



do patentu nr _____
Patent dodatkowy

Zgłoszono: 25.06.1969 (P 1.34397)

Pierwszeństwo: 28.06.1968 (Kanada)

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.02.1976

MKP C07d 49/38
C07d 99/10

Int. Cl.²
C07D 417/04
C07D 235/04
C07D 277/02

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Robert Lewis Ellsworth, David Fred Hinkley,
Erwin Frederick Schoenewaldt

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

Sposób wytwarzania 2-/4-tiazolilo/benzimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)benzimidazoli, znajdujących zastosowanie jako środków przeciworobacze w leczeniu robaczy. Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania benzimidazoli podstawionych w pozycji 2 rodnikiem 4-tiazolilowym a następnie w części fenolowej pierścienia benzimidazolowego podstawionych w pozycji 5 lub 6 grupą amidową.

Benzimidazole podstawione w pozycji 2 różnymi podstawnikami były już opisywane jako związki mające najróżnorodniejsze zastosowanie. Wiadomo, że niektóre z tych związków, zwłaszcza 2-heteroarylo-5-aminobenzimidazole, posiadają własności przeciworobacze, niektóre zaś stosowane są jako antymetabolity.

Związki te zostały przedstawione w amerykańskim opisie patentowym nr 3017415. Niektóre 2-heteroarylo-5-aminobenzimidazole zostały również opisane i zastrzeżone w literaturze patentowej, jak na przykład w belgijskim opisie patentowym nr 655925. Mimo że wymienione związki zostały uznane jako działające przeciw robaczycy, nadal prowadzone są badania nad bardziej skutecznymi środkami przeciw robakom, które są odporne całkowicie lub częściowo na znane związki. Zgodnie z obecnym wynalazkiem podano sposób wytwarzania związków o wysokiej aktywności i szerokim zakresie działania przeciwrobaczego.

Pochodne benzimidazoli otrzymywane nowym

2

sposobem według wynalazku można przedstawić wzorem ogólnym 1, w którym R oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkoksylową o 1—10 atomach węgla, grupę fenylową lub p-fluorofenylową, a grupa o wzorze 5 znajduje się w pozycji 5 lub 6 pierścienia.

Duże znaczenie mają związki o wyżej podanym wzorze ogólnym 1, w którym R stanowi grupę izopropoksylową, fenylową lub p-fluorofenylową.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 mające własności środków przeciworobaczych można łatwo otrzymać nowym sposobem według wynalazku, który polega na tym, że fenylendwuaminę o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z tiazolem o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ oznacza grupę —CN, —COOH, —COX, lub —CONH₂, lub R₂ oznacza grupę o wzorze 4, przy czym R₃ stanowi grupę alkilową o 1—4 atomach węgla a X jest atomem chlorowca.

Zgodnie z wynalazkiem stwierdzono, że benzimidazole o wyżej podanym wzorze ogólnym 1 można otrzymać bezpośrednio w reakcji dwuamin o wzorze ogólnym 2 z pochodną tiazolu o wzorze ogólnym 3. Sposób ten przedstawiono na załączonych schematach 1 i 2. Podstawniki R, R₁, R₂ mają wyżej podane znaczenie.

Jak wynika ze schematu, ogólna reakcja polega na jednoczesnym przyłączeniu tiazolu i zam-

3

knęciu pierścienia części imidazolinowej w cząsteczce benzimidazolu, przy czym przebieg reakcji zależy od zastosowanych reagentów oraz warunków w jakich prowadzi się proces.

W sposobie według wynalazku, związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z tiazolem o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze 4, przy czym R_3 i X mają wyżej podane znaczenie. W wyniku kondensacji tworzy się produkt pośredni, który przez ogrzewanie ulega cyklizacji i uzyskuje się produkt końcowy o wyżej podanym wzorze ogólnym 1.

W tym przypadku podstawiona o-fenylenodwuamina oraz sól alkilo-tiazolilokarboksyimidu-4, najkorzystniej chlorowodorek, reagują ze sobą w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze z utworzeniem produktu pośredniego — chlorowodoru, jak wynika to ze schematu reakcji. Następnie przez ogrzanie produktu pośredniego następuje cyklizacja z jednoczesnym wydzielaniem amoniaku, który wraz z chlorowodorem oddziela się w postaci chlorku amonowego. Cała ta reakcja zachodzi oczywiście jedno-stopniowo.

Wyjściowa pochodna tiazolu w postaci soli karboksyimidu wprowadza do środowiska reakcji odczyn kwasowy potrzebny do przebiegu procesu. Najlepsze wyniki uzyskuje się stosując około 1—3 moli 4-tiazolilokarboksyimidu na 1 mol fenylenodwuaminy. Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności rozpuszczalnika. Ilości rozpuszczalnika nie odgrywają większej roli. Chociaż korzystniejsze jest stosowanie rozpuszczalnika, należy podkreślić, że można tę reakcję prowadzić bez rozpuszczalnika w temperaturze około 120°C.

W środowisku rozpuszczalnika reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 50—150°C w ciągu 1—24 godzin. Jako rozpuszczalnik stosuje się w tym przypadku chlorowcowęglowodory, jak chloroform, czterochlorek węgla, alkohole, jak alkohol etylowy i izopropylowy oraz węglowodory, jak toluen i ksylen. Reakcję tę można również prowadzić stosując inne równoważne rozpuszczalniki.

Postępuje się w ten sposób, że reagenty wprowadza się do rozpuszczalnika, mieszaninę ogrzewa się tak długo aż nastąpi przereagowanie. Następnie mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, stały produkt oddziela i oczyszcza znanym sposobem.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, w przypadku kiedy reagentem jest związek o wzorze 3, w którym R_2 oznacza grupę $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CCOR}_3$ lub $-\text{CONH}_2$, końcowy produkt można otrzymać tak, że pochodną o-fenylenodwuaminy i podstawiony tiazol poddaje się reakcji w obecności jednej równoważnej ilości silnego kwasu, bez rozpuszczalnika w temperaturze 150—200°C albo też składniki reakcyjne ogrzewa się w wodnym środowisku kwasu w temperaturze 150—200°C. Stwierdzono, że reakcja ta prowadzi do korzystnego otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1.

Powyższą reakcję można przeprowadzić stosując równoważne ilości substancji wyjściowych

4

i w obecności dowolnego silnego kwasu. Korzystnie jest stosować kwasy mineralne, jak kwas solny lub siarkowy, oraz kwas octowy.

Postępuje się w ten sposób, że reagenty wprowadza się do roztworu kwasu, korzystnie do roztworu silnego kwasu w środowisku wodnym i mieszaninę ogrzewa do 150—200°C aż do pełnego przereagowania. Po zakończeniu reakcji roztwór chłodzi się i produkt wyodrębnia znanym sposobem.

Pomimo, że omawiano dotychczas prowadzenie tej reakcji pod ciśnieniem atmosferycznym, należy uważać, że można ją również prowadzić pod ciśnieniem wyższym lub niższym od atmosferycznego, przy czym oczywiście temperatura ulegnie odpowiedniej zmianie. Dogodnie jednak jest stosować ciśnienie atmosferyczne. Ponadto należy podkreślić, że wszystkie wyżej opisane reakcje prowadzone okresowo można w łatwy sposób przeprowadzić w procesie ciągłym. Wynalazek zatem obejmuje ciągły sposób prowadzenia tych reakcji.

Sole addycyjne związków o wzorze ogólnym 1 z kwasami można otrzymać poddając reakcji te związki z odpowiednimi kwasami. W ten sposób można otrzymać sole organiczne i nieorganiczne, którymi są chlorowodorki, azotany, kwaśne siarczany, fosforany, fosforany, dwualkylfosforany, cukrzany, cyklomeniany, metanosulfoniany, aminosulfoniany, mleczańskie, maleniany, maleiniany, askorbiniany, cytryniany, gliceryniany, glukoniiany, klikuroniany, glicerofosforany, etylsulfoniany i inne.

Pochodne fenylenodwuaminy o wzorze ogólnym 2, stosowane w sposobie według wynalazku jako substancje wyjściowe, można otrzymać dowolnymi metodami. Zwłaszcza nadająca się do zastosowania jest metoda oparta na użyciu jako reagentów wyjściowych fenylenodwuaminy zawierających grupę nitrową w położeniu orto w stosunku do jednej grupy aminowej oraz w położeniu meta lub para w stosunku do drugiej grupy aminowej. Związki te są łatwo dostępne oraz tanie. Tym sposobem meta- lub para-fenylenodwuaminę podstawioną w pozycji orto grupę nitrową poddaje się najpierw reakcji acylacji jednej grupy aminowej z utworzeniem karbaminianu lub amidu. Reakcję tę można przeprowadzić łącząc dwuaminę z halogenomrówczanem w celu otrzymania karbaminianu, bądź też z halogenkiem benzoilu lub halogenkiem p-fluorobenzoilu w celu otrzymania amidu. Reakcję prowadzi się w łagodnych warunkach znanymi sposobami uzyskując odpowiednią monoacylo pochodną. Należy podkreślić, że w reakcji acylacji można stosować zarówno kwasy, bezwodniki jak również estry odpowiadające wyżej wymienionym halogenomrówczanem i halogenkom kwasów.

Uzyskaną tym sposobem N-acylo-o-nitrofenylenodwuaminę poddaje się następnie redukcji w łagodnych warunkach przez uwodornienie w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora, uzyskując związki o wzorze ogólnym 2. Produkt ten stosuje się następnie w syntezie

5

z pochodnymi tiazolu o wzorze ogólnym 3, które w chemii są dobrze znane.

Substancje wyjściowe używane w procesie będącym przedmiotem wynalazku można otrzymać także innymi metodami, jednakże wyżej opisane postępowanie stanowi dogodną drogę do uzyskania tych produktów. Należy podkreślić, że reagenty, te stosowane w sposobie według wynalazku nie wymagają dodatkowego oczyszczania. Oczywiście, użycie czystych substancji wyjściowych prowadzi do otrzymania bardziej czystego produktu finalnego.

Jak już podano wyżej, związki o wzorze ogólnym 1 otrzymywane sposobem według wynalazku, mają własności silnych środków przeciwo-robaczych i są stosowane przy leczeniu robaczy zwierząt. Choroba ewentualnie grupa chorób znana pod ogólną nazwą robaczy jest spowodowana przez wtargnięcie pasożytniczych robaków zwanych ogólnie „helminami” do organizmu zwierząt. Robaczycia stanowi ważny problem ekonomiczny, ponieważ atakuje zwierzęta domowe, jak świnie, owce, bydło, kozy, psy i drób. Grupa pasożytów należąca do robaków pod nazwą „obleńce” powoduje często szeroko rozpowszechnioną zarazę zwierząt. Niektóre rodzaje obleńców wywołują również ciężkie schorzenia u ludzi, zwłaszcza w klimacie tropikalnym. Najbardziej rozpowszechnionymi pasożytami atakującymi wyżej wymienione zwierzęta są: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Bunestomum*, *Cestophagestomum*, *Chabertia*, *Trichuris* (cienkogłowiec), *Ascaris*, *Capillaria*, *Heterakis* i *Ancylostoma*. Niektóre z tych pasożytów, jak *Trichostrongylus*, *Nematodirus* i *Cooperia* atakują głównie przewód pokarmowy, zaś takie jak *Haemonchus* i *Ostertagia* przeważnie tylko żołądek. Zakażenie pasożytami zwane robaczycą wywołuje anemię, osłabienie, ubytek wagi, ciężkie uszkodzenie ścian przewodu pokarmowego i jeżeli nie jest leczone — prowadzi do zgonu zwierzęcia. Stwierdzono, że karbaminiany i acyloaminobenzimidazole, otrzymywane sposobem według wynalazku, wykazują nieoczekiwanie wysoką aktywność jako środki przeciwo-robacze.

Wymienione związki jako środki przeciwo-robacze mogą być wprowadzone do organizmu zwierząt w odpowiednich dawkach pod postacią kapsulek, tabletek, drażetek lub jako ciekłe preparaty. Jako preparaty ciekłe stosuje się zwykle zawiesinę wodną bądź w postaci dyspersji wraz ze środkiem dyspergującym, którym jest np. bentonit, oraz ze środkiem zwilżającym lub podobną substancją pomocniczą. Ciekłe preparaty zawierają również środki zapobiegające pienieniu. Kapsułki i tabletki składają się z substancji czynnej i masy pomocniczej jak skrobia, talk, stearynian magnezu lub kwaśny fosforan wapnia. Jeżeli środki przeciwo-robacze podaje się zwierzętom wraz z karmą należy je dokładnie rozmieszać w karmie, można też dodawać je w postaci granulek do gotowej karmy. Ewentualnie wymienione preparaty, otrzymane sposobem według wynalazku, można podawać zwierzętom w postaci zastrzyków podskórnych, domięśniowych i dożylnych. W ta-

6

kim przypadku benzimidazol jest rozpuszczony lub zdyspergowany w ciekłej substancji nośnej.

Optymalne dawki substancji czynnej potrzebne do osiągnięcia pozytywnych wyników leczenia są uzależnione od rodzaju zastosowanego benzimidazolu, gatunku leczonego zwierzęcia oraz od typu choroby. W przypadku doustnego podawania leku wytwarzanego sposobem według wynalazku, dobre wyniki uzyskuje się stosując od 5 do 125 mg na kg wagi zwierzęcia. Ta całkowita dawka może być podawana jednorazowo ewentualnie porcjami w stosunkowo krótkim czasie 1—2 dni. Stosując skuteczne środki otrzymane sposobem według wynalazku uzyskuje się pozytywne wyniki w leczeniu robaczy zwierząt domowych już przy stosowaniu dawki 10—70 mg substancji czynnej na 1 kg wagi zwierzęcia podanej jednorazowo. Technika podawania zwierzętom wymienionych preparatów jest dobrze znana pracownikom weterynarii.

Chociaż środki przeciwo-robacze wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują w głównej mierze zastosowanie w leczeniu i/lub profilaktyce robaczy zwierząt domowych, jak owce, bydło, konie, psy, świnie i kozy, nadają się one również do leczenia robaczy innych zwierząt.

Wynalazek ilustrują bliżej następujące przykłady, które nie ograniczają jednak zakresu wynalazku, przy czym w przykładzie I podano wytwarzanie substratów o wzorze 2.

Przykład I. Otrzymywanie fenylenodwuamin

A. 0,1 mola 2-nitro- N_4 -izopropoksykarbonylo-p-fenylenodwuaminy w 700 ml alkoholu etylowego poddaje się uwodornieniu w temperaturze 25°C pod ciśnieniem wodoru 3,15 atm w obecności 3,8 g katalizatora, którym jest 5%-owy pallad naniesiony na węglu. Reakcję prowadzi się aż do całkowitego zużycia wodoru. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowuje się, filtrat zateża się przy jak najniższej temperaturze pod próżnią aż do uzyskania gęstej zawiesiny, którą odsącza się w atmosferze azotu. Surowy produkt przemywa się 25 ml zimnego (0°C) etanolu, następnie suszy w przepływie azotu do stałej wagi. Otrzymana N_4 -izopropoksykarbonylo-1,2,4-fenylenotrójamina posiada bardzo dobrą jakość i nie wymaga dalszego oczyszczania. Wydajność produktu wynosi powyżej 90%.

B. Stosując podobne warunki reakcji i środki jak w przykładzie IA z wyjściowej 2-nitro- N_4 -benzoilo-p-fenylenodwuaminy uzyskuje się N_4 -benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminę.

C. Stosując te same warunki reakcji oraz środki jak w przykładzie IA z wyjściowej 2-nitro- N_5 -p-parafluorbenzoilo-1,5-fenylenodwuaminy uzyskuje się N_5 -p-fluorbenzoilo-1,2,5-fenylenotrójaminę.

Przykład II. Reakcja dwuaminy i soli karboksymidu z jednoczesną cyklizacją.

A. Równomolową mieszaninę (0,1 mol) N_4 -izopropoksykarbonylo-1,2,4-fenylenotrójaminy otrzymaną według przykładu IA i chlorowodoru estru metylowego tiazolilo-4-karboksymidu w 250 ml chloroformu ogrzewa się przez 16 godzin

pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do 25°C, stały produkt odfiltruje, przemywa chloroformem i suszy na powietrzu do stałej wagi. Przez rekrytalizację surowego produktu z mieszaniny woda-metanol (1:1) uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

B. Postępuje się według przykładu IIA z tym, że jako wyjściową aminę stosuje się N₄-benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminę według przykładu IB, zaś jako rozpuszczalnik alkohol etylowy. Po przekrytalizowaniu uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

C. Postępuje się według przykładu IIA z tym, że jako wyjściową aminę stosuje się N₅-p-fluorobenzoilo-1,2,5-fenylenotrójaminę według przykładu IC, zaś jako rozpuszczalnik toluen. Po przekrytalizowaniu uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-3(6)-fluorobenzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Przykład III. Reakcja dwuaminy i podstawionego tiazolu

A. Równomolową mieszaninę (0,1 mola) składającą się z N₄-izopropoksykarbonylo-1,2,4-fenylenotrójaminy otrzymanej według przykładu IA, 4-cyjanotiazolu i kwasu solnego ogrzewa się przez 6 godzin do temperatury 175°C, następnie chłodzi do temperatury 25°C, stały produkt odfiltruje, przemywa wodą i suszy na powietrzu do stałej wagi. Przez rekrytalizację surowego produktu z mieszaniny woda-metanol (1:1) uzyskuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

B. Postępuje się jak w przykładzie IIIA z tym, że jako wyjściową aminę stosuje się N₄-benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminę według przykładu IB, zaś jako tiazolowy składnik reakcji stosuje się kwas 4-tiazolokarboksylowy. Dla zapewnienia środowiska kwasowego stosuje się kwas siarkowy. Po przekrytalizowaniu otrzymuje się czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

C. Postępuje się według przykładu IIIA z tym, że jako wyjściową aminę stosuje się N₅-p-fluorobenzoilo-1,2,5-fenylenotrójaminę otrzymaną według przykładu IC, zaś jako tiazolowy składnik reakcji stosuje się chlorek 4-tiazokarbonylowy. Stosując te same warunki reakcji i technikę postępowania uzyskuje się czysty 2-(tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzolilobenzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Wydajności otrzymanych produktów jak to opisano w punktach A, B i C wahają się w granicach ponad 90%.

Sole produktów, uzyskanych z poszczególnych przykładów, z kwasami i aminami można otrzymać przez reakcję wolnej zasady z kwasem i/lub aminą. Tak na przykład chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie 0,1 mola zasady w rozpuszczalniku, którym może być woda lub inny odpowiedni rozpuszczalnik (75 ml), i dodanie do roztworu 0,11 mola stężonego kwasu solnego.

Temperatura powoli podnosi się do 35°C i szybko wytrąca się stały produkt. Uzyskaną zawiesinę chłodzi się do 0°C, filtruje, produkt przemywa się wodą i suszy. W podobny sposób można otrzymać inne sole. Można też stosując podwójny rozkład przeprowadzić jedną sól w drugą za pomocą wymieniaczy jonowych.

Przykład IV. Otrzymywanie benzimidazolu z dwuaminy i podstawionego tiazolu

A. Mieszaninę złożoną z 0,1 mola N₄-izopropoksykarbonylo-1,2,4-fenylenotrójaminy otrzymanej w przykładzie I-A, takiej samej ilości molowej 4-cyjanotiazolu i kwasu solnego ogrzewano do 175°C przez 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 25°C, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono na powietrzu do stałej wagi. Surowy produkt przekrytalizowano z wody i metanolu, zmieszanych ze sobą w stosunku 1:1. Otrzymano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

B. Czynności technologiczne powtarzano jak w przykładzie IV-A. Jako aminę wyjściową zastosowano N₄-benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminę otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie I-C, jako reagent tiazolowy kwas 4-tiazolokarboksylowy, a jako kwas kwas siarkowy. Po zakończeniu reakcji i uzyskaniu surowego produktu, ten ostatni poddano rekrytalizacji uzyskując w ten sposób czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

C. Utrzymując takie same warunki techniczne i takie same parametry reakcji jak w przykładzie IV-A oraz stosując jako aminę wyjściową N₅-p-fluorobenzoilo-1,2,5-fenylenotrójaminę otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie I-C, oraz jako reagent tiazolowy chlorek 4-tiazolilowy, otrzymano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoilobenzimidazol o temperaturze topnienia 179—180°C.

Przykład V. Bezpośrednia reakcja dwuaminy i tiazolo-4-karboksyaldehydu

A. Mieszaninę złożoną z 0,1 mola N₄-izopropoksykarbonylo-1,2,4-fenylenotrójaminy otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie I-A i 0,1 mola tiazolilo-4-karboksyaldehydu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 250 ml wody zawierającej jeden równoważnik octanu miedziowego tak długo, dopóki nie zaobserwowano zaniku niebieskiego koloru soli miedzi. Wydzielającą się sól miedziową usunięto przez filtrację, po czym zawieszono ją z powrotem w gorącej wodzie o temperaturze 75°C. Do zawiesiny wprowadzano siarkowodor w nadmiarze, powodując wytrącenie się osadu. Osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Po przesączeniu, usunięciu siarczku miedzi i rekrytalizacji surowego produktu z 50%-owego wodnego roztworu metanolu uzyskano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-izopropoksykarbonyloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 240—242°C.

B. Stosując jako substancję wyjściową N₄-benzoilo-1,2,4-fenylenotrójaminę, otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie I-B, w tych samych warunkach reakcyjnych i technicznych, otrzyma-

no czystą 2-(4-tiazolilo)-5(6)-benzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 248—249°C.

C. Utrzymując takie same warunki reakcyjne i techniczne jak w przykładzie IV-A i stosując jako substancję wyjściową N₅-p-fluorobenzoilo-1,2,5-fenylenotrójamine, otrzymano czysty 2-(4-tiazolilo)-5(6)-p-fluorobenzoiloaminobenzimidazol o temperaturze topnienia 279—280°C.

Zastrzeżenia patentowe

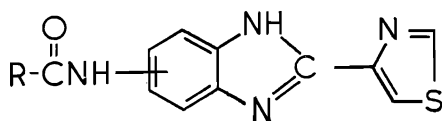
1. Sposób wytwarzania 2-(4-tiazolilo)benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza liniową lub rozgałęzioną grupę alkoksylową zawierającą 1—10 atomów węgla, grupę fenylową lub p-fluorofenylową, zaś grupa o wzorze 5 występuje w pozycji 5 lub 6 pierścienia benzimidazolowego, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji fenylenodwuaminę o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z tiazolem o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ oznacza grupę —CN, —COX, COOH, —CONH₂, lub R₂ oznacza grupę o wzorze 4, przy czym R₃ stanowi grupę

alkilową o 1—4 atomach węgla a X jest atomem chlorowca.

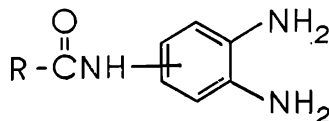
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako tiazolowy składnik reakcji stosuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 50°C—150°C w obecności rozpuszczalnika takiego jak alkohole, chlorowcowane węglowodory oraz węglowodory aromatyczne.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako tiazolowy składnik reakcji stosuje się związek o wzorze 6, w którym R₃ oznacza grupę metylową, przy czym reakcję prowadzi się w obecności chloroformu w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

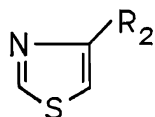
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako tiazolowy składnik reakcji stosuje się związek o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ oznacza grupę —CN, —COOH, —CONH₂, —COX, w którym R₃ i X mają znaczenie podane w zastrz. 1, przy czym reakcję prowadzi się w obecności kwasu mineralnego w temperaturze 150—200°C w środowisku wodnym.



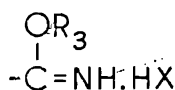
WZÓR 1



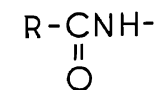
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



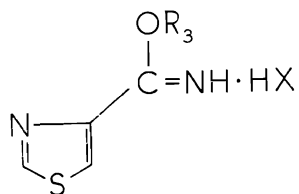
WZÓR 5

Errata

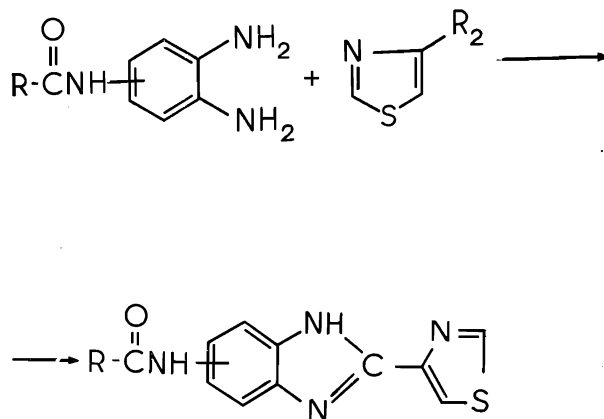
Łam: 7, wiersz 21

Jest: -zolilo)-3(6)-fluorobenzoiloaminobenzimidazol o tem-

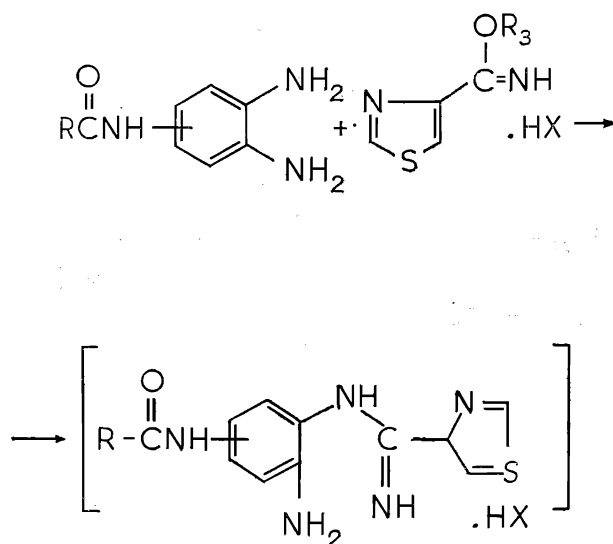
Powinno być: -zolilo)-3(6)-p-fluorobenzoiloaminobenzimidazol o tem-



WZÓR 6



Schemat 1



Schemat 2

