



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

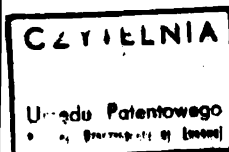
Zgłoszono: 10.05.78 (P. 216458)

Pierwszeństwo: 16.05.77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 21.04.80

Opis patentowy opublikowano: 16.02.1984

Int. Cl.³ C07D 403/12
C07D 235/20



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára R.T., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych dwusiarczków benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwusiarczków benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę $-\text{COOR}^5$, gdzie R^5 oznacza rodnik C_{1-4} alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-6} alkilowy, rodnik trójfluorometylowy lub rodnik C_{1-4} alkoksylowy.

Termin „niższy rodnik alkilowy”, oddzielnie lub jako składnik nazwy złożonej, jak grupa alkoksylowa, grupa alkilotio itp., oznacza w niniejszym opisie nasycony, alifatyczny rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mający 1–6, korzystnie 1–4 atomów węgla, jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, n-amyłowy itp. Termin „atom chlorowca” obejmuje atomy wszystkich czterech chlorowców, tj. fluoru, chloru, bromu i jodu.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole są nowe. Związki o wzorze 1 są użyteczne jako produkty przejściowe w syntezie przeciwczerwieniowych związków i wykazują same czynność grzybo- i czerwibójącą i mogą być stosowane w rolnictwie jako środki przeciugrzybowe, a w weterynarii jako środki przeciwczerwieniowe.

Preparaty formuje się metodami znanymi z literatury w postaci mieszanek proszkowych granulatu, zawiesiny, emulsji, i mieszaniny do spryskiwania.

Preparaty mogą zawierać zwykle stałe albo cie-

2

kle nośniki jak np. bentonit, kaolin, atapulgite, kwarc, wodę oraz środki powierzchniowo-czynne, środki emulgujące, dyspergujące i stabilizujące. Preparaty można wytwarzać także w formie koncentratów (zawartość substancji czynnej 20–60%), które rozcieńcza się do odpowiedniego stężenia bezpośrednio przed stosowaniem.

Korzystną klasę związków o wzorze 1, stanowią te, w których R^1 jest atomem wodoru lub grupą metoksykarbonyloaminową, a R^2 jest atomem wodoru, chloru, bromu lub fluoru, grupą trójfluorometylową, metylową lub butylową lub grupą metoksylową. Szczególnie użytecznymi związkami o wzorze 1 są następujące pochodne: dwusiarczek dwu-5/2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-metylo/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-butylo/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-bromo/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-chloro/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-fluoro/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-trójfluorometylo/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-metoksy/-benzimidazolilu, dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-fenoksy/-benzimidazolilu i dwusiarczek dwu-5-/-2-metoksykarbonyloamino-6-benzoksy/-benzimidazolilu.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom

wodoru otrzymuje się działając na związek o wzorze 2, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, cyjanamidem lub bromocyjanem, natomiast związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{COOR}^5$ gdzie R^5 ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się działając na związek o wzorze 2, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie związkiem o wzorze 3, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie lub działając na związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, czynnikiem wprowadzającym grupę $-\text{COOR}^5$, takim jak związek o wzorze X-COOR^5 lub $\text{R}^5\text{O}/_2\text{CO}$, gdzie R^5 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól.

Reakcję związku o wzorze 2 z izotiomocznikiem o wzorze 3 przeprowadza się ogrzewając reagenty w rozpuszczalniku protonowym, w obecności kwasu. Jako środowisko reakcji można stosować wodę, rozpuszczalniki organiczne lub mieszaninę wody z organicznym rozpuszczalnikiem, np. mieszaninę woda-etanol. Reakcję korzystnie prowadzi się przy wartości pH — 3,6, zwłaszcza 3,5—6. Do odpowiedniej wartości pH doprowadza się mieszaninę za pomocą kwasu nieorganicznego, jak solny, siarkowy lub fosforowy lub organicznego, jak mrówkowy, octowy, propionowy, korzystnie octowy. Korzystną temperaturą reakcji jest 50—100°C. Dobre wyniki uzyskuje się prowadząc reakcję w temperaturze wrzenia mieszaniny. Produktem reakcji jest związek o wzorze 1b.

Związek o wzorze 1a można przeprowadzić w odpowiedni związek o wzorze 1b działając nań czynnikiem wprowadzającym grupę $-\text{COOR}^5$. Reakcję prowadzi się korzystnie w zasadowym rozpuszczalniku organicznym, np. w pirydynie, w temperaturze 0—100°. Jako czynnik wprowadzający grupę karboalkoksylową stosuje się jeden z czynników zwykle w tym celu stosowanych, np. chloromrówczan alkilu o wzorze X-COOR^5 .

Związek o wzorze 1a można również przeprowadzić w związek o wzorze 1b działając nań węglanem dwualkili o wzorze $\text{R}^5\text{O}/_2\text{CO}$ w obecności równomolowej ilości alkoholu metalu alkalicznego. Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się alkanol, zwłaszcza taki, którego rodnik alkilowy jest identyczny z rodnikiem R^5 węglanu dwualkilowego. Reakcję prowadzi się w 20—120°C, korzystnie w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika alkoholowego.

Dla fachowca jest oczywiste, że przedstawione w przykładach związki można oznaczać dwoma sposobami, zależnie od tego, czy numerowanie rozpoczyna się od atomu N, czy też od grupy NH. Tak więc dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu można również nazwać dwusiarczkiem dwu-6-/2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu.

Przykład I. 2,78 g dwusiarczku dwu-/3,4-dwuamino-fenylu i 6,0 g N,N'-dwumetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika rozpuszcza się w 100 ml 50% (objętościowo) alkoholu, a do roztworu dodaje 1 ml kwasu octowego. Mieszaninę

doprowadza się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie do ustania wydzielania metylomerkaptanu (około 3 godziny), odsąca wytrącony dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonylo/benzimidazolilu, przemywa go i suszy. Otrzymuje się 4,2 g (wydajność 95%) produktu o temperaturze topnienia 328°C (z rozkładem).

Przykład II. 8,8 g wodorotlenku sodu rozpuszcza się w 50 ml wody, a do roztworu dodaje 4,2 g cyjanamidu. Mieszaninę oziębia się do 10°C i dodaje do niej 9,4 g chloromrówczanu metylu, w ciągu 30—45 minut. Całość miesza się w ciągu dalszej 0,5 godziny i dodaje do roztworu 13,9 g dwusiarczku dwu-/3,4-dwuamino-fenylu w 200 ml 75% (objętościowo) alkoholu. Mieszaninę doprowadza się do wrzenia z za pomocą stężonego kwasu solnego utrzymuje w zakresie pH 3—4.

Po upływie 90 minut mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej i odsąca wytrącony produkt. Otrzymuje się 19,0 g dwusiarczku dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-benzimidazolilu o temperaturze topnienia 325°C (z rozkładem).

Przykład III do IX. Postępując jak w przykładach I i II z dwusiarczku dwu-/2-metylo-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-butylo-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-bromo-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-chloro-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-fluoro-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-trójfluorometylo-, 4,5-dwuamino-fenylu, dwusiarczku dwu-/2-metoksy-, 4,5-dwuamino-fenylu, otrzymuje się odpowiednio dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-metylo/benzimidazolilu, temperatura topnienia 305—10°C, dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-butylo/benzimidazolilu, temperatura topnienia 295—8°C, dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-bromo/benzimidazolilu, temperatura topnienia 310°C (z rozkładem), dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-chloro/benzimidazolilu, temperatura topnienia 305—10°C (z rozkładem), dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-fluoro/benzimidazolilu, temperatura topnienia 285—8°C, dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-trójfluorometylo/benzimidazolilu, temperatura topnienia powyżej 340°C, oraz dwusiarczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-metoksy/benzimidazolilu, temperatura topnienia 297—300°C.

Przykład X. 2,78 g dwusiarczku dwu-/3,4-dwuamino-fenylu rozpuszcza się w 70 ml alkoholu, a do roztworu dodaje 2,12 g bromocyjanu rozpuszczonego w 10 ml alkoholu. Mieszaninę pozostawia się w spoczynku w ciągu nocy, po czym oddestylowuje alkohol, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Otrzymuje się 3,0 g (wydajność 90%) dwusiarczku dwu-5-/2-amino/benzimidazolilu o temperaturze topnienia 245°C, z rozkładem.

Przykład XI. 2,78 g dwusiarczku dwu-/3,4-dwuamino-fenylu rozpuszcza się w 1,7 ml 37% kwasu solnego, a do roztworu wkrapla roztwór 0,92 g cyjanamidu w 1 ml wody. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 60 minut w 100°C, dodaje 0,9 g wodorotlenku sodu w postaci 40%

roztworu i utrzymuje w temperaturze 100°C do ustania wydzielania amoniaku. Po oziębieniu wytrąca się dwusiareczek dwu-5-/2-amino/-benzimidazolilu. Waga: 2,70 g (81%). Temperatura topnienia: 245°C (z rozkładem).

Przykład XII. 3,32 g dwusiarczku dwu-5-/2-amino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 300 ml pirydyny, a do roztworu dodaje, przy chłodzeniu, 2,0 g chloromrówczanu metylu. Mieszaninę pozostawia się w spoczynku w ciągu nocy, po czym w ciągu 90—120 minut grzeje na łaźni z gorącą wodą. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się pirydynę, na pozostałość wylewa wodę, a wytrącone kryształy odsąca, przemywa i suszy. Otrzymuje się 3,4 g dwusiarczku dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino/-benzimidazolilu. Wydajność 78%, temperatura topnienia 325°C (z rozkładem).

Przykład XIII. 3,32 g dwusiarczku dwu-5-/2-amino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 30 ml alkoholu metylowego, a do roztworu dodaje 1,80 g węglanu dwumetylu i 0,46 g metalicznego sodu rozpuszczonego w 30 ml alkoholu metylowego. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu godziny we wrzeniu. Z kolei mieszaninę zakwasza się kwasem octowym (do pH 5,5—6) i odsąca wytrącony dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonylo-amino/-benzimidazolilu. Waga: 4,1 g (92,5%), temperatura topnienia 325°C (z rozkładem).

Przykład XIV do XXI. Sposobem z przykładu XII lub XIII z następujących dwusiarcz-
ków dwu-5-/2-amino/benzimidazolilu: dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-metylo/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-butylo/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-bromo/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-chloro/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-fluoro/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-trójsfluorometylo/benzimidazolilu, dwusiareczek dwu-5-/2-amino-6-metoksy/benzimidazolilu, otrzymuje się odpowiednio następujące produkty: dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-metylo/benzimidazolilu, temperatura topnienia 305—310°C, dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-butylo/-benzimidazolilu, temperatura topnienia 295—298°C, dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-bromo/-benzimidazolilu, temperatura topnienia 310°C (z rozkładem), dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-chloro/benzimidazolilu, temperatura topnienia 305—310°C (z rozkładem) dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonylo-6-fluoro/benzimidazolilu, temperatura topnienia 285—288°C, dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-trójsfluorometylo/benzimidazolilu, temperatura topnienia powyżej 340°C, oraz dwusiareczek dwu-5-/2-metoksykarbonyloamino-6-metoksy/benzimidazolilu, temperatura topnienia 297—300°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwusiarcz-
ków benzimidazolu o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza rodnik C₁₋₄ alkilowy, R² ozna-

cza atom wodoru, lub chlorowca, rodnik C₁₋₆ alkilowy, rodnik trójsfluorometylowy albo grupę C₁₋₄ alkoksyłową, oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, działa się cyjanamidem i ewentualnie na związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, działa się czynnikiem wprowadzającym grupę -COOR⁵, jak związek o wzorze X-COOR⁵ lub /R⁵O/₂CO, w których to wzorach R⁵ ma wyżej podane znaczenia, a X oznacza atom chlorowca i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym, w obecności nieorganicznego kwasu, a produkt wyodrębnia przez działanie na mieszaninę reakcyjną nieorganiczną zasadą lub węglanem metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 1a, w którym R² ma wyżej podane znaczenie działa się związkiem o wzorze X-COOR⁵ w obecności organicznego rozpuszczalnika, korzystnie w pirydynie, w temperaturze 0—100°C lub w niższym alkanolu, korzystnie w etanolu, w temperaturze 0—40°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 1a, w którym R² ma wyżej podane znaczenie działa się węglanem dwualkili o wzorze /R⁵O/₂CO, w obecności alkochołanu metalu alkalicznego i alkochołu, którego rodnik alkilowy jest identyczny z rodnikiem R⁵ węglanu dwualkili, w temperaturze 20 do 120°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako materiały wyjściowe stosuje się związki o wzorze 2, X-COOR⁵ i /R⁵O/₂CO, w których R² oznacza atom wodoru, a R⁵ oznacza rodnik metylowy.

6. Sposób wytwarzania nowych dwusiarcz-
ków benzimidazolu o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru albo grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza rodnik C₁₋₄ alkilowy, R² oznacza atom wodoru, lub chlorowca, rodnik C₁₋₆ alkilowy, rodnik trójsfluorometylowy lub rodnik C₁₋₄ alkoksyłowy, oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, działa się bromocyjanem i ewentualnie na związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru działa się czynnikiem wprowadzającym grupę -COOR⁵, jak związek o X-COOR⁵ lub /R⁵O/₂CO, w których to wzorach R⁵ ma wyżej podane znaczenia, a X oznacza atom chlorowca i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w sól.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 1a, w którym R² ma wyżej podane znaczenie działa się związkiem o wzorze X-COOR⁵ w obecności organicznego rozpuszczalnika, korzystnie w pirydynie, w temperaturze 0—100°C lub w niższym alkanolu, korzystnie w etanolu, w temperaturze 0—40°C.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 1a, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie działa się węglanem dwualkylu o wzorze $/R^5O/2CO$, w obecności alkoholu metalu alkalicznego i alkoholu, którego rodnik alkilowy jest identyczny z rodnikiem R^5 węglanu dwualkylu, w temperaturze 20 do 120°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

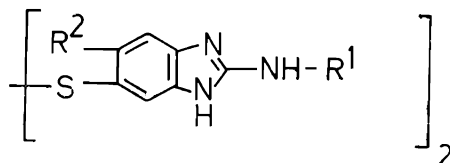
9. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako materiały wyjściowe stosuje się związki o wzorach 2, $X-COOR^5$ i $/R^5O/2CO$, w których R^2 oznacza atom wodoru, a R^5 oznacza rodnik metylowy.

10. Sposób wytwarzania nowych dwusiarczków benzimidazolu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, w którym R^5 ozna-

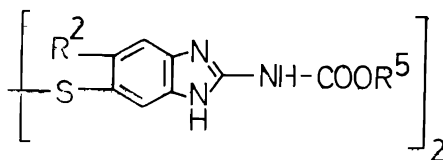
cza rodnik C_{1-4} alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru, lub chlorowca, rodnik C_{1-6} alkilowy, rodnik trójfluorometylowy lub rodnik C_{1-4} alkoksylowy, oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2 działa się związkiem o wzorze 3, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenia i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w sól.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności wody i/lub organicznego rozpuszczalnika, korzystnie w wodnym etanolu, przy pH 3—6, korzystnie w obecności kwasu octowego.

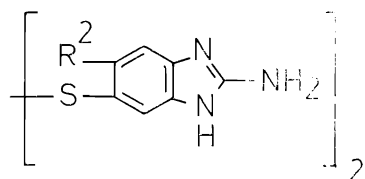
12. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako materiały wyjściowe stosuje się związki o wzorach 2, 3, w których R^2 oznacza atom wodoru, a R^5 oznacza rodnik metylowy.



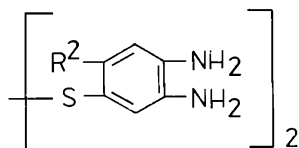
WZÓR 1



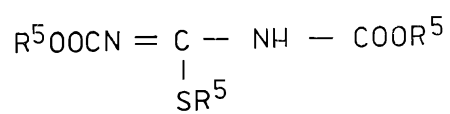
WZÓR 1b



WZÓR 1a



WZÓR 2



WZÓR 3