórek otrzewnej szczurów w zakresie dawkowania około 0,1–100 µg/ml w przypadku immunologicznie indukowanego uwalniania (przy czym np. są stosowane szczury zarazone Nippostrongylus brasiliensis) i około 1,0–100 µg/ml w przypadku chemicznie indukowanego uwalniania (przy czym wywołuje się to np. za pomocą polimeru N-4-metoksyfenyletylo-N-metyloaminy).

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku nadają się zatem do stosowania jako środki hamujące reakcje alergiczne, np. do zapobiegania i leczenia schorzeń alergicznych, takich jak astma, zarówno nabyta jak i wrodzona, lub innych schorzeń alergicznych, takich jak alergiczne Rhinitis, np. gorączka sienna, Konjunktivis, lub alergiczne Dermatitis, np. Urticaria lub egzemy.

Sposobem według wynalazku wytwarza się zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R oznacza wolną grupę karboksylową, albo oznacza zestryfikowaną karboksylową grupę wykazującą pod postacią zetyfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkoksyaloksylową lub niższą grupę dwualkiloaminoalkoksylową, R<sub>1</sub> oznacza ewentualnie podstawiony niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, niższą grupą alkilosulfinyłową, niższą grupą alkilosulfonyłową, grupą fenylotio, grupą fenylosulfinyłową lub grupą fenylosulfonyłową niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, rodnik cykloalkilowy, albo oznacza ewentualnie w pierścieniu fenylowym podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową lub atomem chlorowca rodnik fenylowy lub niższy fenyloalkilowy, grupą furyłową, tienylową lub pirydylową, albo oznacza niższą grupę furyloalkilową, niższą grupę tienyloalkilową lub niższą grupę pirydioalkilową, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a Ph oznacza rodnik 1,2-fenyleneowy, zawierający grupę o wzorze R<sub>1</sub>–C(=O)– i ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub atomem chlorowca, oraz sole, zwłaszcza sole farmakologicznie dopuszczalne, tych związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie te związki o wzorze 1, w którym R oznacza wolną grupę karboksylową albo oznacza zestryfikowaną karboksylową grupę wykazującą pod postacią zetyfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkoksylową, R<sub>1</sub> oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach

węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, III-rz.-butylowy, n-pentylowy, neopentylowy, n-heksylowy lub n-heptyłowy, niższą grupę alkoksy-, alkilotio-, alkilosulfinylo- lub alkilosulfonylo-alkilową o co najwyżej 4 atomach węgla w każdym niższym łańcuchu alkilowym, np. grupę metoksyetoksy-, metylotio-, metylosulfinylo-, etylosulfinylo-, metylosulfonylo- lub etylosulfinylo-metylową, grupę 1- lub 2-metoksy-, 1- lub 2-etoksy-, 1- lub 2-metylotio-, 1- lub 2-etylotio-, 1- lub 2-metylotiosulfinylo-, 1- lub 2-etylosulfinylo-, 1- lub 2-metylosulfonylo- albo 1- lub 2-etylosulfonylo-etylową, grupę 1-, 2- lub 3-metoksy-, 1-, 2- lub 3-etoksy-, 1-, 2- lub 3-metylotio-, 1-, 2-, lub 3-etylotio-, 1-, 2- lub 3-metylosulfinylo-, 1-, 2- lub 3-etylosulfinylo-, 1-, 2- lub 3-metylosulfonylo-, albo 1-, 2- lub 3-etylosulfinylo-propylową, niższą grupę fenylotio-, fenylosulfinylo- lub fenylosulfonylo-alkilową o co najwyżej 4 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym, np. grupę fenylotio-, fenylosulfinylo-, lub fenylosulfonylo-metylową, grupę 1- lub 2-fenylotio-, 1- lub 2-fenylosulfinylo- albo 1- lub 2-fenylosulfonylo-etylową, grupę 1-, 2- lub 3-fenylotio-, 1-, 2- lub 3-fenylosulfinylo- albo 1-, 2- lub 3-fenylosulfonylo-propylową, albo oznacza niższy rodnik alkenylowy o co najwyżej 5 atomach węgla, np. rodnik 1-metylo- lub 1-etylowinyłowy, rodnik alilowy, albo oznacza rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, albo oznacza ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksyłową, i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, rodnik fenyłowy lub niższy fenyloalkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym, np. rodnik benzylowy lub 1- lub 2-fenylotioetyłowy, grupę furyłową tienyłową lub pirydylową, np. grupę 2 furyłową, 2-tienyłową, 2-, 3- lub 4-pirydyłową, albo oznacza niższą grupę furyloalkilową, tienyloalkilową lub pirydylalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym, np. grupę furfuryłową, 2-tienyłową lub 2-lub 4-pikolilową,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a Ph oznacza rodnik 1,2-fenilenowy, zawierający rodnik o wzorze  $R_1-C(=O)-$  i ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksyłową, grupą hydroksylową i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, przy czym rodnik o wzorze  $R_1-C(=O)-$  zajmuje jakiekolwiek odpowiednie do podstawienia położenie, korzystnie położenie -4 i -5 rodnika 1,2-fenilenowego oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami, tych związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się przede wszystkim związki o wzorze 1a, w którym  $R'$  oznacza grupę karboksylową, albo oznacza zestryfikowaną karboksylową grupę wykazującą pod postacią zetyfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksyłową lub etoksyłową,  $R'_1$  oznacza zwłaszcza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, III-rz.-butylowy, n-pentylowy, n-

heksylowy lub n-heptyłowy, nadto niższą grupę alkoksylową, alkilotioalkilową, alkilosulfinyloalkilową, fenyloalkilową, lub fenylosulfinyloalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla w każdym niższym łańcuchu alkilowym, np. grupę metoksymetylową, metylotiometylową, metylosulfinylametylową, fenylotiometylową, fenylosulfinylometylową, 2-metoksyetylową, 2-metylotioetylową, 2-metylosulfinyloetylową, 2-fenylotioetylową, 2-fenylosulfinyloetylową, 3-metoksypropylową, 3-metylotiopropylową, 3-metylosulfinylopropylową, 3-fenylotiopropylową lub 3-fenylosulfinylopropylową, albo oznacza rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, rodnik fenyłowy, grupę furyłową lub pirydylową, np. grupę 3- lub 4-pirydyłową,  $R'_2$  oznacza zwłaszcza atom wodoru, nadto niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a  $R_3$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksyłową, grupę hydroksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze  $R'_1-C(=O)-$  i grupa  $R_3$ , o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, mogą zajmować dowolne z odpowiednich do podstawienia położenia, korzystnie położenia -5 i -6 pierścienia benzimidazolowego oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami, tych związków o wzorze 1a, w którym  $R'$  oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się korzystnie związki o wzorze 1a, w którym  $R'$  oznacza grupę karboksylową albo oznacza zestryfikowaną karboksylową grupę wykazującą pod postacią zetyfikowanej grupy hydroksylowej niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksyłową lub etoksyłową,  $R'_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, korzystnie o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy lub III-rz.-butylowy, rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropylowy, lub cykloheksylowy, lub rodnik fenyłowy,  $R'_2$  oznacza zwłaszcza atom wodoru a nadto niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a  $R_3$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksyłową, lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze  $R'_1-C(=O)-$  i grupa  $R_3$ , o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, zajmują korzystnie położenia -5 lub -6 pierścienia benzimidazolowego, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami tych związków o wzorze 1a, w którym  $R'$  oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie korzystnie związki o wzorze 1a, w którym  $R'$  oznacza grupę karboksylową,  $R'_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, np. o 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub n-butyłowy,  $R'_2$  oznacza atom wodoru, a  $R_3$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, przy czym rodnik  $R'_1-C(=O)-$  zajmuje położenie -5 a niższy rodnik alkilowy  $R_3$  zajmuje położenie -6 pierścienia benzimidazolowego, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole

z zasadami tych związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem polegającym według wynalazku na tym, że w odpowiednim związku o wzorze 2, w którym X oznacza grupę R albo ewentualnie zesteryfikowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową, lub w jego soli, utlenia się grupę o wzorze  $R_1-CH(OH)-$  do żądanej grupy o wzorze  $R_1-C(=O)-$  a wolną lub zesteryfikowaną grupę hydroksymetylową ewentualnie utlenia się do grupy karboksylowej lub zesteryfikowaną grupę hydroksymetylową ewentualnie utlenia się do zestryfikowanej grupy karboksylowej, i tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze 1 i/lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól i/lub wolny związek solotwórczy ewentualnie przeprowadza się w inną sól.

Zestryfikowanymi grupami hydroksymetylowymi są też grupy hydroksymetylowe zestryfikowane kwasami nieorganicznymi, np. kwasami chlorowcowodorowymi, takie jak grupa chloro- lub bromoetylowa, albo zestryfikowane np. kwasami karboksylowymi i takimi jak alifatyczny lub aromatyczny kwas karboksylowy, a zatem oznaczają np. odpowiednią niższą grupę alkanoiloksylową lub ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową i/lub atomem chlorowca grupę benzoiloksylową. Niższą grupą alkanoiloksylową jest np. grupa acetoksylowa, propionyksylowa, butyryloksylowa, izobutyryloksylowa, waleryloksylowa, kaproiloksylowa lub piwaloiloksylowa. Zesteryfikowanymi grupami hydroksymetylowymi są np. grupy o wzorze  $-CH_2R'$ , w którym R' ma znaczenie podane we wstępie opisu.

Utlenianie grupy  $R_1-CH(OH)-$ , która też w trakcie reakcji utleniania może być utworzona np. z odpowiedniej grupy  $R_1-CH_2-$  albo może zostać uwolniona ze swej pochodnej, takie jak ester, np. ester kwasu chlorowcowodorowego lub ester niższego kwasu alkanokarboksylowego, i ewentualnie utlenienia wolnej lub zestryfikowanej grupy hydroksymetylowej X do grupy karboksylowej albo utlenianie zesteryfikowanej grupy hydroksymetylowej X do zestryfikowanej grupy karboksylowej następuje w znany sposób.

Jako utleniacze stosuje się np. utleniające związki metali ciężkich, korzystnie utleniające związki zawierające chrom (VI) lub mangan (VII). Postępowanie to prowadzi się korzystnie w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, lub rozcieńczalnika, np. w obecności acetonu lub pirydyny, albo ich, korzystnie wodnej, mieszaniny i ewentualnie chłodząc lub ogrzewając np. w temperaturze około 0–80°C.

Jako substrat stosowane związki o wzorze 2 można np. wytwarzać sposobem, polegającym na tym, że odpowiedni chlorobenzen o wzorze  $H-PhH-Cl$  w znany sposób acyluje się na drodze reakcji ze związkiem o wzorze  $R_1-COHal$  lub  $(R_1CO)_2O$  w obecności tróchlorku glinu, tak otrzymany związek o wzorze  $R_1-CO-PhH-Cl$  ni truje się układem kwasu azotowy/kwas siarkowy a tak otrzymany związek chloronitrowy o wzorze  $R_1-CO-Ph-(Cl)-NO_2$  poddaje się reakcji z amoniakiem lub aminą o wzorze  $R_2NH_2$ , i odpowiedni, tak otrzymany związek o wzorze  $R_1-C(=O)-Ph(NHR_2)-NO_2$  redukuje się w łagodnych warunkach, np. wodorem w obecności palladu na nośniku węglowym, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak dioksan, w normalnych warunkach temperatury i ciśnienia, tak otrzymany zwią-

zek o wzorze  $R_1-CH(OH)-Ph(NHR_2)-NH_2$  kondensuje się z kwasem o wzorze  $R-COOH$  lub z jego odpowiednią pochodną funkcijną, np. z kwasem glikolowym.

W analogiczny sposób można też wytwarzać wspomniane związki o wzorze 3, gdy pośredni produkt nitroacylowy o wzorze  $R_1-C(=O)-Ph(NHR_2)NO_2$  redukuje się w znany sposób, np. cynkiem w kwasie octowym, do odpowiedniego związku o wzorze  $R_1-CH_2-Ph(NHR_2)-NH_2$  a ten związek poddaje się dalszej reakcji podanym sposobem.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można przekształcać w znany sposób w inne związki o wzorze 1.

I tak w związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, można tę grupę znanymi sposobami estryfikacji przekształcać w zestryfikowaną grupę karboksylową. I tak można estryfikować na drodze traktowania odpowiednim związkiem dwuazowym, takim jak niższy dwuazalkan, odpowiednim acetalem niższego N,N-dwualkiloformamidu, np. dwuetylowym acetalem, N,N-dwumetyloformamidu lub metosiarczanem N,N-dwumetyloformamidu, lub solą oksoniową, taką jak niższy czterofluoroboran lub sześćfluorofosforan trójkilooksoniowy, węglanem lub pirowęglanem, np. (piro) węglanem dwuetylowym, lub organicznym siarczanem lub fosforem, takim jak niższy siarczyn dwualkilowy lub niższy fosfor trójkilowy, w obecności odpowiedniego środka kwaśnego, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, albo alkoholan w obecności odpowiedniego środka kondensacyjnego, takiego jak środek odwadniający, np. dwucykloheksylokarboduimid, albo, w celu utworzenia niższej grupy hydroksyalkilowej, niższym epoksyalkanem, np. tlenkiem etylenu.

Ponadto związek o wzorze 1, w którym karboksylowa grupa R występuje w postaci soli, np. w postaci soli metalu alkalicznego, takiej jak sól sodowa, można poddawać reakcji z reaktywnym estrem alkoholu, np. estrem mocnego kwasu, takim jak odpowiedni halogenek, np. chlorek, bromek lub jodek, lub dwupodstawiony siarczan, albo związek o wzorze 1, w którym wolna grupa karboksylowa R występuje w postaci bezwodnika, korzystnie jako grupa chlorowcokarbonylowa, np. chlorokarbonylowa, który można utworzyć np. na drodze traktowania związku o wzorze 1, w którym R stanowi grupę karboksylową, środkiem chlorowcującym, np. chlorkiem tianylu, można poddawać reakcji z alkoholanem metalu lub z alkoholanem w obecności zasady wiążącej kwas, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową.

Przy tym ewentualnie obecne w odczynniku estryfikującym podstawniki mogą występować w postaci funkcynie przekształconej a następnie w związku o wzorze 1, gdzie R stanowi podstawioną niższą grupę alkoksykarbonylową, w której podstawniki występują w funkcynie przekształconej postaci, mogą być uwolnione. I tak jako odczynnik estryfikujący można stosować np. chlorek 2,3-epoksypropylu a w otrzymanym estrze można następnie 2,3-epoksypropylowe ugrupowanie R hydrolizować do żadanego ugrupowania 2,3-dwuhydroksypropyloksylowego.

W związku o wzorze 1, w którym R stanowi zestryfikowaną grupę karboksylową, np. także grupę p-nitro-, lub 2,4-dwunitrofenoksykarbonylową lub -benzyloksykarbonylową, można tę grupę na drodze przeestrowania, np. na drodze traktowania alkoholem, w razie potrzeby

odpowiedniego katalizatora przeestrowania, takiego jak ewentualnie podstawiony alkohol metalu alkalicznego, np. alkohol sodu lub potasu, przekształcać w inną zestryfikowaną grupę karboksylową.

Wspomniane związki, w których R stanowi grupę karboksylową, występującą w postaci halogenku, można wytwarzać z wyjściowych związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, na drodze traktowania halogenkiem tionylu, takim jak chlorek tionylu.

Jeżeli R<sub>2</sub> stanowi atom wodoru, to można te związki dimeryzować. Taki produkt pośredni można np. na drodze traktowania odpowiednim alkoholem, takim jak alkohol metalu alkalicznego, np. alkohol sodu lub potasu, albo alkoholem w obecności kwasu nieorganicznego, np. chlorowodoru, przeprowadzać w związek o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową.

Otrzymane wolne związki o wzorze 1, w którym R stanowi grupę karboksylową, można w znany sposób przeprowadzać w sole, m.in. na drodze traktowania zasadą lub solą odpowiedniego kwasu karboksylowego, zazwyczaj w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

Otrzymane sole można w znany sposób przekształcać w wolne związki, np. na drodze traktowania ich kwaśnymi odczynnikami, takimi jak kwasy nieorganiczne.

Związki te, włącznie z ich solami mogą być otrzymywane też w postaci ich wodnianów lub mogą zawierać stosowany do krystalizacji rozpuszczalnik.

Wskutek ścisłych związków między nowymi związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli należy w poprzedniej i następnej części wynalazku pod określeniem wolnych związków lub ich soli rozumieć ewentualnie także odpowiednie sole lub wolne związki.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substraty, które prowadzą do otrzymania związków omówionych we wstępie opisu jako szczególnie cenne.

Substancje czynne o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole, stosuje się w preparatach farmaceutycznych. W przypadku tych preparatów farmaceutycznych chodzi o preparaty do dojelitowego, to jest doustnego, nosowego lub doodbytniczego, oraz pozajelitowego lub miejscowego podawania stałocięplnym, zawierające samą substancję farmakologicznie czynną lub łącznie z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem. Dozowanie tej substancji czynnej zależy od gatunku stałocięplnych, wieku i indywidualnego stanu pacjenta oraz od sposobu aplikowania.

Te nowe preparaty farmaceutyczne zawierają np. do około 95%, korzystnie około 5–90%, tej substancji czynnej. Nowe preparaty farmaceutyczne występują np. w takich dawkach jednostkowych, jak drażetki, tabletki, kapsułki lub czopki, oraz ampułki, nadto preparaty do inhalacji, a ponadto farmaceutyczne preparaty dające się stosować miejscowo i lokalnie (np. do insulacji).

Nowe preparaty farmaceutyczne sporządza się w znany sposób, np. za pomocą tradycyjnych sposobów mieszania, granulowania, drażetkowania, rozpuszczania i liofilizowania. I tak farmaceutyczne preparaty do podawania doustnego można sporządzić, gdy substancję czynną złączy się ze stałymi nośnikami, otrzymaną mieszaninę ewentualnie zgranuluje się, a mieszaninę lub granulat, w razie potrzeby lub konieczności dodawszy

odpowiednie substancje pomocnicze, przetwarza się w postaci tabletek lub rdzeni drażetek.

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza napelniacze, takie jak cukry, np. laktoza, sacharoza, mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe, np. fosforan trójwapniowy lub dwuwodorfosforan wapniowy, dalej środki wiążące, takie jak klej skrobiowy z zastosowaniem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyna, tragakant, metylceluloza i/lub poliwinylpirolidon, i/lub w razie potrzeby środki rozkruszające, takie jak wyżej podane skrobie, nadto karboksymetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy lub jego sól, taka jak alginian sodowy.

Środkami pomocniczymi są przede wszystkim środki regulujące płynność i środki poślizgowe, np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole, takie jak stearynian magnezu lub stearynian wapniowy, i/lub glikol polietylenowy. Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie, ewentualnie na sok żołądkowy, odporne powłoki, przy czym m.in. stosuje się stężone roztwory cukrów, ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy i/lub dwutlenek tytanu, roztwory lakiernicze w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników albo, w przypadku wytwarzania powłok odpornych na sok żołądkowy stosuje się roztwory odpowiednich preparatów celulozowych, takich jak octanofalan celulozy lub ftalan hydroksypropylometylcelulozy. Do tabletek lub powłok drażetek można wprowadzać barwniki lub pigmenty, np. w celu identyfikacji lub do znakowania różnych dawek substancji czynnej.

Dalszymi, dającymi się stosować preparatami farmaceutycznymi są kapsułki łączone z żelatyny, oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacze, takie jak gliceryna lub sorbit. Kapsułki łączone mogą zawierać substancję czynną w postaci granulatu, np. w mieszaninie z napelniaczem, takim jak laktoza, ze środkiem wiążącym, takim jak skrobie i/lub środkiem poślizgowym, takim jak talk lub stearynian magnezu, i ewentualnie ze stabilizatorami.

W miękkich kapsułkach jest substancja czynna korzystnie rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, takich jak oleje tłuszczowe, olej parafinowy lub ciekłe glikole polietylenowe, przy czym może być dodawany również stabilizator.

Do dających się stosować doodbytniczo preparatów farmaceutycznych zaliczają się np. czopki, składające się z kompozycji substancji czynnej z podstawową masą czopkową. Jako podstawowa masa czopkowa nadają się np. naturalne lub syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, glikole polietylenowe lub wyższe alkohole.

Nadto można stosować doodbytniczo kapsułki żelatynowe, zawierające kompozycję substancji czynnej z podstawową masą czopkową, a do podstawowych mas czopkowych zaliczają się np. ciekłe trójglicerydy, glikole polietylenowe lub węglowodory parafinowe.

Do pozajelitowego podawania nadają się przede wszystkim roztwory wodne substancji czynnej o postaci rozpuszczalnej w wodzie, np. soli rozpuszczalnej w wodzie, nadto zawiesiny substancji czynnej, takie jak oleiste zawiesiny do wstrzykiwań, przy czym stosuje się odpowiednie lipofilowe rozpuszczalniki lub zaróbki, takie jak oleje tłuszczowe, np. olej sezamowy lub syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylowy lub trójglicery-

dy, albo nadają się wodne zawiesiny do wstrzykiwań, zawierające substancję podwyższającą lepkość, np. sól sodową karboksymetylocelulozy, sorbit i/lub dekstran i ewentualnie stabilizatory.

Preparatami inhalacyjnymi do leczenia dróg oddechowych na drodze podawania nosowego lub podpoliczkowego są np. aerozole lub rozpylacze, które substancję farmakologiczną czynną mogą rozpraszać w postaci pudru lub w postaci kropli roztworu lub zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozpraszających puder zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy o temperaturze wrzenia niższej niż temperatura pokojowa, oraz w razie potrzeby nośniki, takie jak ciekłe lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo czynne i/lub stałe rozcieńczalniki.

Preparaty, w których substancja farmakologicznie czynna występuje w roztworze, zawierają oprócz tej substancji odpowiedni środek napędzający, nadto w razie konieczności dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędzającego można też stosować powietrze pod ciśnieniem, przy czym uzyskuje się je w zależności od potrzeby za pomocą urządzenia sprężającego lub rozprężającego.

Farmaceutycznymi preparatami do stosowania miejscowego i lokalnego są np. do leczenia skóry płukanki i kremy, zawierające ciekłą lub półciekłą emulsję olej-w-wodzie lub woda-w-oleju, i maście (przy czym zawierają one korzystnie środek konserwujący); do leczenia oczu krople do oczu, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym, i maście do oczu, wytwarzane korzystnie w postaci wyjałowionej; do leczenia nosa pudry, aerozole i rozpylacze (podobnie jak opisano wyżej dla leczenia dróg oddechowych), oraz zgrubne pudry, aplikowane przez szybkie inhalowanie nozdrzami, i krople do nosa, zawierające substancję czynną w roztworze wodnym lub oleistym; albo do lokalnego leczenia ust cukierki do ssania, zawierające substancję czynną w masie sporządzonej na ogół z cukru lub tragakantu, do której można dodawać substancje smakowe, oraz pastylki, zawierające substancję czynną w obojętnej masie, składającej się np. z żelatyny i gliceryny lub cukru i gumy arabskiej.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich sole stosuje się jako substancje farmakologicznie czynne, zwłaszcza jako środki przeciwalergiczne, korzystnie w postaci preparatów farmaceutycznych. Dzienna dawka, którą podaje się stałocieplnemu o ciężarze około 70 kg, wynosi w zależności od postaci podawania około 2–7000 mg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej wynalazek, w przykładach temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład 1. 11,6 g -/1-hydroksybutylo-1,6-dwumetylo-2-etoksymetylobenzimidazolu rozpuszcza się w 400 ml acetonu i 100 ml wody, chłodzi do temperatury  $+5^{\circ}$  i zadaje 10 g nadmanganianu potasowego. Całość pozostawia się w temperaturze  $+5^{\circ}$  w ciągu 2 godzin i nadal miesza w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, dwutlenek manganu odsącza się, aceton odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, wyczerpująco ekstrahuje się pozostałość octanem etylowym, suszy nad siarczanem sodowym, silnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i zarabia z cykloheksanem. Otrzymuje się 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia  $106\text{--}108^{\circ}$ .

Substrat można np. wytwarzać tak, że 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenon za pomocą palladu na nośniku węglowym uwodornia się pod ciśnieniem normalnym w temperaturze  $25\text{--}50^{\circ}$ , tak otrzymaną 3/1-hydroksybutylo-/4-metylo-2-metyloaminoanilinę w obecności rozcieńczonego kwasu solnego kondensuje się z kwasem etoksyoctowym do 5-/1-hydroksybutylo-/1,6-dwumetylo-2-etoksymetylobenzimidazolu, przy czym w razie potrzeby w celu hydrolizy ewentualnie utworzonego 5-/1-chlorobutylo-/1,6-dwumetylo-2-etoksymetylo-benzimidazolu poddaje się dalszej obróbce za pomocą wodnego roztworu octanu potasowego.

Przykład II. 28,3 g 5-/1-hydroksybutylo-/6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowego rozpuszcza się w 1000 ml acetonu i 240 ml wody, chłodzi do temperatury  $0^{\circ}$  i mieszając zadaje ostrożnie 12,2 g nadmanganianu potasowego. Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze  $0\text{--}5^{\circ}$  i w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym odsącza, zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, ekstrahuje octanem, etylowym, suszy nad siarczanem sodowym, zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z układu octan etylowy/chlorek metylenu. Otrzymuje się 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia  $142\text{--}144^{\circ}$ .

Substrat można wytworzyć np. na drodze reakcji 2-metylo-3-amino-4-nitrobutyrofenonu ze szczawianem dwuetylowym i uwodornienia tak otrzymanego etylowego estru kwasu 4-butyrylo-2-nitrooksanilowego wodorem w obecności niklu Raney'a.

Analogicznie można wytworzyć następujące związki:  
kwas 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia  $127\text{--}137^{\circ}$  (z rozkładem; i o temperaturze topnienia soli sodowej  $275^{\circ}$ );

kwas 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia  $100^{\circ}\text{C}$  (z rozkładem; i o temperaturze topnienia soli sodowej  $275\text{--}280^{\circ}$ );

kwas 5/6/-walerylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia  $145^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-walerylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze  $132^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5/6/-butyrylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze powyżej  $150^{\circ}$ ;

kwas 5-butyrylo-6-metoksybenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $85^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-butyrylo-6-chlorobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia  $90^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-acetylo-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $135^{\circ}$ ;

kwas 5-butyrylo-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $90^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-butyrylo-1-metylo-6-chlorobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia  $90^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-walerylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $88^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-butyrylo-1-etylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $80^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-acetylo-1-butylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $75^{\circ}$  (z rozkładem);

kwas 5-butyrylo-1-butylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej  $70^{\circ}$  (z rozkładem);

5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 142–144°;

5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 106–108°;

5-butyrylo-1-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 115–117°;

kwas 5/6-benzoilobenzimidazolokarboksylowy-2;

kwas 5-benzoil-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2;

kwas 5-butyrylo-1-metylo-6-metoksybenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 85° (z rozkładem);

kwas 5-cyklopropylokarbonylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 98–100° (z rozkładem);

oraz 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 izopropylowy o temperaturze topnienia 90–91°.

Przykład III. 2,5 g kwasu 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowego-2 rozpuszcza się w 100 ml 0,1 n ługu sodowego i zadaje 14,5 g węglanu sodowego. Do powstałej zawiesiny dodaje się w ciągu 10 minut porcjami 38 g czterofluoroboranu trójetyloaksoniowego. Całość miesza się nadal w ciągu 30 minut, ekstrahuje octanem etylowym, przemywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość po odparowaniu chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego za pomocą chloroformu jako eluenta. Otrzymuje się 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 142–144°.

Przykład IV. Mieszaninę 2,5 g kwasu 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowego-2, 1,91 g dwuetylowego acetalu dwumetyloformamidu i 25 ml acetonitrylu wykluczając dostęp wilgoci i przy sposobności mieszając pozostawia się w ciągu 2 dni w temperaturze pokojowej. Acetonitryl odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozprowadza się między warstwy octanu etylowego i roztworu wodorowęglanu sodowego, warstwę zubożoną przemywa się wodą, odparowuje i chromatografuje na tlenku glinu za pomocą układu chloroform/etanol (9:1), otrzymując 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 142–144°.

Przykład V. Do mieszaniny 62,9 g pirowęglału dwuetylowego, 100 ml trójetyloaminy i 500 ml acetonitrylu mieszając dodaje się w ciągu 5 minut 19,1 g kwasu 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowego-2. Całość pozostawia się najpierw w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym miesza w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, rozpuszcza w octanie etylowym, przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i przekrystalizowuje z układu octan etylowy/chlorek metylenu. Otrzymuje się 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 146–147°.

Przykład VI. Do mieszaniny 150 ml acetonitrylu, 15 ml trójetyloaminy i 18,5 g pirowęglału dwuetylowego mieszając w temperaturze pokojowej dodaje się w ciągu 15 minut, 6,0 g kwasu 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowego-2. Całość pozostawia się w ciągu nocy, acetonitryl odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza w octanie etylowym, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do

sucha. Otrzymany jako oleisty ale wnet krystaliczny 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2-etylowy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z układu octan etylowy/cykloheksan, otrzymując substancję o temperaturze 106–108°.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie V, lecz wychodząc z 10,1 g kwasu 5-butyrylo-1-metylobenzimidazolokarboksylowego-2 i 20 g pirowęglału dwuetylowego, wytwarza się 5-butyrylo-1-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy o temperaturze topnienia 115–117°.

Przykład VIII. Do mieszanego roztworu 13,0 g kwasu 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowego-2 i 40 g pirowęglału dwuizopropylowego w 250 ml acetonitrylu wkrapla się w temperaturze pokojowej powoli 30 ml trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, rozpuszcza w octanie etylowym, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i ponownie odparowuje do sucha. Produkt przekrystalizowuje się z układu octanetylowy/cykloheksan, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 izopropylowy o temperaturze topnienia 90–91°.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładach I–VII można nadto wytwarzać:

kwas 5-cyklopropylokarbonylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 98–100° (z rozkładem);

kwas 5-butyrylo-6-metoksybenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 85–88° (z rozkładem);

oraz kwas 5-butyrylo-6-chlorobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 90–93° (z rozkładem).

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu benz-acylobenzimidazolokarboksylowego-2 o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zestryfikowaną grupę karboksylową, R<sub>1</sub> oznacza rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny, aralifatyczny, heterocykliczny lub heterocykliczno-alifatyczny, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alifatyczny, a Ph oznacza grupę 1,2-fenylową zawierającą rodnik R<sub>1</sub>–C(=O)– i ewentualnie podstawioną dodatkowo niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, chlorowcem i/lub grupą hydroksylową, oraz soli tych związków o właściwościach solotwórczych, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 2, w którym X oznacza grupę R albo ewentualnie zestryfikowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową, albo w soli tego związku utlenia się grupę o wzorze R<sub>1</sub>–CH(OH)– do żądanej grupy o wzorze R<sub>1</sub>–C(=O)– i ewentualnie utlenia się wolną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową X do grupy karboksylowej lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową X do zestryfikowanej grupy karboksylowej i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, ewentualnie przeprowadza się w ester, lub otrzymany związek o wzorze 1, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową, ewentualnie przeprowadza się w inny ester i/lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól albo wolny związek solotwórczy ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako utleniacz stosuje się związek chromu (V) lub manganu (VII), zwłaszcza nadmanganian potasowy.

15

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika zawierającego wodę, takiego jak wodna mieszanina acetonu lub wodna mieszanina pirydyny.

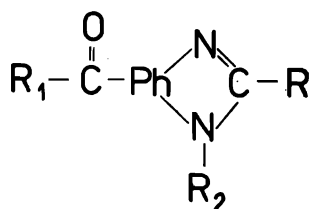
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 5-/-α-hydroksybutylo/-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub ewentualnie zestryfikowany przy grupie hydroksymetylowej 2-/hydroksymetylo/-5-/-α-hydroksybutylo/-6-metylobenzimidazol utlenia się i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w kwas lub inną sól, otrzymując kwas 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub jego sole.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub ewentualnie zestryfikowany przy grupie hydroksymetylowej 2-/hydroksymetylo/-5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazol utlenia się i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w kwas lub w inną sól, otrzymując kwas 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub jego sole.

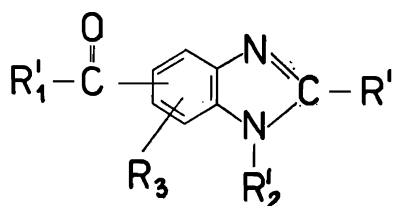
16

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy lub 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylo-2-etoksymetylobenzimidazol utlenia się albo kwas 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub ewentualnie zestryfikowany przy grupie hydroksymetylowej 2-/hydroksymetylo/-5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazol utlenia się i otrzymany kwas przeprowadza się w ester etylowy, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy.

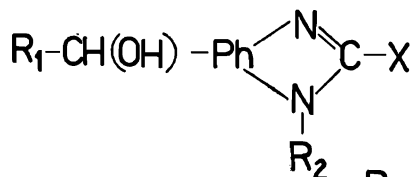
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 izopropylowy lub 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylo-2-izopropoksymetylobenzimidazol utlenia się albo kwas 5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 lub ewentualnie zestryfikowany przy grupie hydroksymetylowej 2-/hydroksymetylo/-5-/-α-hydroksybutylo/-1,6-dwumetylobenzimidazol utlenia się i otrzymany kwas przeprowadza się w ester izopropylowy, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 izopropylowy.



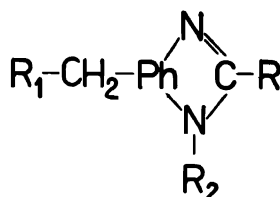
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2



Wzór 3