



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.06.1969 (P.134432)

Pierwszeństwo: 27.06.1968 (Kanada)

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1976

MKP C07d 49/38
91/32

Int. Cl.²
C07D 235/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiego

Twórcy wynalazku: Robert L. Ellsworth, David F. Hinkley, Erwin
F. Schoenewaldt

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

Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-tiazolilo-podstawionych pochodnych benzimidazolu, które mogą być stosowane jako środki przeciworobaczycowe (antihelminthia) w leczeniu robaczyc (helminthiasis). W szczególności przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania benzimidazoli, podstawionych w pozycji 2 przez grupę 4-tiazolilową, a następnie podstawionych w pierścieniu benzimidazolowym w pozycji 5 lub 6 przez grupę amidową lub karbamylową.

Benzimidazole podstawione w pozycji 2 różnymi podstawnikami były już opisywane i zalecane do różnych zastosowań. Niektóre z tych związków, szczególnie 2-arylo i 2-heterobenzimidazole były znane jako środki przeciworobaczycowe, podczas gdy inne były stosowane w charakterze antymetabolitów. Jednakże brak jest dogodnych sposobów wytwarzania tych związków.

Sposób według wynalazku przedstawia wytwarzanie 2-tiazolilobenzimidazoli przez traktowanie odpowiedniego 2-chlorowcoacetylobenzimidazolu tioformamidem. W odróżnieniu od pozostałych zgłoszeń opisujących wytwarzanie pochodnych benzimidazolu obecny wynalazek nie dotyczy wytwarzania benzimidazolu, zawierającego labilną grupę karbaminową w pierścieniu benzimidazolowym. Co więcej, żaden ze znanych opisów patentowych nie podaje reakcji, polegających na włączeniu grupy acetylowej lub alfa-chlorowcopoksydo-

2

wej jako podstawnika, na który działa się metyloaminą i siarką.

Produkty wytwarzane nowym sposobem według wynalazku stanowią pochodne benzimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę niższą alkoksylową, fenyłową lub para-fluorofenyłową. Grupa R-(CO)-NH- jest podstawiona w cząsteczce benzimidazolu w pozycji 5 lub 6. Pod słowem niższa grupa alkoksylowa oznaczająca R rozumie się prosty lub rozgałęziony krótki łańcuch rodnika alkoksylowego, zawierającego od jednego do około dziesięciu atomów węgla. Korzystne są związki o wzorze 1, w których R oznacza grupę izopropoksylową, fenyłową lub para-fluorofenyłową.

Produkty te odznaczają się wybitną aktywnością przeciw robakom i z tego powodu są cenione na rynku.

Związki o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, odznaczają się wybitną aktywnością jako środki przeciw robakom i z tego względu są z korzyścią stosowane w leczeniu robaczyc u zwierząt. Schorzenie, lub grupa schorzeń zwanych ogólnie robaczycą (helminthiasis), jest spowodowane przedostaniem się do organizmu zwierzęcia pasożytniczych robaków o łacińskiej nazwie helminthia.

Robaczycą stanowi powszechny i poważny problem ekonomiczny w hodowli zwierząt domowych takich jak świnia, owce, krowy, kozy psy

i drób. Oprócz tasiemców, grupa robaków zwanych nematodami jest przyczyną rozpowszechnionych i często poważnych infekcji u wielu rodzajów zwierząt. Pewne rodzaje nematod wywołują przykre infekcje również u ludzi, szczególnie w klimacie tropikalnym. Najbardziej rozpowszechnionym rodzajem nematod atakujących zwierzęta są *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Heterakis* i *Ancylostoma*. Niektóre z nich jak *Trichostrongylus*, *Nematodirus* i *Cooperia* atakują przede wszystkim jelita, podczas gdy inne jak *Haemonchus* i *Ostertagia* osiedlają się przeważnie w żołądku.

Schorzenia pasożytnicze zwane robaczycami są przyczyną anemii, niestrawności, osłabienia, utraty wagi, ciężkich uszkodzeń ścianek kiszek i jelit, zaś w przypadkach nie leczonych często powodują śmierć zaatakowanego przez nie zwierzęcia. Karbaminiany i acyloaminobenzimidazole wytworzone sposobem według wynalazku wykazały nieoczekiwanie dużą aktywność przeciwko tym robakom.

Przy stosowaniu ich w charakterze środków przeciwoznaczycowych można je podawać doustnie, w dawkach jednostkowych w postaci kapsułek, pigułek, tabletek lub lekarstw w postaci ciekłej. Lek ciekły stanowi zazwyczaj zawiesinę lub dyspersję substancji aktywnej wraz z nośnikiem, takim jak bentonit oraz ze środkiem zwilżającym lub podobnym środkiem pomocniczym. Leki stałe zawierają również najczęściej środek przeciwpieniący.

Kapsułki i pigułki składają się z substancji aktywnej, zmieszanej z nośnikiem, np. skrobią, talkiem, stearynianem magnezu lub fosforanem dwuwapniowym. Jeśli środek przeciwoznaczycowy podawany jest zwierzętom w paszy, to należy ją z nim gruntownie zmieszać lub użyć jej jako przykrywki, albo stosować go w postaci pastylek dodawanych do gotowej paszy. Związki przeciwoznaczycowe wytworzone sposobem według wynalazku można podawać zwierzętom również w innej formie, np. w postaci zastrzyków dożołądkowych, domięśniowych lub dotchawicowych, w tym przypadku benzimidazol rozpuszcza się lub dysperguje w nośniku ciekłym.

Optymalna ilość substancji aktywnej stosowana w celu uzyskania najlepszych wyników zależy oczywiście od rodzaju benzimidazolu, od gatunku leczonego zwierzęcia oraz typu i groźności robaczycy. Na ogół dobre wyniki uzyskano podając związki wytworzone według wynalazku doustnie w ilości od 5 do 125 mg na 1 kg wagi zwierzęcia, przy czym cała ta dawka może być podana od razu lub można ją podzielić na drobniejsze dawki, rozłożone na stosunkowo krótki okres czasu, np. 1—2 dni. Stosując związki otrzymane sposobem według wynalazku najlepsze wyniki leczenia robaczyc uzyskano u zwierząt domowych, stosując jednorazową dawkę w ilości 10—70 mg/kg wagi. Technika aplikowania tych środków zwierzętom jest znana w praktyce weterynaryjnej.

Środki przeciwoznaczycowe, wytwarzane sposobem według wynalazku, znalazły najpierw zastosowanie w leczeniu i/lub zapobieganiu robaczycy

u zwierząt domowych, takich jak owce, krowy, konie, psy, świnie i kozy, są one jednak skuteczne również w przypadku leczenia robaczyc, które trapią i inne zwierzęta.

Celem wynalazku jest znalezienie takiego sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolu, który by ominął lub w inny sposób złagodził trudności tkwiące w dotychczasowych sposobach wytwarzania.

Celem wynalazku jest dalej znalezienie nowego sposobu wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze 1 przez cyklizację, tzn. zamknięcie pierścienia.

Osiągnięcie podanych wyżej celów i korzyści zapewnia niniejszy wynalazek, podając nowy sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)-benzimidazoli o wzorze 1 przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę niższą alkoksylową, fenylową lub para-fluorofenylową, przy czym grupa R-(CO)-NH- występuje w cząsteczce w pozycji 5 lub 6, zaś R₁ oznacza chlorowcopodstawioną grupę acetylową, acetylową lub alfa-chlorowcoepoksydową, z tioformamidem, zaś w przypadku gdy R₁ oznacza grupę acetylową z metyloaminą i siarką, a następnie wydzielenie wytworzonego produktu.

Jako surowce wyjściowe stosuje się takie związki o wzorze 2, w których R₁ oznacza grupę acetylową, chlorowcopodstawioną acetylową (tzn. podstawioną chlorem, bromem, jodem lub fluorem) lub alfa-chlorowcoepoksydową, (tzn. podstawioną chlorem, bromem, jodem lub fluorem). Związki o wzorze 1 można wytwarzać według wynalazku przez reakcję tych surowców wyjściowych z niektórymi środkami utleniającymi w odpowiednich warunkach, o których będzie mowa niżej.

W przypadku, gdy R₁ oznacza grupę acetylową, związki o wzorze 1 można otrzymać przez reakcję 2-acetylobenzimidazolu o wzorze 2 z tioformamidem lub z mieszaniną metyloaminy i siarki.

Reakcja z tioformamidem polega zasadniczo na utlenianym zamknięciu pierścienia i przeprowadza się ją przez zadanie 2-acetylobenzimidazolu 50—200 procentowym nadmiarem tioformamidu w obecności środka utleniającego. Jako środki utleniające można stosować chlorek sulfurylu, chlorowce, np. brom lub chlor, kwas chlorosulfonowy, siarkowy lub azotowy, trójtlenek siarki, siarkę, chlorek tionylu i inne środki, tego typu. Środki utleniające można stosować w dowolnej ilości, lecz najlepsze wyniki uzyskuje się przy użyciu ilości równomolowej w przeliczeniu na ilość wziętego do reakcji 2-acetylobenzimidazolu.

Tioformamid można stosować czysty lub techniczny. Co więcej, w razie potrzeby, tioformamid można wytwarzać in situ w trakcie reakcji przez poddanie reakcji formamidu z pięciosiarczkiem fosforu.

Reakcję prowadzi się przez zmieszanie reagentów w podwyższonej temperaturze, przy czym przy reakcji periodycznej czas trwania reakcji wynosi 3—24 godzin. Temperatura reakcji wynosi 75°—150°C, korzystnie 90°—110°C. Mieszaninę reakcyjną dogodnie jest ogrzewać na łaźni parowej to jest do około 100°C.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się, wlewa do wodnego roztworu alkoholu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez dodatkowy okres czasu około 1 godziny, po czym po zateżeniu roztworu oddziela się wydzielony produkt.

Reakcję tę można również prowadzić przez ogrzewanie równomolowych ilości 2-acetylobenzimidazolu i metyloaminy w obecności co najmniej dwóch równoważników molowych siarki, korzystnie 4–7 równoważników. Reakcję prowadzi się ogrzewając mieszaninę reagentów do temperatury od około 250°–500°C, korzystnie 350°C w ciągu 1–18 godzin na szarżę. Przy tym sposobie wytwarzania korzystnie jest prowadzić reakcję w zatopionej rurze w wybranej temperaturze.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się, wygotowuje z nadmiarem alkoholu i sączy w celu oddzielenia nierozpuszczalnych substancji. Następnie roztwór alkoholowy rozcieńcza się równą ilością wody, zaś stały produkt wydziela przez zateżenie roztworu i odsączenie.

W przypadku, gdy w surowcu wyjściowym o wzorze 2 R_1 oznacza chlorowcopodstawioną grupę acetylową, zamknięcie pierścienia tiazolowego w celu otrzymania związków o wzorze 1 można dokonać przez reakcję z tioformamidem przy stosunku molowym tioformamidu do 2-chlorowcoacetylo-benzimidazolu 1:1–4:1, korzystnie 2:1. Stosowany tioformamid może być czysty lub techniczny. Co więcej, tioformamid można w razie potrzeby wytworzyć in situ przez reakcję formamidu z pięciosiarczkiem fosforu.

Reakcję korzystnie jest prowadzić w obecności rozpuszczalnika, przy czym ilość użytego rozpuszczalnika nie jest istotna. Jako rozpuszczalniki można stosować alkohole, w szczególności etanol, wodę, węglowodory aromatyczne i alifatyczne, eter etylowy, octany alkilowe, jak octan izopropylu i octan etylu, dwumetylosulfotlenek oraz mieszaniny wody z rozpuszczalnymi w wodzie rozpuszczalnikami organicznymi.

Reakcję prowadzi się przez załadowanie surowca wyjściowego do rozpuszczalnika i powolne dodawanie tioformamidu w ciągu krótkiego okresu czasu. Podczas dodawania tioformamidu temperaturę reakcji utrzymuje się w granicach od -5°C do +10°C. Po zakończeniu dodawania otrzymaną mieszaninę ogrzewa się powoli do około 25°C, w ciągu godziny i utrzymuje w tej temperaturze dalsze 6 do około 48 godzin. Następnie korzystnie jest przelać mieszaninę reakcyjną do nadmiaru wody z lodem, zubożnić zasadą, np. kwaśnym węglanem lub węglanem metalu alkalicznego i uzyskać stały produkt oddzielić przez sączenie.

Jeśli R_1 w surowcu wyjściowym o wzorze 2 oznacza rodnik alfa-chlorowcoepoksydowy, wówczas związek o wzorze 1 można otrzymać przez reakcję z tioformamidem. Według wynalazku epoksydowy surowiec wyjściowy poddaje się reakcji zasadniczo z równomolową ilością tioformamidu, korzystnie z około 0,9–1,1 mola tioformamidu na mol związku epoksydowego. Stosowany tioformamid może być czysty lub techniczny lub też można go w razie potrzeby wytworzyć in situ przez reakcję formamidu z pięciosiarczkiem fosforu.

Reakcję można prowadzić w obecności lub w nieobecności rozpuszczalnika, przy czym można go użyć w dowolnej ilości. W ogólności jako rozpuszczalnik może służyć każda nie reaktywna, niepolarna lub polarna ciecz organiczna. Stwierdzono, że odpowiednimi rozpuszczalnikami do reakcji są alkohole, w szczególności etanol, lub mieszaniny alkoholi z wodą.

Reakcję prowadzi się przez załadowanie wyjściowego surowca epoksydowego, tioformamidu, w razie potrzeby i rozpuszczalnika, do kolby i ogrzewanie do temperatury w granicach od 50°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, lub do temperatury około 110°C w przypadku gdy reakcja przebiega bez rozpuszczalnika. Ogrzewanie prowadzi się aż do zakończenia reakcji, co w przypadku procesu periodycznego wymaga dla uzyskania optymalnej wydajności od około 3–18 godzin. Po zakończeniu ogrzewania produkt można wydzielić przez ochłodzenie do około 0°C i odsączenie stałej substancji.

We wszystkich wyżej podanych reakcjach wydzieloną stałą substancję można oczyścić w miarę potrzeby przez rekrytalizację z mieszaniny wody i alkoholu i uzyskać czysty produkt.

W wyżej opisanych reakcjach można naturalnie stosować inne równoważne i łatwe do przewidzenia surowce. Oczywiście też jest, że reakcje te, opisane wyżej jako periodyczne, można prowadzić także w sposób ciągły w znanej aparaturze. Ponadto, chociaż opisane wyżej reakcje prowadzono przy ciśnieniu atmosferycznym, można tu oczywiście stosować w razie potrzeby ciśnienia zarówno niższe, jak i wyższe od atmosferycznego.

Sole złożone związków o wzorze 1 można otrzymać przez reakcję tych ostatnich z odpowiednimi kwasami. Tym sposobem można otrzymać sole kwasów organicznych i nieorganicznych, jak chlorowdorki, azotany, kwaśne siarczany, podfosforyny, fosforany, dwualkilofosforany, cukrzany, cyklaminy, metanosulfoniany, sulfaminy, mleczany, maloniany, maleiniany, askorbiniany, pirogromiany, cytryniany, gliceryniany, glukoniany, glukoroniany, glicerofosforany, etylosiarczany i inne. Sole aminowe można również otrzymać przez reakcję z odpowiednią aminą. W razie potrzeby można również stosować jako środki przeciwbaczące sole nietoksyczne.

Surowce wyjściowe do reakcji według wynalazku można otrzymać w jakikolwiek dogodny znany sposób. Oczywiście, sposób, który jest szczególnie odpowiedni do wytwarzania związków wyjściowych typu wyrażonego wzorem 2 posługuje się tanimi i łatwo dostępnymi surowcami, co zwiększa atrakcyjność sposobu według wynalazku.

Przy syntezie związku o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę acetylową, wychodzi się z orto-nitropodstawionej fenylenodwuaminy, w której grupa nitrowa znajduje się w pozycji orto do jednej grupy aminowej, zaś w pozycji meta lub para do drugiej grupy aminowej. W sposobie tym w nitropodstawionej fenylenodwuaminie najpierw acyluje się grupę meta- lub para-aminową otrzymując potrzebny karbaminian lub amid. Acylowanie można przeprowadzić działając na dwuami-

nę chlorowcomrówczanem, np. niżsoalkoksychloromrówczanem, otrzymując karbaminian, lub też halogenkiem benzoilu lub para-fluorobenzoilu otrzymując amid. Reakcję prowadzi się znanymi sposobami w łagodnych warunkach, uzyskując pochodne jednoacylowe. Oczywiście kwasy, bezwodniki i estry, odpowiadające wyżej wspomnianym chlorowcomrówczanom i halogenkom benzoilu, można również stosować w znany sposób do reakcji acylowania.

Po acylacji pozostała grupa orto-nitrową redukuje się znanymi sposobami w łagodnych warunkach uwadarniających, otrzymując N_4 -acylo-1,2,4-fenylenotrójaminę lub N_5 -acylo-1,2,5-fenylenotrójaminę.

Surowce wyjściowe, w których R_1 oznacza grupę acetylową, można wtedy otrzymać przez reakcję odpowiedniej fenylenotrójaminy z dwuetyloketalem pirogronianu etylu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ksylenie i usunięcie etanolu przez azotropową destylację. Następnie mieszaninę zadaje się kwasem i wydziela 2-acetylobenzimidazol o wzorze 3.

Pochodne chlorowcoacetylowe, w których R_1 oznacza grupę chlorowcoacetylową, można otrzymać z pochodnych acetylowych o wzorze 3 przez działanie na nie bromem lub chlorem w obecności chlorku glinowego w temperaturze około 0°C i wydzielanie utworzonej chlorowcopochodnej z mieszaniny reakcyjnej.

Surowiec wyjściowy epoksydowany, w którym R_1 oznacza grupę α -chlorowcoepoksydową, otrzymuje się wychodząc z 2,4- lub z 2,5-dwunitrochlorobenzenu i działając nań 2-chlorowcoallilaminową w etanolu w temperaturze bliskiej wrzenia roztworu, w obecności zasady, np. octanu metalu alkalicznego, przy czym powstaje produkt przejściowy o wzorze 4.

Grupę 4- lub 5-nitrową oraz N-oksydową poddaje się jednocześnie redukcji takimi środkami redukującymi, jak np. żelazo sproszkowane z kwasem solnym w roztworze alkoholowym w temperaturze bliskiej wrzenia rozpuszczalnika. Po zmieszaniu wszystkich składników dodaje się powoli kwasu, mieszaninę gotuje przez pewien czas pod chłodnicą zwrotną, po czym alkalizuje rozcieńczonym (15%) roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i przesącza na gorąco. Przesącz rozcieńcza się dodatkową ilością alkoholu i zakwasza kwasem siarkowym, otrzymując sól amino-siarczanową, z której przez zubożenie uzyskuje się wolną zasadę.

Po zakończeniu reakcji redukcji wolne grupy aminowe w pozycji 5 lub 6 poddaje się acylowaniu przez działanie chlorowcomrówczanem, przy czym powstają pochodne karbaminowe, lub też przez działanie halogenkiem benzoilu, otrzymując amidy, jak to opisano wyżej przy związkach 2-acetylopodstawionych.

Otrzymany w powyższy sposób acetylowany związek o wzorze 5, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, epoksyduje się przez reakcję z równomolową ilością kwasu nadbenzoesowego lub z równoważną ilością związku nadtlenowego w temperaturze od około 0° — 5°C tak długo, aż po-

brana próbka wykaże nieobecność czynnego tlenu. Oznaczenie to można wykonać standardową metodą wydzielania jodu z jodanu sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się wtedy rozcieńczoną zasadą, a stały produkt wydziela się z ekstraktu przez zateżenie i odsączenie, dając surowiec wyjściowy o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę α -chlorowcoepoksydową.

Produkty przejściowe występujące w sposobie według wynalazku nie wymagają wyodrębniania czy też oczyszczania przed wprowadzeniem ich do następnej fazy reakcji. Natomiast oczywiste jest, że tym czystsze otrzyma się produkty końcowe, im czystszych użyje się surowców wyjściowych.

Do wyjaśnienia istoty wynalazku służą poniższe przykłady, które jednakże w niczym nie ograniczają jego zakresu. Przykłady I—VI objaśniają sposób wytwarzania produktów przejściowych, a przykłady VII—X przedstawiają sposób według wynalazku.

Przykład I. Synteza 2-acetylo-benzimidazolu. Mieszaninę równomolowych ilości (0,1 mola) N_4 -izopropoksykarbonyloamino-1,2,4-fenylenotrójaminy i dwuetyloketalu pirogronianu etylu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 1000 ml ksyleny w atmosferze suchego azotu. Wydzielający się etanol usuwano wraz z ksylenem przez destylację w ciągu trzech godzin aż do osiągnięcia 100 ml końcowej objętości mieszaniny reakcyjnej. Gorącą mieszaninę ochłodzono do temperatury 35°C , a następnie zadano 10 ml stężonego kwasu solnego. Po wymieszaniu w temperaturze 35°C przez 15 minut mieszaninę ochłodzono do temperatury 0°C i odsączono. Produkt przemyto dwukrotnie 25 ml zimnej wody i raz 25 ml ksyleny o temperaturze 0°C , a następnie wysuszono pod próżnią do stałej wagi, uzyskując czysty 2-acetylo-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że użyto jako surowca wyjściowego N_4 -benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminy. Zachowując te same warunki reakcji i tok postępowania otrzymano czysty 2-acetylo-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol.

Przykład II. Bromowanie 2-acetylobenzimidazolu. Mieszaninę 0,1 mola 2-acetylo-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazolu z przykładu I i 75 ml bezwodnego eteru ochłodzono do temperatury 0°C na łaźni z lodem i dodano 0,1 g bezwodnego chlorku glinowego. Następnie, utrzymując temperaturę 0°C , dodano porcjami 0,1 mola bromu z taką szybkością, że zabarwienie czerwone znikło przed dodaniem następnej porcji bromu. Po prze-reagowaniu całej ilości bromu dodano 100 ml wody z lodem w ciągu 5—10 minut, a następnie z mieszaniny, która rozdzieliła się na dwie fazy usunięto eter pod niewielką próżnią.

Otrzymaną breję poddano dojrzewaniu przez pół godziny w temperaturze 0°C , po czym odsączono. Stały produkt przemyto zimną wodą do zaniku reakcji kwaśnej, a następnie wysuszono pod próżnią do stałej wagi. Suchy surowy produkt przekryształizowano z bezwodnego alkoholu izopropylowego, uzyskując czysty 2-(2-bromoacetylo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że

jako surowiec wyjściowy użyto 2-acetylo-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol z przykładu I. Utrzymując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(2-bromoacetylo)-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol.

Przykład III. Alkilowanie przy azocie i zamknięcie pierścienia: Do energicznie mieszanego wrzącego roztworu 0,1 mola 2,4-dwunitrochlorobenzenu w 100 ml etanolu dodano kroplami w ciągu pół godziny roztworu 0,105 mola 2-chloroalliloaminy i 0,105 mola octanu sodowego w mieszaninie 30 ml etanolu i 50 ml wody. Mieszaninę ogrzewano, mieszając, pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym ochłodzono na łaźni z lodem. Po ochłodzeniu w temperaturze 0°C przez 18 godzin, wydzieloną stałą substancję odsączono i przekrystalizowano z etanolu, uzyskując czysty 6-nitro-2-(1-chlorowinylo)-tlenek benzimidazolu.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy użyto 2,5-dwunitrochlorobenzen. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, otrzymano czysty 5-nitro-2-(1-chlorowinylo)-1-tlenek benzimidazolu.

Przykład IV. Redukcja grup nitrowych i N-oksydowej: Do wrzącej mieszaniny 0,1 mola 6-nitro-2-(1-chlorowinylo)-1-tlenku benzimidazolu z przykładu III, 0,6 mola sproszkowanego żelaza i 40 ml 0%-go alkoholu etylowego dodano, mieszając, kroplami w ciągu 1/2 godziny roztwór 0,024 mola stężonego kwasu solnego w 10 ml 50%-go alkoholu etylowego. Po zakończeniu dodawania kwasu mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną jeszcze dwie godziny.

Gorącą mieszaninę zadano aż do wystąpienia wyraźnego odczynu alkalicznego obliczoną ilością 15%-go alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego i natychmiast, zanim oстыła, przesączono. Przesącz rozcieńczono 40 ml etanolu, a następnie silnie zakwaszono 6 N kwasem siarkowym. Wykryształizowaną sól kwasu siarkowego i aminy odsączono, przemyto etanolem i wysuszono. Surową wolną zasadę aminową, otrzymaną przez zobojętnienie roztworu soli aminy w wodzie, przekrystalizowano z toluenu, uzyskując czysty 6-amino-2-(1-(1-chlorowinylo)-benzimidazol.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 5-nitro-2-(1-chlorowinylo)-1-tlenek benzimidazolu z przykładu III. Utrzymując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty 5-amino-2-(1-chlorowinylo)-benzimidazol.

Przykład V. Acylowanie grupy aminowej: Do zawiesiny 0,1 mola 6-amino-2-(1-chlorowinylo)-benzimidazolu z przykładu IV w zimnym roztworze (5°C) 0,15 mola kwaśnego węglanu sodowego w 200 ml wody dodano kroplami w ciągu godziny w temperaturze 5°C 0,10 mola chloromrówczanu izopropylu. Po zakończeniu dodawania chloromrówczanu mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 5°C przez 3 godziny, a następnie podnoszono stopniowo temperaturę do 25°C w ciągu dalszych 3 godzin. Wydzieloną stałą substancję odsączono, przemyto dwukrotnie 25 ml zimnej (5°C) wody i wysuszono na powietrzu. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z alkoholu izopropy-

lowego uzyskano czysty 2-(1-chlorowinylo)-6-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 5-amino-2-(1-chlorowinylo)-benzimidazol z przykładu IV, a jako czynnika acylującego użyto chlorku p-fluorobenzoilu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi uzyskano czysty 2-(1-chlorowinylo)-5-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol.

Przykład VI. Epoksydowanie grupy olefinowej: Do zimnego (5°C) roztworu 0,11 mola kwasu nadbenzoesowego w 200 ml chloroformu dodano 0,1 mola 2-(1-chlorowinylo)-6-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazolu z przykładu V. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 0–5°C aż do momentu stwierdzenia nieobecności aktywnego tlenu standardową metodą wydzielania jodu z roztworu jodanu potasowego. Zimną mieszaninę reakcyjną w chloroformie ekstrahowano następnie 3 razy po 100 ml roztworu przygotowanego przez rozpuszczenie 25 g bezwodnego węglanu potasowego i 5 g kwaśnego siarczanu sodowego w 400 ml wody. Warstwę chloroformową odwodniono nad siarczanem sodowym, oddestylowano do suchej pozostałości pod próżnią, a surowy produkt przekrystalizowano z mieszaniny etanolu z eterem, uzyskując czysty 2-(1-chloroepoksyetylo)-6-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-(1-chlorowinylo)-5-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol z przykładu V. Utrzymując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(1-chloroepoksyetylo)-5-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol.

Przykład VII. Synteza tiazolu przez utlenianie zamknięcie pierścienia. Mieszaninę 0,2 mola 2-acetylo-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazolu z przykładu I i 0,4 mola technicznego tioformamidu ogrzewano przez 18 godzin na łaźni parowej w obecności 0,2 mola chlorku siarczyny. Mieszaninę ochłodzono do temperatury 25°C i wprowadzono do 1000 ml 50%-go roztworu wodnego metanolu. Po ogrzaniu pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę mieszaninę przesączono w celu usunięcia nierozpuszczalnych produktów ubocznych, zaś przesącz zatężono pod próżnią do połowy pierwotnej objętości.

Otrzymaną papkę pozostawiono w celu dojrzewania na 1 godzinę w temperaturze 0–5°C, a następnie odsączono. Produkt przemyto 2 razy po 50 ml zimnej wody i wysuszono w eksykatorze do stałej wagi. Surowy produkt przekrystalizowano z alkoholu izopropylowego, uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240–242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-acetylo-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol z przykładu I, a jako czynnika utleniającego 0,4 mola bromu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248–249°C.

Przykład VIII. Tworzenie pierścienia tiazolo-

wego przy użyciu siarki i metyloaminy: Równomolową (0,1 mola) mieszaninę 2-acetylo-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazolu z przykładu I i metyloaminy z dodatkiem 4,0 równoważników molowych siarki ogrzewano w zatopionej rurze w ciągu 5 godzin w temperaturze 250°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, ogrzano do wrzenia z 200 ml metanolu, a uzyskany roztwór metanolowy przesączono w celu usunięcia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń. Gorący przesącz rozcieńczono taką samą ilością wody, a otrzymany roztwór zatężono przez destylację próżniową do objętości 200 ml. Wydzieloną po zatężeniu substancję stałą odsączono przemyto wodą i wysuszono. Po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-acetylo-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol z przykładu I z dodatkiem 2,5 równoważnika molowego siarki, zaś temperaturę utrzymywano 410°C. Zachowując te same pozostałe warunki reakcji, oraz stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Przykład IX. Tworzenie pierścienia tiazolowego z alfa-chlorowcoetonów Do mieszaniny 0,1 mola 2-(2-bromoacetylo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazolu z przykładu II i 50 ml bezwodnego etanolu o temperaturze 0°C dodano kroplami w ciągu 15 minut 0,2 mola technicznego tioformamidu. Mieszaninę ogrzewano powoli do temperatury 25°C w ciągu godziny i pozostawiono w tej temperaturze przez 48 godzin. Mieszaninę reakcyjną przelano następnie do 200 ml wody z lodem, a utworzoną wodną zawiesinę zobojętniono kwasnym węglanem sodowym. Wydzieloną stałą substancję odsączono, przemyto wodą i wysuszono do stałej wagi w temperaturze 50°C w suszarce próżniowej. Surowy produkt przekrystalizowano z 50%-go wodnego roztworu metanolu, uzyskując czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-(2-bromoacetylo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol z przykładu II oraz 0,3 mola tioformamidu a jako rozpuszczalnika użyto dwumetylosulfotlenku. Zachowując te same warunki reakcji oraz stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

Przykład X. Tworzenie pierścienia tiazolowego ze związku epoksydowego: Mieszaninę 0,1 mola 2-(1-chloroepoksyetylo)-6-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazolu z przykładu VI, 0,11 mola technicznego tioformamidu i 75 ml bezwodnego etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 14 godzin. Mieszaninę ochłodzono na łaźni z lodem do temperatury 0°C, po czym przesączono. Odsączoną substancję stałą przemyto 25 ml zimnego (0°C) etanolu, wysuszono na powietrzu, a następnie przekrystalizowano z 50%-go metanolu, uzyskując czy-

sty 2-(4-tiazolilo)-6-izopropoksykarbonyloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

Powyższą reakcję powtórzono z tą różnicą, że jako surowiec wyjściowy zastosowano 2-(1-chloroepoksyetylo)-5-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol z przykładu VI, a jako rozpuszczalnika do reakcji użyto 50%-go wodnego roztworu metanolu. Zachowując te same warunki reakcji i stosując te same zabiegi, uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5-p-fluorobenzoiloamino-benzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Sole z kwasami i aminami produktów otrzymanych w przykładach można wytworzyć przez reakcję wolnej zasady z kwasem lub aminą w sposób opisany wyżej. Na przykład chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie 0,1 mola wolnej zasady w rozpuszczalniku takim jak woda (75 ml) lub innym odpowiednim rozpuszczalniku, a następnie dodanie 0,11 mola stężonego kwasu solnego. Temperatura wzrasta powoli do 25°C, przy czym szybko wydziela się produkt stały. Otrzymaną papkę ochładza się do temperatury 0°C sączy, a stałą substancję przemywa wodą i suszy. W podobny sposób można otrzymać i inne sole lub też wytwarzać jedne z drugich przez rekombinację na żywicach jonowymiennych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę niższą alkoksylową, fenylową, lub p-fluorofenylową, grupa R-(CO)-NH- występuje w cząsteczce w położeniu 5 lub 6, **znamienny tym**, że benzimidazol o ogólnym wzorze 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie i R₁ oznacza grupę acetylową, chlorowcoacetylową lub alfa-chlorowcoepoksydową poddaje się reakcji z tioformamidem w obecności czynnika utleniającego, gdy R₁ oznacza grupę acetylową w obecności rozpuszczalnika, gdy R₁ oznacza grupę chlorowcoacetylową, gdy R₁ oznacza grupę alfa-chlorowcoepoksydową w obecności lub w nieobecności rozpuszczalnika, zaś gdy R₁ oznacza grupę acetylową poddaje się reakcji z metyloaminą i siarką.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy R₁ oznacza grupę acetylową jako czynnik utleniający stosuje się chlorek siarki, chlor, brom, kwas chlorosulfonowy, kwas siarkowy, kwas azotowy, trójtlenek siarki, siarka lub chlorek tionylu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że tioformamid stosuje się w 50—200%-owym nadmiarze i reakcję prowadzi się w temperaturze około 100°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy R₁ oznacza grupę chlorowcoacetylową reakcję prowadzi się przez działanie na benzimidazol jako surowiec wyjściowy tioformamidem w temperaturze od około -5°C do +10°C.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosunek molowy tioformamidu do benzimidazolu wynosi 1:1 — 4:1.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, np. alkoholu, wody, węglowodorów aroma-

13

tycznych lub alifatycznych, octanów alkilów, eteru etylowego, dwumetylosulfotlenku lub mieszanin wody z mieszającymi się z nią rozpuszczalnikami organicznymi.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy R_1 oznacza grupę alfa-chlorowcoepoksydową reakcję prowadzi się przez działanie na benzimidazol jako surowiec wyjściowy tioformamidem w temperaturze około 50°C—100°C.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika w temperaturze jego wrzenia.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol lub mieszaninę wody i alkoholi.

14

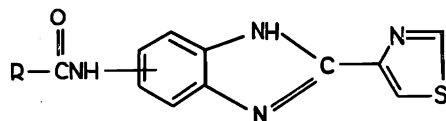
10. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że tioformamid wytwarza się in situ przez reakcję formamidu z pięćsiarczkiem fosforu.

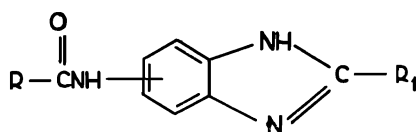
12. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że gdy R_1 oznacza acetyl reakcję prowadzi się przez działanie na surowiec wyjściowy metyloaminą i nadmiarem siarki w temperaturze około 250—500°C.

13. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że stosuje się 2—6 moli siarki na 1 mol benzimidazolu jako surowca wyjściowego.

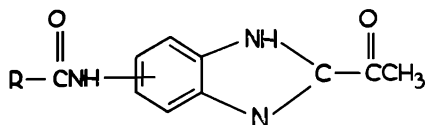
14. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w zatopionej rurze w temperaturze około 350°C.



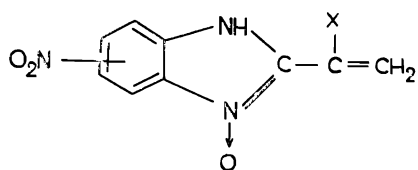
WZOR 1



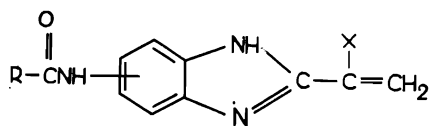
WZOR 2



WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5