



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 786892

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 01.07.75 (21) 2149409/23-04

(23) Приоритет - (32) 01.07.74;
08.05.75

(31) 484841; 574202 (33) США

(51) М. Кл.³

С 07 D 235/22 //
А 61 К 31/33

Опубликовано 07.12.80, Бюллетень № 45

(53) УДК 547.785.
.5.07(088.8)

Дата опубликования описания 09.12.80

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Чарльз Джонсон Пэйджет (младший) и Джеймс Говард Викел
(США)

(71) Заявитель

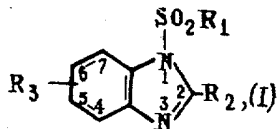
Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФОНИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Изобретение относится к способу получения новых производных сульфонилбензимидазола, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - получение новых, полезных соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм - достигается путем синтеза последних, основанного на известной реакции взаимодействия амина с сульфохлоридами [1].

Предлагается способ получения сульфонилбензимидазолов общей формулы

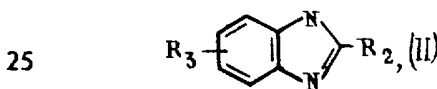


где R_1 - C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, фенил, фурил, тиенил, триазол-2-ил, 2-ацетиамидо-4-метилтриазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-метиламино-1,3,4-тиадиазол-5-ил или радикал формулы R_4R_5N , в котором R_4 и R_5 независимо друг от друга - C_1 - C_3 -алкил или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидино-, пиперидино- или морфолиногруппу;

R_2 - водород, метил, аминоксигруппа, ацетиамидогруппа или метиламиносигруппа;

R_3 - C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, (C_3 - C_7 -циклоалкил)-оксикарбонил, (C_3 - C_7 -циклоалкил)-метилоксикарбонил, 1-(C_3 - C_7 -циклоалкил)-этилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, α -метилбензилоксикарбонил, феноксикарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонилметил, 1-(C_1 - C_8 -алкоксикарбонил)-этил, гидразинокарбонил, карбоксигруппа, карбоксамидогруппа, N-(C_1 - C_4 -алкил)-карбоксамидогруппа, N-(C_1 - C_4 -алкокси)-карбоксамидогруппа, оксиметил-, цианогруппа, метилсульфонил или трифторметил, причем R_3 находится в 5 или 6 положении,

отличающийся тем, что таутомерное бензимидазольное соединение общей формулы



где R_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, подвергают взаимодействию с сульфохлоридным соединением общей формулы

мулы R_1SO_2Cl , где R_1 имеет значения, указанные выше, в среде инертного органического растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта в индивидуальном виде или в виде смеси 5- и 6-изомеров. Предпочтительно в качестве инертного органического растворителя применяют ацетон или тетрагидрофуран и процесс ведут в присутствии основания.

Таутомерными бензимидазолами называются такие соединения, в которых атом водорода может находиться у любого атома азота. Незамещенным у атома азота исходным бензимидазолам, имеющим заместитель в положении 5 в бензольной части молекулы, соответствует таутомерная форма с заместителем в положении 6.

Изомерная смесь может быть указана цифрами взаимоисключающих положений, а именно 5(6). Как следствие такого таутомеризма, реакция 5(6)-замещенного бензимидазола с сульфохлоридом дает смесь изомеров 5(6)-замещенных сульфонилбензимидазолов.

Кроме того, в тексте описания изобретения используется следующая терминология: фуран означает радикал фурана, присоединенный в положении 2 или 3. Тиенилом называется радикал тиофена, присоединенный в положении 2 и 3. Тиазол-2-ил или -2-тиазол относится к радикалу тиазола, присоединенному ко второму углеродному атому. Термином 1,3,4-тиадиазол-2-ил или тиадиазол-2-ил обозначают радикал 1,3,4-тиадиазола, связанный со вторым атомом углерода. 2-Метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил или 2-метиламино-1,3,4-тиадиазол-5-ил означает замещенный в положении 2 радикал 1,3,4-тиадиазола, присоединенный в положении 5.

В качестве реагентов предпочтение отдается бензимидазолам, несущим в положении 5 или 6 заместители, которые химически инертны к сульфохлоридному реагенту. Производное бензимидазола и сульфохлорид, как правило, используются в эквимольных количествах, хотя при необходимости допустим избыток любого из исходных реагентов без снижения выхода продукта. Реакция может проводиться в любом не реакционноспособном растворителе, включая и такие, как ацетон, тетрагидрофуран (ТГФ), третичные амиды, например N,N -диметилформамид (ДМФ) и хлорированные углеводороды, например дихлорметан, дихлорэтан и хлороформ. В состав реакционной среды может включаться основание для связывания кислоты. В качестве примера основания можно указать такие соединения, как пиридин, триэтиламин, N -метилформалин, бикарбонат или гидрид натрия. В качестве растворяющей сре-

ды для реакции предпочтение отдается ацетону, содержащему триэтиламин или тетрагидрофуран с диметилформамидом и гидрид натрия в качестве основания.

Реакцию осуществляют при температуре от комнатной до температуры кипения с обратным холодильником системы растворителей. Предпочтительно вести реакцию при температуре кипения, причем при осуществлении реакции при указанной температуре она практически завершается в течение 1-48 ч.

Продуктом реакции является 1-сульфонилбензимидазол, именуемый в дальнейшем производным сульфонилбензимидазола. Продукт может быть выделен фильтрованием реакционной смеси и концентрированием фильтрата, при котором происходит кристаллизация продукта. С другой стороны, реакционная смесь может упариваться досуха, и остаток обрабатывается приемлемым растворителем, таким как ацетон или метиловый спирт, что позволяет отделить и удалить любые нерастворимые соединения. Раствор, содержащий производное сульфонилбензимидазола, концентрируется с целью выделения кристаллического продукта либо упаривается, давая второй остаток, который, например, растворяется в метиловом спирте. Производное сульфонилбензимидазола извлекается из метилового спирта кристаллизацией продукта.

При взаимодействии таутомерного производного бензимидазола с сульфохлоридом обычно получается смесь 1:1 изомеров сульфонилбензимидазола, замещенных в положении 5 и 6. Изомеры разделяются фракционной кристаллизацией либо хроматографированием на колонке. Обычно сначала из раствора смеси кристаллизуется 6-изомер. Например, в случае, когда этиловый эфир 2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты вводят в реакцию с диметилсульфоилхлоридом в ацетоне, содержащем триэтиламин, сначала из реакционной смеси кристаллизуется этиловый эфир 1-диметиламиносульфонил-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты. Ацетоновый маточный раствор преимущественно содержит этиловый эфир-1-диметиламиносульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты и остаток 6-изомера. Изомеры могут быть идентифицированы по их ЯМР-спектру в области фенил-протона (7,0-8,3 ппм).

Смеси изомерных сложных эфиров сульфонилбензимидазолов могут быть разделены селективным гидролизом более лабильных эфирных групп. Например, смесь изомеров этилового эфира 1-диэтиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты может гидролизоваться в водной гидроокиси калия. Нерастворимый непрореагировавший 6-изомер отфильтровывается. Щелочной водный фильтрат преимущест-

венно содержит калиевую соль 1-диэтиламиносульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты и небольшое количество соли 6-изомера. Фильтрат нейтрализуется разбавленной кислотой, при этом 1-диэтиламиносульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновая кислота осаждается и извлекается. Сульфонилбензимидазолкарбоновые кислоты могут быть превращены в их сложные эфиры реакцией с тионилхлоридом в присутствии C₁-C₈-спиртов в качестве растворителей либо иными способами этерификации, хорошо известными специалистам данной области. Эфирные гидролизаты с аминогруппой в положении 2 способны осаждаться при pH в пределах 5,0-7,0.

Примерами сложных эфиров и амидов сульфонилбензимидазолкарбоновых кислот формулы I служат следующие соединения:

1-циклопропилсульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклопропиловый сложный эфир этой кислоты;

1-(2-фуран)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклопентиловый эфир этой кислоты;

1-(2-тиофен)-сульфонил-2-метиламино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклогексиловый эфир этой кислоты;

1-(2-триазол)-сульфонил-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазол-карбоновая кислота циклогексиловый эфир этой кислоты;

1-циклопентилсульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклопропилметиловый эфир этой кислоты;

1-[2-1,3,4-тиадиазол-сульфонил]-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклобутилметиловый сложный эфир этой кислоты,

1-циклогексилсульфонил-2-метиламино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклопентилметиловый сложный эфир этой кислоты;

1-изопропилсульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, циклогептилметиловый сложный эфир этой кислоты;

1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, 1-(циклопропил)-этиловый сложный спирт;

1-пиперидиносульфонил-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота;

1-(циклобутил)-этиловый сложный эфир кислоты;

1-пирролидиносульфони-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота;

1-(циклопентил)-этиловый сложный эфир этой кислоты;

1-диэтиламиносульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота;

1-(циклогексил)-этиловый эфир этой кислоты;

1-дипропиламиносульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота;

1-(циклогептил)-этиловый эфир этой кислоты;

1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота;

2-метилциклогексиловый сложный эфир этой кислоты;

1-диэтиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, 3-метилциклогексиловый эфир этой кислоты;

изопропиловый эфир 1-(2-фуран)-сульфонил-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты;

15 неопентиловый эфир 1-(2-триазол)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

гексиловый эфир 1-(2-ацетамидо-)-4-метилтриазол-5-ил)-сульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты;

20 1-(2-метиламино-1,3,4-триазол-5-ил)-сульфонил-2-метиламино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, 1-(циклопропил)-этиловый эфир этой кислоты;

25 неопентиловый эфир 1-диметиламино-сульфонил-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты;

изопропиловый эфир 1-изопропил-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

30 неопентиловый эфир 1-бензолсульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

35 циклобутиловый эфир 1-(2-тиофен)-сульфонид-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

циклогексиловый эфир 1-(2-триазол)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты ;

40 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновая кислота, 1-(циклопропил)-этиловый эфир этой кислоты;

45 неопентиловый эфир 1-диметиламино-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

циклобутиловый эфир 1-(N-метил-N-этиламиносульфонил)-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

50 изопропиловый эфир 1-(N-метил-N-пропиламиносульфонил)-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

55 циклогексиловый эфир 1-дипропил-аминосульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

изопропиловый эфир 1-пирролидин-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

60 неопентиловый эфир 1-пиперидино-сульфонил-2-ацетамидо-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

циклобутиловый эфир 1-пиперидино-сульфонил-2-метил-5(6)-бензимидазол-карбоновой кислоты;

65

1-изопропилсульфонил-2-ацетиамидо-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, 4-метилциклогексильный эфир этой кислоты;

1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновая кислота, 1-метилциклогексильный сложный эфир этой кислоты;

амид 1-диметиламиносульфонил-2-ацетиамидо-5(6)-N-метилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-сульфонил-2-метил-5(6)-этилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид-1-пирролидиносульфонил-N-метиламино-5(6)-N-пропилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-морфолинсульфонил-2-метиламино-5(6)-N-изопропилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-дипропиламиносульфонил-5(6)-N-бутилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-[(3-фуран)-сульфонил]-5(6)-N-втор-бутилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-пирролидиносульфонил-5(6)-N-изобутилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-фенилсульфонил-2-амино-5(6)-N-трет-бутилбензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-бутилсульфонил-2-ацетиамидо-5(6)-N-метоксибензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-изобутилсульфонил-2-метиламино-5(6)-N-этоксibenзимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-диизопропиламиносульфонил-2-метил-5(6)-N-пропоксибензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-диэтиламиносульфонил-2-ацетиамидо-5(6)-N-изопропоксибензимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-N-бутоксibenзимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-пиперидиносульфонил-5(6)-N-изобутоксibenзимидазолкарбоновой кислоты;

амид 1-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-сульфонил]-2-метиламино-5(6)-N-втор-бутоксibenзимидазолкарбоновой кислоты и амид 1-циклопропилсульфонил-2-ацетиамидо-5(6)-N-трет-бутоксibenзимидазолкарбоновой кислоты.

Для получения бензимидазолов, являющихся реагентами, необходимы соответствующим образом замещенные о-фенилендиамин. 3-Нитро-4-хлорбензотрифториды могут аммонироваться и восстанавливаться, давая 3,4-диаминобензотрифториды. 2-(3,4-Диаминофенил)-уксусная кислота может быть получена ацетилизацией 2-(4-аминофенил)-ацетонитрила с уксусным ангидридом в пиридине. Полученный 2-(4-ацетиамидофенил)-ацетонитрил нитруется в уксусном ангидриде, давая 2-(3-нитро-

4-ацетиамидофенил)-ацетонитрил. Нитрил гидролизуется концентрированной соляной кислотой, давая 2-(3-нитро-4-аминофенил)-уксусную кислоту после нейтрализации. Нитрокислота гидрогенизуется под давлением 60 фунтов на 1 кв. дюйм (42 атм) при комнатной температуре над палладием на угле (катализатор), давая 2-(3,4-диаминофенил)-уксусную кислоту.

Кислота C₄-C₈-карбинолом в присутствии кислотных катализаторов превращается в сложный эфир. Аналогично синтез 2-(4-аминофенил)-пропионовой кислоты начинается с 2-(4-аминофенил)-пропионитрила, как описано выше для синтеза диаминофенилуксусной кислоты.

4-Циано-о-фенилендиамин может быть приготовлен из 4-аминобензонитрила: а) ацетилизацией, в результате которой получается 4-ацетиамидобензонитрил, б) нитрованием, приводящим к образованию 3-нитро-4-ацетиамидобензонитрила, в) отщеплением ацетилгруппы пятихлористым фосфором в пиридине с образованием 3-нитро-4-аминобензонитрила и г) гидрогенизацией нитрогруппы при давлении 42 атм (60 фунтов на 1 кв. дюйм) на никеле Ренея, давая 3,4-диаминобензонитрил (4-циано-о-фенилендиамин).

4-Метилсульфонил-о-фенилендиамин может быть получен в результате следующей последовательности реакций: а) нитрования (4-хлорфенил)-метилсульфона с получением (3-нитро-4-хлорфенил)-метилсульфона, б) замещения хлорной группы, приводящего к образованию (3-нитро-4-аминофенил)-метилсульфона и в) гидрогенизации нитросульфена на катализаторе рутений на угле, в результате чего получается нужный 4-метилсульфонил-о-фенилендиамин.

Исходные бензимидазолы для описанного выше способа готовятся в соответствии с любым из методов. Требуемые 2-(H)- и 2-метилбензимидазолы получают циклизацией соответствующих о-фенилендиаминов муравьиной или уксусной кислотой. 2-Аминобензимидазолы получают циклизацией о-фенилендиаминов бромцианом; циклодесульфированием соответствующих 1-(2-аминофенил)-3-метил-2-тиомочевин оксидом ртути могут быть получены 2-метиламинобензимидазолы. Ацилизацией соответствующего 2-аминобензимидазола может быть приготовлен 2-ацетиамидобензимидазол. Примерами таких бензимидазолов, которые могут реагировать с соответствующими сульфохлоридами, являются 2-(H), 2-амино, 2-метил, 2-метиламино, 2-ацетиамидобензимидазолы, замещенные в положениях 5 или 6 C₁-C₈-алкоксикарбонилметилом, C₁-C₈-алкоксикарбонилметилом, 1-(C₁-C₈-алкоксикарбонил) этилом, циано-

группой, метилсульфонил или трифторметилом.

Из числа сульфохлоридов, используемых в качестве исходных реагентов, промышленностью выпускаются метансульфохлорид, изопропилсульфохлорид, хлорангидрид диметилсульфоаминовой кислоты, бензолсульфохлорид, 2-тиофенсульфохлорид и 2-ацетамидо-4-метил-5-тиазолсульфохлорид. Окислением тиольной группы бромом или хлором в водном растворе из 2-тиазолтиола, 2-тиадиазолтиола, 2-метил-5-тиадиазолтиола и 2-метиламино-5-тиадиазолтиола могут быть получены 2-тиазолсульфохлорид, 2-тиадиазолсульфохлорид; 2-метил-5-тиадиазолсульфохлорид и 2-метиламино-5-тиадиазолсульфохлорид соответственно. Другие C_4 - C_5 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкилсульфохлориды могут быть приготовлены хлорированием соответствующего алкилтиола или реакцией сульфурилхлорида с алкилсульфонатами натрия, приготовленными из соответствующих карбинолов и серной кислоты. Хлорангидриды N,N -диалкилсульфоаминовой кислоты могут быть получены взаимодействием соли вторичного амина с сульфурилхлоридом. С другой стороны, они могут быть получены взаимодействием хлорамина формулы R_4R_5N-Cl с двуокисью серы при температуре от -5 до $+30^\circ C$. Сами хлорамины синтезируются по реакции соответствующих вторичных аминов с пятихлористой сурьмой, хлорноватистокислым натрием или сульфурилхлоридом.

Примерами других сульфохлоридов, способных вступать в реакцию с бензимидазолами, являются такие соединения, как этил-, пропил-, изопропил-, бутил-, изобутил-, втор-бутил-, трет-бутил-, амил-1, изоамил-, втор-изоамил- и трет-амилсульфохлориды.

Примерами иных хлорангидридов сульфаминовых кислот могут служить хлорангидриды диэтил-, дипропил-, N -метил- N -этил, N -метил- N -пропил, N -этил- N -пропил, N -метил- N -изопропил, N -этил- N -изопропил-, N -пропил- N -изопропил-, диизопропил-, пирролидино-, пиперидино- и морфолиносулфоаминовых кислот.

Для удобства номенклатуры сульфобензимидазолы в дальнейшем будут именоваться сульфонилпроизводными. Например, продукт реакции хлорангидрида диметилсульфоаминовой кислоты и этилового эфира 2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты именуется этиловым эфиром 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты, а не этиловым эфиром 1-диметилсульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

Пример 1. Синтез этилового эфира 1-диметиламиносульфонил-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

В 100 мл тетрагидрофурана при перемешивании растворяют 4,8 г (25,0 моля) этилового эфира 5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты. Отдельными порциями с соблюдением осторожности добавляют 1,3 г (27 моля) гидрида натрия в виде 50%-ной дисперсии в минеральном масле, а затем 5 мл безводного диметилформамида. Добавлено также 25 молей (3,6 г) хлорангидрида диметилсульфоаминовой кислоты в 10 мл безводного тетрагидрофурана и реакцию проводят при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривают досуха, в результате чего получают маслянистый продукт. Последний обрабатывают 200 мл воды и выливают в воду равного объема. После выдержки масло отвердевает, а воду декантируют. Воскообразное вещество поглощают этиловым эфиром уксусной кислоты и раствор обезвечивают углем. Уголь отфильтровывают и фильтрат концентрируют до 1/3 первоначального объема. Продукт кристаллизуют выдержкой в течение ночи. Кристаллический продукт промывают малым количеством четыреххлористого углерода и собирают. Выход составляет 5,0 г этилового эфира 1-(диметиламиносульфонил)-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

Вычислено, %: С 48,8; Н 5,09; N 14,14.

$C_{12}H_{15}N_3O_4S$ (мол. вес. 297).

Найдено, %: С 48,48; Н 5,20; N 14,4.

Пример 2. Синтез этилового эфира 1-диметиламиносульфонил-2-метил-6-бензимидазолкарбоновой кислоты.

В 100 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляют 5,1 г этилового эфира 2-метилбензимидазол-5-карбоновой кислоты (25 молей). К реакционной смеси добавляют 1,3 г гидрида натрия в виде 50%-ной суспензии в минеральном масле, а затем 5 мл диметилформамида и 25 молей (3,6 г) хлорангидрида диметилсульфоаминовой кислоты в 10 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 6 ч. Смесь досуха упаривают в вакууме. Затем остаток обрабатывают n -гексаном с целью удаления минерального масла и гексан декантируют. Остаток растирают с метиловым спиртом. Выделяющийся из метилового спирта кристаллический продукт собирают, получая 300 мг этилового эфира 1-диметиламиносульфонил-2-метил-6-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. $124-126^\circ C$. Структура бесцветного 6-изомера подтверждена методом ЯМР в диметилсульфоксиде.

Вычислено, %: С 50,15; Н 5,50;
N 13,50.

$C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (мол. вес 311)

Найдено, %: С 49,97; Н 5,67;
N 13,23.

Пример 3. Синтез этилового эфира 1-изопропилсульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

В 150 мл ацетона перемешивают 5 г (25,0 молей) этилового эфира 2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты и 3 мл триэтиламина. К перемешиваемой реакционной смеси по каплям добавляют 3,6 г (25 молей) изопропилсульфонилхлорида, растворенных в 10 мл ацетона. Смесь кипятят с обратным холодильником 20 ч. После охлаждения смесь фильтруют и фильтрат упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в минимальном количестве метилового спирта и выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Кристаллический продукт отфильтровывают и вещество промывают малым количеством холодного метилового спирта и эфира. Дополнительно продукт был получен из объединенных промывочных жидкостей. Выход - 280 мг этилового эфира 1-(изопропилсульфонил)-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 165-167°C в виде бесцветных кристаллов. По ЯМР-спектру в диметилсульфоксиде установлено, что продукт представляет собой 6-изомер.

6-Изомер выделен из первоначального метанольного фильтрата с выходом 365 мг этилового эфира 1-изопропилсульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. примерно 166-168°C в виде оранжевых кристаллов. Структура соединения подтверждена ЯМР-спектром в диметилсульфоксиде.

Элементный анализ для 5-изомера: С 49,86; Н 5,48; N 13,24%; для изомера: С 49,92; Н 5,26; N 13,44%. Теоретическое содержание в продукте формулы $C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (мол. вес 311): С 50,15; Н 5,50; N 13,50%.

Пример 4. Синтез этилового эфира 1-(N-метил-N-этиламиносульфонил)-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты.

В 40 мл безводного ацетона перемешивают 10 г (50,0 молей) этилового эфира 2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты и 10 мл триэтиламина. Добавляют 8 г (50,0 молей) хлорангидрида N-метил-N-этилсульфаминовой кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют до половины первоначального объема в вакууме. При выдержке в течение ночи из раствора выделают смесь изомеров в виде кристаллов. Смесь собирают и промывают малым количеством спирта.

Вычислено, %: С 47,87; Н 5,56;
N 17,17.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$ (мол. вес 326)

Найдено, %: С 48,09; Н 5,49;
N 16,97.

Выход 4,6 г, т.пл. 170-171°C.

Пример 5. Иллюстрируют разделение 5- и 6-замещенных изомеров сульфонилбензимидазола.

4,6 г (14 молей) смеси изомеров этиловых эфиров 1-(N-метил-N-этиламиносульфонил)-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновых кислот, 1,7 г (30 молей) гидроокиси калия и 50 мл воды кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин. После охлаждения нерастворимый 6-изомер этилового сложного эфира отфильтровывают. Выход этилового эфира 1-(N-метил-N-этиламиносульфонил)-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты составляет 450 мг, т.пл. 170-171°C.

Вычислено, %: С 47,84; Н 5,56;
N 17,17.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$ (мол. вес 326)

Найдено, %: С 47,76; Н 5,66;
N 16,95.

Основной фильтрат нейтрализуют 1 н. соляной кислотой. Выделившийся в осадок продукт собирают, получая 2 г 1-(N-метил-N-этиламиносульфонил)-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты в виде моногидрата с т.пл. 197-199°C.

Вычислено, %: С 41,77; Н 5,07;
N 17,72.

$C_{11}H_{14}N_4O_4S \cdot H_2O$ (мол. вес 316)

Найдено, %: С 42,62; Н 4,49;
N 17,98.

Дальнейшее подкисление нейтрального фильтрата приводит к получению малого количества смеси 5- и 6-изомеров карбоновых кислот.

Пример 6. Синтез 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-оксиметилбензимидазола.

30 ммоль (4,9 г) 2-амино-5(6)-оксиметилбензимидазола растворяют в 40 мл ацетона. Добавляют к раствору в ацетоне 30 ммоль (3,03 г) триэтиламина, а затем 4,32 г (30 ммоль) хлорангидрида диметилсульфаминовой кислоты. Смесь в течение 17 ч кипятят с обратным холодильником, после чего вливают в 25 мл воды. Водную смесь экстрагируют хлороформом. Хлороформовый экстракт последовательно промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия. Хлороформовый раствор фильтруют и сушат. Хлороформ упаривают досуха в вакууме, получая 5,5 г (66%) неочищенного продукта в виде смеси изомеров.

7 г сырой смеси изомеров пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем Воэляма, используя в качестве растворителя этиловый эфир уксусной кислоты. После пропускания через колонку 6 л элюирующего

растворителя получают 1,02 г 6-изомера 1-диметиламиносульфонил-2-амино-6-оксиметилбензимидазола с т.пл. 182-183°C (этилацетат-метанол).

Вычислено, %: С 44,43; Н 5,22;
N 20,73.

$C_{10}H_{14}N_4O_3S$ (мол. вес 270)
Найдено, %: С 44,37; Н 5,18;
N 20,44.

Описанными в примерах 1-6 способами, используя в качестве исходных реагентов соответствующие бензимидазолы, получают следующие соединения.

Пример 7. Гидразид 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты, т.пл. 229-230°C (с разложением).

Вычислено, %: С 40,30; Н 4,70;
N 28,20.

Найдено, %: С 40,21; Н 4,54;
N 28,33.

Пример 8. Гидрат гидразида 1-диметиламиносульфонил-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты, т.пл. 205-206°C.

Вычислено, %: С 37,97; Н 5,06;
N 26,58.

Найдено, %: С 38,40; Н 4,41;
N 26,15.

Пример 9. Гидрат амида 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 208-209°C.

Вычислено, %: С 39,87; Н 4,98;
N 23,25.

Найдено, %: С 40,05; Н 4,78;
N 22,81.

Пример 10. Амид 1-диметиламиносульфонил-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 206-208°C.

Вычислено, %: С 42,40; Н 4,63;
N 24,72.

Найдено, %: С 43,56; Н 4,53;
N 24,60.

Пример 11. Амид 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5-N-этилбензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 155-160°C.

Вычислено, %: С 46,29; Н 5,50;
N 22,49.

Найдено, %: С 46,54; Н 5,24;
N 21,93.

Пример 12. Амид 1-диметиламиносульфонил-2-амино-6-N-этилбен-

зимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 215-216°C.

Вычислено, %: С 46,29; Н 5,50;
N 22,49.

Найдено, %: С 46,11; Н 5,35;
N 22,25.

5 **Пример 13.** Этиловый эфир 1-(2-тиофен)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

Вычислено, %: С 47,85; Н 3,73;
N 11,96.

10 Найдено, %: С 47,67; Н 3,84;
N 11,76.

15 **Пример 14.** Этиловый эфир 1-(2-ацетамидо-4-метилтиазол-5-ил)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 190-202°C (с разложением).

Вычислено, %: С 45,39; Н 4,02;
N 16,54.

20 Найдено, %: С 45,52; Н 4,43;
N 15,94.

25 **Пример 15.** Этиловый эфир 1-(2-метиламино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-сульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

Вычислено, %: С 40,83; Н 3,69;
N 21,98.

Найдено, %: С 40,59; Н 3,94;
N 21,78.

30 **Пример 16.** Этиловый эфир 1-(N-метил-N-пропиламиносульфонил)-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 140-148°C.

Вычислено, %: С 49,40; Н 5,92;
N 16,46.

35 Найдено, %: С 49,30; Н 6,13;
N 16,37.

40 **Пример 17.** Этиловый эфир 1-диэтиламиносульфонил-2-амино-6-бензимидазолкарбоновой кислоты с т.пл. 142-143°C.

Вычислено, %: С 49,40; Н 5,92;
N 16,46.

Найдено, %: С 49,73; Н 5,90;
N 16,18.

45 **Пример 18.** Этиловый эфир 1-бензосульфонила-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты.

Вычислено, %: С 55,64; Н 4,38;
N 12,17.

Найдено, %: С 55,86; Н 4,48;
N 12,22.

50 Аналогичным образом получены соединения, приведенные в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Эфиры 1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты

Пример	Эфир ^x	Т. пл., °С	Содержание, %					
			Вычислено			Найдено		
			С	Н	N	С	Н	N
19	(6)-Метилловый	211-213	44,29	4,73	18,78	45,28	4,72	18,21
20	(5)-Этиловый	167-168	46,29	4,86	18,00	46,01	5,05	17,55
21	(6)-Этиловый	201-202	46,29	4,86	18,00	45,99	5,04	17,87

Продолжение табл. 1

При- мер	Эфир ^х	Т. пл., °С	Содержание, %					
			Вычислено			Найдено		
			С	Н	М	С	Н	М
22	Пропиловый		47,84	5,57	17,17	47,62	5,31	16,92
23	(6) -Изопропиловый	173-175	47,84	5,56	17,17	48,08	5,42	16,96
24	(6) -Бутиловый	150-153	49,40	5,92	16,40	49,64	5,98	16,20
25	(6) -Изобутиловый	197-198	49,40	5,92	16,46	49,67	5,97	16,56
26	(5)-Неопентиловый	157-160	50,83	6,26	15,81	51,06	6,03	15,75
27	(6) -Неопентиловый	196-198	50,83	6,26	15,81	50,99	6,05	15,99
28	(6) -Циклогексило- вый	180-184	52,44	6,05	15,29	52,67	6,29	15,48
29	(6) -Октиловый	140-143	54,53	7,12	14,13	54,26	6,87	13,85
30	Циклогексилмети- ловый		53,68	6,32	14,74	53,85	6,38	13,71
31	α-Метилбензиловый		55,66	5,19	14,42	56,83	5,41	13,87
32	Аллиловый		48,29	4,68	17,33	48,50	4,47	17,30
33	Пропаргиловый		48,59	4,08	17,44	48,32	4,06	17,31
34	Бензиловый		54,27	5,02	15,33	54,64	4,95	15,95

^х Число указывает изомер эфира, в противном случае эфир представляет собой смесь изомеров

Таблица 2

Эфиры 1-диметиламиносульфонил-2-ацетида-5(6)-бензимидазолкарбоновой кислоты

При- мер	Эфир ^х	Т.пл., °С	Содержание, %					
			Вычислено			Найдено		
			С	Н	М	С	Н	М
35	(5) -Этиловый	167-168	47,45	5,12	15,81	47,60	5,19	16,03
36	(6) -Этиловый	201-202	47,45	5,12	15,81	47,28	5,16	15,60
37	Изопропиловый		48,90	5,47	15,21	48,92	5,76	15,46
38	(5) -Изобутиловый	105-108	50,25	5,80	14,65	50,24	5,69	14,89
39	(6) -Изобутиловый	151-152	50,25	5,80	14,65	50,46	5,68	14,43
40	втор-Бутиловый		50,26	5,76	14,66	49,94	5,60	14,35
41	Циклобутиловый		50,52	5,30	14,73	50,39	5,08	14,56
42	Неопентиловый		51,52	6,06	14,14	51,73	5,98	14,29
43	Циклогексильовый		52,93	5,92	13,72	53,04	5,68	13,90
44	(5) -Циклопропилме- тиловый	109-112	50,79	4,79	14,81	50,58	5,00	14,73
45	(6) -Циклопропил-, метиловый	146-149	50,79	4,79	14,81	50,55	5,02	14,97
46	1-Циклопропилэти- ловый		51,76	5,62	14,20	51,47	5,40	14,29
47	Циклогексилметиловый		54,01	6,20	13,26	53,94	6,01	13,16

Продолжение табл. 2

При- мер	Эфир ^х	Т.пл., °С	Содержание, %					
			Вычислено			Найдено		
			С	Н	Н	С	Н	Н
48	(3-Метилцикло- гексил)-метило- вый		53,03	6,47	12,83	54,87	6,66	12,68
49	(5)-Фениловый	169-170	53,59	4,75	13,89	53,88	4,59	13,61
50	(6)-Фениловый	215-220	53,59	4,75	13,89	53,73	5,03	13,79

^х Число указывает изомер эфира, в противном случае эфир представляет собой смесь изомеров.

Пример 51. Получение трет-бутил-1-диметилсульфоамино-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилата.

А) трет-Бутил-3,4-динитробензоат (мол. вес 351).

53 г (0,25 моля) 3,4-динитробензойной кислоты, 500 мл бензола, 65 г (0,51 моль) оксалилхлорида и 1 мл пиридина перемешивают при комнатной температуре около 1 ч. Смесь подогревают до 55°C с целью получения гомогенного раствора. Реакционную смесь выпаривают в вакууме, получая 3,4-динитробензоилхлорид в виде маслообразного продукта.

"Сырой" по степени чистоты 3,4-динитробензоилхлорид растворяют в 500 мл бензола; последовательно добавляют 25 мл пиридина к реакционной смеси и 22 г (0,3 моля) трет-бутанола. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником 4 ч и фильтруют. Бензольный фильтрат промывают последовательно разбавленной кислотой, разбавленной щелочью и водой.

Промытый бензольный раствор высушивают и выпаривают в вакууме, получая 33 г (49%) трет-бутил-3,4-динитробензоата.

Вычислено, %: С 49,26; Н 4,51; Н 10,44.

$C_{16}H_{12}N_2O_6$

Найдено, %: С 48,95; Н 4,30; Н 10,14.

Б) трет-Бутил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилат.

4,2 г (0,02 моля) трет-бутил-3,4-динитробензоата гидрируют в 25 мл этанола в присутствии 1 г 5%-ного палладия, нанесенного на уголь, в течение 1 ч при комнатной температуре. В ходе экзотермической реакции температура достигает максимальной величины 45°C, причем поглощение водорода достигает 85% от теоретического. Катализатор отфильтровывают и фильтрат выпаривают в вакууме до получения остаточного маслообразного продукта. "Сырой" трет-бутил-3,4-аминобензоат (0,017 моля) растворяют в смеси 20 мл метанола и 200 мл воды и добавляют 1,8 г (0,017 моля) цианогенбромида и оставляют на ночь. Водную смесь подщелачивают 1 н. раст-

15 вром гидрата окиси натрия и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатовый экстракт обеспечивают углем и фильтруют. Этилацетатный раствор выпаривают в вакууме, получая 1,5 г (38%) трет-бутил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилата.

20 В) трет-Бутил-1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилат.

3 г (0,013 моля) трет-бутил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилата, 50 мл диметоксиэтана, 0,7 г 50%-ного гидрида натрия и 1,9 г диметилсульфонилхлорида нагревают с обратным холодильником 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают досуха в вакууме. Остаток обрабатывают водой и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт высушивают над сульфатом магния и концентрируют кипячением на паровой бане до начинающейся кристаллизации. Этилацетатную смесь охлаждают в ледяной ванне и отфильтровывают кристаллический продукт - трет-бутил-1-диметиламиносульфонил-2-амино-5(6)-бензимидазолкарбоксилат.

40 Пример 52. Получение 1-циклогексилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

К суспензии 2,5 г (0,012 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола в 100 мл ацетона добавляют 2 мл триэтиламина при перемешивании. К реакционной смеси добавляют 2,3 г (0,013 моля) циклогексилсульфонилхлорида в 5 мл ацетона при перемешивании. Реакционную смесь нагревают при действии обратного холодильника 18 ч, фильтруют и концентрируют, получая маслообразный продукт. Этот продукт оставляют стоять под метанолом, он выкристаллизовывается, давая 1 г 1-циклогексилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

55 Вычислено, %: С 54,70; Н 5,98; Н 11,96.

60 $C_{16}H_{21}N_3O_4$ (мол. вес 351)
Найдено, %: С 54,33; Н 5,86; Н 11,88.

65 Пример 53. Получение 1-циклопентилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

Аналогично примеру 52 из 3,7 г (0,018 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола, 2,5 г триэтиламина, 3,1 г (0,018 моля) циклопентилсульфонилхлорида и 100 мл ацетона получают 1-циклопентилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилат. К этому "сырому" по степени чистоты, концентрированному продукту добавляют этилацетат. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и эфиром и высушивают, получая 1 г 1-циклопентилсульфонил-2-амино-6-этилбензимидазолкарбоксилата, т.пл. 179-181°C (с разложением).

Вычислено, %: С 53,40; Н 5,68;
N 12,45.

$C_{15}H_{19}N_3O_4S$ (мол. вес 337)
Найдено, %: С 53,51; Н 5,86;
N 12,18.

Из маточного раствора выделен 1 г 1-циклопентилсульфонил-2-амино-5-этилбензимидазолкарбоксилата.

Вычислено, %: С 53,40; Н 5,92;
N 11,83.

$C_{15}H_{19}N_3O_4S \cdot H_2O$ (мол. вес 355)
Найдено, %: С 50,78; Н 5,92;
N 11,78.

Пример 54. Получение 1-циклогексилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

Аналогично примеру 52 из 3,7 г (0,018 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола в 100 мл ацетона, 2,5 г триэтиламина и 3,6 г (0,018 моля) циклогептилсульфонилхлорида получают 1-циклогептилсульфонил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилат. Соль отфильтровывают, концентрируют на паровой бане и охлаждают, получая выход 750 мг.

Вычислено, %: С 55,87; Н 6,34;
N 11,48.

$C_{17}H_{23}N_3O_4S$ (мол. вес 365)
Найдено, %: С 55,98; Н 6,10;
N 11,43.

Пример 55. Получение 1-пирролидилсульфаноил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

К суспензии 10 г (0,05 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола в 40 мл ацетона и 10 мл триэтиламина добавляют 8,5 г пирролидилсульфаноилхлорида в 10 мл ацетона. Реакционную смесь нагревают при действии обратного холодильника 48 ч и фильтруют. Продукт промывают водой и высушивают. Получают 12 г (65%) 1-пирролидилсульфаноил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата, т.пл. 189-192°C.

Пример 56. Получение 1-пиперидинсульфаноил-2-амино-5-этилбензимидазолкарбоксилата.

К 10 г (0,05 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола в 300 мл ацетона добавляют 10 мл триэтиламина при перемешивании. Затем к раствору добавляют 9,2 г (0,05 моля) пиперидинсульфаноилхлорида. Реакционную смесь

нагревают с обратным холодильником 72 ч, охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток растирают с метанолом и промывают метанолом. Получают 6,2 г 1-пиперидинсульфаноил-2-амино-5-этилбензимидазолкарбоксилата.

Вычислено, %: С 51,27; Н 5,45;
N 15,94.

$C_{15}H_{19}N_4O_4S$ (мол. вес 351)
Найдено, %: С 51,04; Н 5,25;
N 15,72.

Пример 57. Получение 1-морфолинсульфаноил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

Согласно методике примера 56 проводят реакцию 10 г (0,05 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилбензимидазола в 300 мл ацетона, 9,2 г (0,05 моля) морфолинсульфаноилхлорида и 10 мл триэтиламина. Получают 1,7 г 1-морфолинсульфаноил-2-амино-5(6)-этилбензимидазолкарбоксилата. М/е 354, 309, 203.

Вычислено, %: С 47,45; Н 5,12;
N 15,81.

$C_{14}H_{18}N_4O_5S$ (мол. вес 354)
Найдено, %: С 48,00; Н 5,00;
N 14,06.

Пример 58. Получение 1-диметилсульфаноил-2-метиламино-(6)-этилбензимидазолкарбоксилата.

500 мл 50%-ного гидрида натрия добавляют к суспензии 2,2 г (0,01 моля) 2-метиламино-6-этоксикарбонилбензимидазола в 50 мл сухого тетрагидрофурана и 1 мл сухого диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота 20 мин. К раствору добавляют 1,5 г диметилсульфаноилхлорида в 10 мл тетрагидрофурана. Смесь нагре-

вают при действии обратного холодильника 16 ч, охлаждают и добавляют 5 мл воды. Смесь концентрируют в вакууме, маслообразный продукт растирают с водой, декантируют, промывают н-гексаном и растирают с метанолом. После фильтрования получают 700 мл 1-диметилсульфаноил-2-метиламино-(6)-этилбензимидазолкарбоксилата, т.пл. 127-132°C.

Вычислено, %: С 47,84; Н 5,56;
N 17,17.

$C_{13}H_{18}N_4O_4S$ (мол. вес 326)
Найдено, %: С 48,09; Н 5,39;
N 16,91.

Пример 59. Получение 1-диметилсульфаноил-2-амино-5(6)-этоксикарбонилметилбензимидазола.

Согласно методике примера 52 проводят реакцию 5 г (0,023 моля) 2-амино-5-этоксикарбонилметилбензимидазола, 50 мл ацетона, 3,5 мл триэтиламина и 3,3 г диметилсульфаноилхлорида. Смесь нагревают при действии обратного холодильника 16 ч, фильтруют в теплом виде, а осадок промывают водой, получают 1,4 г 1-диметилсульфа-

моил-2-амино-5-этоксикарбонилметил-бензимидазола, т.пл. 185-187°C.

Вычислено, %: С 47,85; Н 5,52;
N 17,18.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$ (мол. вес 326)

Найдено, %: С 48,34; Н 5,50;
N 16,92.

Затем концентрируют фильтрат в вакууме, получая 1,8 г 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-этоксикарбонилметилбензимидазола.

Вычислено, %: С 47,85; Н 5,52;
N 17,18.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$ (мол. вес 326)

Найдено, %: С 47,92; Н 5,31;
N 17,28.

Общий выход для всех продуктов составляет 79%.

Пример 60. Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-метоксикарбонилэтилбензимидазола.

"Сырой" по степени чистоты, маслообразный 2-амино-5-(1-метоксикарбонилэтил)-бензимидазол растворяют в 20 мл ацетона. К раствору добавляют 0,6 мл триэтиламина и 0,7 мл диметилсульфамоилхлорида. Смесь нагревают с обратным холодильником 24 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют для удаления триэтиламина-гидрохлорида, концентрируют с ацетоном и фильтруют в вакууме до получения твердого продукта. Продукт перекристаллизовывают из метанола. Получают 600 мг (25%) 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-1-(метоксикарбонилэтил)-бензимидазола, т.пл. 155-159°C.

Вычислено, %: С 47,84; Н 5,56;
N 17,17.

$C_{13}H_{18}N_4O_4S$ (мол. вес 326)

Найдено, %: С 47,58; Н 5,53;
N 16,91.

Пример 61. Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-гидразинокарбонилбензимидазола (и соответствующего 6-изомера).

К раствору 3 г 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-этоксикарбонилбензимидазола в 50 мл метанола добавляют 6 мл 85%-ного гидразина-моногидрата. Раствор перемешивают при комнатной температуре всю ночь, затем кипятят с обратным холодильником 4 сут. Раствор фильтруют еще горячим. Получают 200 мг 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-гидразинокарбонилбензимидазола, т.пл. 229-230°C (с разложением).

Затем раствору дают остыть, собирают продукт фильтрованием и из фильтрата последовательно выделают осадки. Получают 550 мг 1-диметилсульфамоил-2-амино-6-гидразинкарбонилбензимидазола, т.пл. 205-206°C (с разложением).

Пример 62. Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-(N-метоксикарбоксамидо)-бензимидазола.

К 6 г (0,018 моля) 1-диметилсульфамоил-2-ацетидамо-5(6)-бензимидазолкарбонической кислоты в 10 мл диметилформамида добавляют 3,6 г карбонилдимидазола и смесь перемешивают 15 мин. К раствору добавляют 1,6 г

5 N-метоксиамида-гидрохлорида в 5 мл диметилформамида. Смесь перемешивают при комнатной температуре всю ночь. Затем раствор концентрируют путем выливания в воду и экстрагируют этилацетатом до получения маслообразного продукта. Этот продукт помещают на 200 г силикагеля и отмыывают с адсорбента этилацетатом.

10 Получен 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-(N-метоксикарбоксамидо)-бензимидазол. Соединение, по-видимому, содержит некоторое количество воды и легко утрачивает ацетильную группу. M/e 313, 298, 267.

15 **Пример 63.** Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-цианобензимидазола.

К раствору 4 г (0,025 моля) 2-амино-5(6)-цианобензимидазола в 50 мл тетрагидрофурана добавляют 50%-ную дисперсию гидрида натрия при перемешивании. К раствору добавляют 3,6 г диметилсульфамоилхлорида и нагревают раствор 20 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, концентрируют в вакууме. В фильтрате - смолистая масса. Раствор растирают с н-гексаном, суспендируют в 100 мл горячего метанола, перекристаллизовывают из 350 мл метанола и затем концентрируют до объема 100 мл. Получают 3,5 г (53%) 1-диметилсульфамоил-2-амино-5(6)-цианобензимидазола, т.пл. 265-267°C.

Вычислено, %: С 45,27; Н 4,18;
40 N 26,40.

$C_{10}H_{11}N_5O_2S$ (мол. вес 265)

Найдено, %: С 45,46; Н 4,45;
N 26,12.

45 **Пример 64.** Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-метилсульфонилбензимидазола.

10,5 г (0,05 моля) 2-амино-4-метилсульфонилбензимидазола в 300 мл ацетона, 7,2 г диметилсульфамоилхлорида и 10 мл триэтиламина применяют для проведения реакции согласно методике примера 56. Раствор нагревают с обратным холодильником 120 ч, охлаждают и фильтруют. Получают 5,5 г 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-метилсульфонилбензимидазола, т.пл. 205-206°C.

Вычислено, %: С 37,73; Н 4,43;
N 17,60.

$C_{10}H_{14}N_4O_4S$ (мол. вес 318)

Найдено, %: С 38,00; Н 4,41;
N 17,34.

65 **Пример 65.** Получение 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-трифторметилбензимидазола.

10 г (0,05 моля) 2-амино-5-трифторметилбензимидазола в 300 мл ацетона, 7,2 г диметилсульфамоил-хлорида и 10 мл триэтиламина применяют для проведения реакции согласно методике примера 56. Раствор нагревают с обратным холодильником 42 ч и фильтруют. Получают 3,4 г 1-диметилсульфамоил-2-амино-5-трифторметилбензимидазола, т.пл. 203-205°C (с разложением).

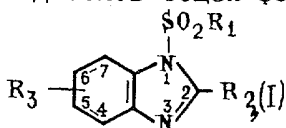
Вычислено, %: С 38,96; Н 3,60; F 18,17; N 10,40.

$C_{10}H_{11}N_4F_3O_2S$ (мол. вес 308).

Найдено, %: С 39,10; Н 3,80; F 18,04; N 10,20.

Формула изобретения

1. Способ получения сульфонилбензимидазолов общей формулы



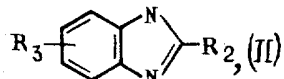
где R_1 - C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, фенил, фурил, тиенил, тиазол-2-ил, 2-ацетиамидо-4-метилтиазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-метиламино-1,3,4-тиадиазол-5-ил или радикал формулы R_4R_5N , в котором R_4 и R_5 независимо друг от друга - C_1 - C_3 -алкил или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидино-, пиперидино- или морфолиногруппу;

R_2 - водород, метил, аминогруппа, ацетиамидогруппа или метиламиногруппа;

R_3 - C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, (C_3 - C_7 -циклоалкил)-оксикарбонил, (C_3 - C_7 -циклоалкил)-метилоксикарбонил, 1-(C_3 - C_7 -циклоалкил)-этилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, α -метилбензилоксикарбонил, феноксикарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонилметил, 1-(C_1 - C_8 -алкоксикарбонил)-этил, гидразиноксикарбонил, карбоксигруппа, карбоксамидогруппа, N-(C_1 - C_4 -алкил)-карб-

оксидогруппа, N-(C_1 - C_4 -алкокси)-карбоксамидогруппа, оксиметил-, цианогруппа, метилсульфонил или трифторметил, причем R_3 находится в 5 или 6 положении,

5 отличающийся тем, что, таутомерное бензимидазольное соединение общей формулы



10 где R_2 и R_3 имеют значения, указанные выше

15 подвергают взаимодействию с сульфохлоридным соединением общей формулы R_4SO_2Cl , где R_4 имеет значения, указанные выше, в среде инертного органического растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта в индивидуальном виде или в виде смеси 5- и 6-изомеров,

20 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, в качестве инертного органического растворителя применяют ацетон или тетрагидрофуран.

25 3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии основания.

Приоритер по признакам:

30 01.07.74 при R_1 - C_1 - C_5 -алкил, фенил или радикал формулы R_4R_5N , причем R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой C_1 - C_3 -алкил или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

35 пирролидино-, пиперидино- или морфолиногруппу; R_2 - водород, метил, амина, ацетиамидо или метиламино; R_3 - C_1 - C_8 -алкилоксикарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонилметил, 1-(C_1 - C_8 -алкоксикарбонил)-этил, карбокси, карбоксамидо, циано, гидразиноксикарбонил, оксиметил, метилсульфонил или трифторметил;

40 08.05.75 - при остальных значениях радикалов R_1 - R_3 , определенных по п. 1 формулы.

45 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Патент ФРГ № 2206010, кл. 12 р 8/01, опублик. 1973.

Составитель Г. Коннова

Редактор Е. Хорина Техред А. Щепанская Корректор М. Вигула

Заказ 8883/65 Тираж 495 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4