



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.08.77 (P. 200449)

Pierwszeństwo: 27.08.76 dla zastrz. 17—18
Luksemburg

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1980

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²

C07D 235/24

Twórcy wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, niższą grupę alkoksycarbonylową, grupę hydroksymetylową, niższą grupę alkoksymetylową lub niższą grupę alkanoiloksymetylową, R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy alifatyczny rodnik alkilowy, a Ph oznacza grupę 1, 2-fenylenową, zawierającą rodnik $R_1-C/ = O/-$ i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec, pod warunkiem, iż R_1 wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony a R_2 stanowi rodnik etylowy i R stanowi grupę acetoksymetylową, oraz soli ze związkami o wzorze 1, wykazującymi właściwości solotwórcze.

Rodniki i związki określone przymiotnikiem niższe zawierają zwłaszcza co najwyżej 7, korzystnie co najwyżej 4, atomy węgla.

Niższą grupą alkanoiloksymetylową jest np. grupa acetoksymetylowa, propionyloksymetylowa, butyryloksymetylowa, izobutyryloksymetylowa, waleroiloksymetylowa, kaproiloksymetylowa lub piwaloiloksymetylowa.

Niższą grupą alkoksylową oznacza np. grupę

2

metoksylową, etoksylową, n-propyloksylową, izopropyloksylową, n-butoksylową, izobutyloksylową, III-rz.-butyloksylową, n-pentyloksylową lub n-heksyloksylową.

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

Chlorowcem jest zwłaszcza chlorowiec o liczbie atomowej co najwyżej 35, to jest fluor, chlor lub brom.

Rodnik cykloalkilowy o 3—8 atomach węgla w pierścieniu stanowi np. rodnik cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy lub cyklooktylowy.

Solami są sole związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, z zasadami. Takimi solami są zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole z zasadami, w szczególności sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, np. sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe, nadto sole amoniowe z amoniakami lub aminami, korzystnie z niższymi alkiloaminami lub z niższymi hydroksyalkiloaminami, np. z trójmetaloaminą, trójetyloaminą lub z dwu- lub trój-/2-hydroksyetylo/aminą.

Te nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują one zwłaszcza działania przeciwalergiczne, które mogły zostać stwierdzone np. na szczurach w dawkach około 0,03—10

mg/kg po podaniu dożylnym i w dawkach około 1–100 mg/kg po podaniu doustnym w próbie biernej anafilaksji na skórze (odczyn PCA), którą przeprowadza się analogicznie do metody opisanej przez Goose i Blair'a w *Immunology*, tom 16, strona 749 (1969), przy czym bierną anafilaksję na skórze wywołuje się sposobem, opisanym przez Ovary'ego w *Progr. Allergy*, tom 5, strona 459 (1958).

W tym badaniu modelowym np. w przypadku doustnego aplikowania substancji czynnej w dawce A mg/kg na około 15 minut przed czynnikiem uczulającym stwierdzono następujące wartości zahamowania odczynu PCA: kwas 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2: 34% (A = 30); kwas 5-butyrylo-1, 6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2: 57% (A = 1); 5-butyrylo-1, 6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 sodowy: 80% (A = 1); kwas 5/6-butyrylobenzimidazolokarboksylowy-2: 45% (A = 100); 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylan-2 etylowy: 79% (A = 1); (5-butyrylo-1, 6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol: 80% (A = 3); kwas 5-butyrylo-6-chloro-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2: 50% (A = 3); 2-etoksymetylo-6-metylobenzimidazol: 71% (A = 1); /5-benzoiolo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol: 41% (A = 3); 5-butyrylo-6-metoksy-1-metylobenzimidazol: 26% (A = 3); 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1, 6-dwumetylobenzimidazol: 79% (A = 1); /1, 6-dwumetylo-5-izobutyrylobenzimidazolilo-2/-metanol: 52% (A = 1) i [1, 6-dwumetylo-5-/2-metylobutyrylo/-benzimidazolilo-2]-metanol: 64% (A = 1).

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

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

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie te związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, albo oznacza niższą grupę alkoksycarbonylową, wykazującą niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksylową lub etoksylową, grupę hydroksymetylową, albo oznacza niższą grupę alkoksymetylową, wykazującą niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksylową lub etoksylową, lub oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową, wykazującą niższą grupę alkanoiloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, np. grupę acetoksylową, propionyloksylową lub

piwaloiloksylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, III-rz.-butylowy, n-pentylowy, neopentylowy n-heksylowy lub n-heptylowy rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, albo oznacza ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksylową, i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, rodnik fenyloowy, R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a Ph oznacza grupę 1,2-fenyleneową, zawierającą rodnik o wzorze R₁-C/=0/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną niższym rodnikiem alkilowym o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupą metoksylową, i/lub atomem chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atomem chloru lub bromu, przy czym rodnik o wzorze R₁-C/=0/- zajmuje jakiekolwiek odpowiednie do podstawienia położenie, korzystnie położenie -4 i -5 grupy 1,2-fenyleneowej, pod warunkiem, iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony a R₂ oznacza rodnik etylowy i R stanowi grupę acetoksymetylową oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami tych związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się przede wszystkim związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową, albo oznacza niższą grupę alkoksycarbonylową, wykazującą niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksylową lub etoksylową, albo oznacza grupę hydroksymetylową, albo oznacza niższą grupę alkoksymetylową, wykazującą niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksylową lub etoksylową, lub oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową wykazującą niższą grupę alkanoiloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, np. acetoksylową, R'₁ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butylowy, III-rz.-butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy lub n-heptylowy, albo oznacza rodnik cykloalkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, np. rodnik cyklopropylowy lub cykloheksylowy, albo rodnik fenyloowy, R'₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a R₂ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksylową, lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze R'₁-C/=0/- i grupa R₂, o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, mogą zajmować dowolne z odpowiednich do podstawienia połączeń, korzystnie połączenia -5 i -6 pierścienia benzimidazolowego, pod warunkiem, iż

R'_1 zawiera co najmniej dwa atomy węgla, gdy R_2 oznacza atom wodoru, R'_2 oznacza rodnik etylowy, a R' oznacza grupę acetoksymetylową, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami tych związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się korzystnie związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową lub hydroksymetylową, albo oznacza niższą grupę alkoksycarbonylową lub alkoksymetylową, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. metoksyłową lub etoksyłową, R'_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, korzystnie o co najwyżej 4, atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy lub III-rz.-butylowy, R'_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 4 atomach węgla, np. grupę metoksyłową, lub atom chlorowca o liczbie atomowej co najwyżej 35, np. atom chloru, przy czym rodnik o wzorze $R'_1-C(=O)-$ i grupa R_2 , o ile grupa ta jest różna od atomu wodoru, zajmują korzystnie położenia -5 lub -6 pierścienia benzimidazolowego, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami tych związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie korzystnie związki o wzorze 1a, w którym R' oznacza albo grupę karboksylową albo hydroksymetylową, R'_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7, np. o 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub n-butyłowy, R'_2 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, przy czym rodnik $R'_1-C(=O)-$ zajmuje położenie -5 a niższy rodnik alkilowy R_2 zajmuje położenie -6 pierścienia benzimidazolowego, oraz sole, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami tych związków o wzorze 1a, w którym R' oznacza grupę karboksylową.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem, polegającym według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym jeden z rodników X_1 i X_2 oznacza grupę o wzorze $-C(=O)-R$ a drugi oznacza atom wodoru, lub jego sól, poddaje się cyklizacji, i tak otrzymany związek ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze 1 i/lub otrzymany wolny związek solotwórczy ewentualnie przekształca się w sól, lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól.

Jako sole substratów o wzorze 2 stosuje się korzystnie sole addycyjne z kwasami, takie jak chlorowcowodorki, np. chlorowodorki związków, w których R oznacza ewentualnie zetyfikowaną lub zestryfikowaną grupę hydroksymetylową, albo sole z metalami alkalicznymi lub sole amoniowe, np. sole sodowe, związków, w których R oznacza grupę karboksylową.

Cyklizacja następuje w znany sposób w temperaturze normalnej lub zwłaszcza w przypadku wytwarzania związków, w których R oznacza ewentualnie zetyfikowaną grupę hydroksylową, w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze około 50–160°C, a przede wszystkim w temperaturze około 110–140°C, celowo w obecności kwaśnego środka kondensacyjnego, takiego jak kwas chlorowcowodorowy, np. kwas solny, i/lub w obecności środka wiążącego kwas, np. dwucykloheksylokarbodwuimidu, a korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, np. w atmosferze azotu.

Poprzedni wariant sposobu jest szczególnie odpowiedni do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie zetyfikowaną grupę hydroksymetylową, a które to związki można następnie dogodnie w znany sposób przeprowadzić w inne związki o wzorze 1.

Substraty o wzorze 2 wytwarza się celowo in situ, gdy odpowiednią 1,2-fenylendwuaminę, podstawioną rodnikiem acylowym o wzorze $R_1-C(=O)-$ i ewentualnie zawierającą jeszcze dalsze podstawniki, lub jej sól addycyjną z kwasem, np. jej chlorowodorek, poddaje się reakcji z kwasem o wzorze $R-COOH$ lub z jego odpowiednią reaktywną pochodną, korzystnie z jego estrem, takim jak niższy ester alkilowy, amidem, bezwodnikiem lub halogenkiem kwasowym, np. z ewentualnie zetyfikowanym kwasem glikolowym albo z chloro- lub bromoszczawianem etylowym, w razie potrzeby w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, takiego jak niższy alkanol, np. w obecności metanolu lub etanolu i/lub ogrzewając w temperaturze 50–160°C, np. w temperaturze około 110–140°C stosowane jako substrat 1,2-fenylendwuaminy można otrzymywać z odpowiedniego związku 1,2-nitroanilinowego na drodze znanej redukcji, np. reakcji za pomocą chemicznego środka redukcyjnego, takiego jak podsiarczyny sodowy, lub za pomocą odpowiednio zaktywowanego wodoru, takiego jak wodór katalitycznie zaktywowany katalizatorem z metali szlachetnych w środowisku zasadowym, np. nikiem Raney'a w środowisku metanolu lub etanolu. W odmianie tej metody można także ten 1,2-nitroanilinowy produkt pośredni poddawać reakcji z wyżej wspomnianym kwasem, takim jak kwas glikolowy lub szczawowy, albo z jego odpowiednią pochodną, np. z kwasem glikolowym lub niższym chloroszczawianem alkilowym, a następnie redukować grupę nitrową, np. wodorem w obecności niklu Raney'a.

Stosowane do wytwarzania substratów o wzorze 2 związki 1,2-nitroanilinowe, a ile nie są one znane, można wytwarzać np. wychodząc z odpowiednich chlorobenzenów o wzorze $H-PhH-Cl$, acylując je w znany sposób, np. na drodze reakcji ze związkiem o wzorze $R_1-COHal$ lub R_1CO_2O w obecności tróchlorku glinowego, mierzając tak otrzymany związek o wzorze $R_1-CO-PhH-Cl$ układem kwas azotowy/kwas siarkowy i poddając reakcji tak otrzymany związek chloronitrowy o wzorze $R_1-CO-Ph/Cl-NO_2$ z amoniakiem lub z aminą o wzorze R_2NH_2 .

Związki wytworzone sposobem według wynalaz-

ku można przekształcać w znany sposób w inne związki o wzorze 1.

I tak w związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, można tę grupę znany-
mi sposobami estryfikacji przekształcać w zestry-
fikowaną grupę karboksylową. Można np. estry-
fikować na drodze traktowania odpowiednim
związkiem dwuazowym, takim jak niższy dwuazo-
alkan, odpowiednim acetalem niższego N,N-dwu-
alkilformamidu, np. dwuetylowym acetalem N,N-
dwumetyloformamidu lub metosiarczanem N,N-
dwumetyloformamidu, lub solą oksoniową, taką
jak niższy czterofluoroboran lub sześćfluorofos-
foran trójalkiloksoniowy, węglanem lub pirowę-
glanem, np. /piro/węglanem dwuetylowym, lub
organicznym siarczynem lub fosforynem, takim
jak niższy siarczyn dwualkilowy lub niższy fos-
foryn trójalkilowy, w obecności odpowiedniego
środka kwaśnego, takiego jak kwas p-toluenosul-
fonowy, albo alkoholem w obecności odpowiednie-
go środka kondensacyjnego, takiego jak środek
odwadniający, np. dwucykloheksylokarbodiimid,
albo, w celu utworzenia niższej grupy hydrokso-
alkilowej, niższym epoksyalkanem, np. tlenkiem
etylenu. Ponadto związek o wzorze 1, w którym
karboksylowa grupa R występuje w postaci soli,
np. w postaci soli metalu alkalicznego, takiej jak
sól sodowa, można poddawać reakcji z reaktyw-
nym estrem alkoholu, np. estrem mocnego kwasu,
takim jak odpowiedni halogenek, np. chlorek, bro-
mek lub jodek, lub dwupodstawiony siarczan, albo
związek o wzorze 1, w którym wolna grupa kar-
boksylowa R występuje w postaci bezwodnika, ko-
rzystnie jako grupa chlorowcówkarbonylowa, np.
chlorokarbonylowa, który można utworzyć np. na
drodze traktowania związku o wzorze 1, w którym
R stanowi grupę karboksylową, środkiem chlorow-
cującym, np. chlorkiem tionylu, można poddawać
reakcji z alkoholanem metalu lub z alkoholem
w obecności zasady wiążącej kwas, otrzymując
tak związek o wzorze 1, w którym R oznacza
zestryfikowaną grupę karboksylową. Przy tym
ewentualnie obecne w odczynniku estryfikującym
podstawniki mogą występować w postaci funkcyj-
nie przekształconej a następnie w związku o wzor-
rze 1, gdzie R stanowi podstawioną niższą grupę
alkoksykarbonylową, w której podstawniki wystę-
pują w funkcyjnie przekształconej postaci, mogą
być uwolnione. I tak jak odczynnik estryfikujący
można stosować np. chlorek 2,3-epoksypropylu
a w otrzymanym estrze można następnie 2,3-epo-
ksypropylowe ugrupowanie R hydrolizować do żą-
danego ugrupowania 2,3-dwuhydroksypropyloksy-
lowego.

Ponadto można w związku o wzorze 1, w któ-
rym R oznacza grupę hydroksymetylową, przepro-
wadzać tę grupę w znany sposób, np. na drodze
reakcji ze środkiem eteryfikującym, w zeteryfi-
kowaną grupę hydroksymetylową. Przykładowo
środkami eteryfikującymi są reaktywne estry od-
powiednich alkoholi, zwłaszcza ich estry z nie-
organicznymi kwasami, takimi jak kwas chloro-,
bromo- lub jodowodorowy lub kwas siarkowy,
albo z organicznymi kwasami sulfonowymi, np.
z kwasem metano-, benzeno-, p-bromobenzeno-

lub p-toluenosulfonowym, ponadto związki epo-
ksydowe wywodzące się z odpowiednich 1,2-dio-
li. Reakcja z omówionymi środkami eteryfikującymi
może nastąpić w znany sposób, przykładowo w
obecności wodoru metalu alkalicznego lub alko-
holanu metalu alkalicznego, np. wodoru sodowe-
go lub metanolanu sodowego, albo stosując pod-
dawany eteryfikacji związek w postaci soli, np.
soli sodowej. Ponadto w związku o wzorze 1, w
którym R oznacza grupę hydroksymetylową, estry-
fikuje się tę grupę w znany sposób, np. przez
bezpośrednią estryfikację odpowiednim kwasem
karboksylowym w obecności kwasu nieorganiczne-
go, np. kwasu chlorowodorowego lub kwasu siar-
kowego, albo przez reakcję z reaktywną pochodną,
np. z bezwodnikiem, takim jak bezwodnik lub
chlorek, albo z estrem, takim jak niższy ester alki-
lowy lub ester p-nitrofenylowy lub ester 2,4-dwu-
nitrofenylowy, tego kwasu karboksylowego, ewen-
tualnie w obecności kwaśnego lub przede wszy-
stkim zasadowego środka kondensacyjnego, w
przypadku reakcji z bezwodnikiem kwasowym np.
w obecności pirydyny a w przypadku reakcji
z estrem — np. w obecności alkoholu metalu
alkalicznego, takiego jak alkoholan sodowy lub
potasowy, przeprowadzając w zestryfikowaną gru-
pę hydroksymetylową R. Eteryfikację lub estry-
fikację grupy hydroksymetylowej można jednak
przeprowadzać tak, że grupę tę najpierw w zna-
ny sposób poddaje się reakcji z np. trójbromkiem
fosforu lub chlorkiem tionylu, przeprowadzając
w grupę chlorowcometylową, a następnie poddaje
się reakcji z alkoholanem metalu alkalicznego, np.
z alkoholanem sodowym, odpowiedniego alkoholu,
albo z solą metalu alkalicznego, np. z solą sodową
odpowiedniego kwasu karboksylowego.

Ewentualnie zestryfikowane grupy hydroksyme-
tylowe R można dalej utleniać do grup karboksy-
lowych a zeteryfikowane grupy hydroksymetylo-
we utleniać do zestryfikowanych grup karboksy-
lowych. Utlenianie to można przeprowadzać w zna-
ny sposób, np. na drodze reakcji z utleniającym
związkiem metalu ciężkiego, w przypadku grupy
hydroksymetylowej R korzystnie na drodze reakcji
z utleniającym związkiem zawierającym chrom
(VI) lub mangan (VII), np. z trójtlenkiem chromu
a zwłaszcza z nadmanganianem potasowym, a w
przypadku zeteryfikowanej grupy hydroksymety-
lowej R nadto na drodze reakcji ze związkiem
zawierającym mangan (IV), np. z dwutlenkiem
manganu. Przy tym*postępowanie to prowadzi się
korzystnie w obecności odpowiedniego rozpuszczal-
nika lub rozcieńczalnika, np. w obecności acetonu
lub pirydyny, lub ich, korzystnie wodnej, miesza-
niny i ewentualnie chłodząc lub ogrzewając, np.
w temperaturze około 0—80°C.

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

Otrzymane sole można w znany sposób prze-
kształcać w wolne związki, np. na drodze trakto-

wania ich kwaśnymi odczynnikami, takimi jak kwasy nieorganiczne.

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

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

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

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

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

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

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza napelniające, takie jak cukry, np. laktoza, sacharoza, mannit lub sorbit, preparaty celulozowe i/lub fosforany wapniowe, np. fosforan trójwapniowy lub dwuwodorofosforan wapniowy, dalej środki wiążące, takie jak klej skrobiowy z zastosowaniem np. skrobi kukurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyna, tragakant, metyloceluloza i/lub poliwinylpirolidon, i/lub w razie potrzeby środki rozkruszające, takie jak wyżej podane skrobie, nadto karboksymetyloskrobia, poprzecznie usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy lub jego sól, taka jak alginian sodowy. Środkami pomocniczymi są przede wszystkim środki regulujące płynność i środki poślizgowe, np. kwas krzemowy, talk, kwas stearynowy lub jego sole, takie jak stearynian magnezu lub stearynian

wapniowy, i/lub glikol polietylenowy. Rdzenie drażetek zaopatruje się w odpowiednie, ewentualnie na sok żołądkowy odporne powłoki, przy czym m. in. stosuje się stężone roztwory cukrów, ewentualnie zawierające gumę arabską, talk, poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy i/lub dwutlenek tytanu, roztwory lakiernicze w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników albo, w przypadku wytwarzania powłok odpornych na sok żołądkowy stosuje się roztwory odpowiednich preparatów celulozowych, takich jak octanoftalan celulozy lub ftalan hydroksypropylometylocelulozy. Do tabletek lub powłok drażetek można wprowadzać barwniki lub pigmenty, np. w celu identyfikacji lub do znakowania różnych dawek substancji czynnej.

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

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

Do dających się stosować doodbytniczo preparatów farmaceutycznych zaliczają się np. czopki, składające się z kompozycji substancji czynnej z podstawową masą czopkową. Jako podstawowa masa czopkowa nadają się np. naturalne lub syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, glikole polietylenowe lub wyższe alkohole. Nadto można stosować doodbytnicze kapsułki żelatynowe, zawierające kompozycję substancji czynnej z podstawową masą czopkową, a do podstawowych mas czopkowych zaliczają się np. ciekłe trójglicerydy, glikole polietylenowe lub węglowodory parafinowe.

Do pozajelitowego podawania nadają się przede wszystkim roztwory wodne substancji czynnej o postaci rozpuszczalnej w wodzie, np. soli rozpuszczalnej w wodzie, nadto zawiesiny substancji czynnej, takie jak oleiste zawiesiny do wstrzykiwań, przy czym stosuje się odpowiednie lipofilowe rozpuszczalniki lub zaróbki, takie jak oleje tłuszczowe, np. olej sezamowy, lub syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylowy lub trójglicerydy, albo nadają się wodne zawiesiny do wstrzykiwań, zawierające substancję podwyższającą lepkość, np. sól sodową karboksymetylocelulozy, sorbit i/lub dekstran, i ewentualnie stabilizatory.

Preparatami inhalacyjnymi do leczenia dróg oddechowych na drodze podawania nosowego lub podpodczekowego są np. aerozole lub rozpylacze, które substancję farmakologicznie czynną mogą rozpraszać w postaci pudru lub w postaci kropli roztworu lub zawiesiny. Preparaty o właściwościach rozpraszających puder zawierają oprócz substancji czynnej zazwyczaj ciekły gaz napędowy

o temperaturze wrzenia niższej niż temperatura pokojowa, oraz w razie potrzeby nośniki, takie jak ciekłe lub stałe niejonowe lub anionowe środki powierzchniowo czynne i/lub stałe rozcieńczalniki. Preparaty, w których substancja farmakologicznie czynna występuje w roztworze, zawierają oprócz tej substancji odpowiedni środek napędzający, nadto w razie konieczności dodatkowy rozpuszczalnik i/lub stabilizator. Zamiast gazu napędzającego można też stosować powietrze pod ciśnieniem, przy czym uzyskuje się je w zależności od potrzeby za pomocą urządzenia sprężającego lub rozprężającego.

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

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

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

Przykład I. Mieszaninę 44,6 g surowego 4,5-dwuamino-2-metylobutyrofenonu i 23 g kwasu glikolowego ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze wewnętrznej 130°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2,5 godziny. Brunatno-czarną masę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i rozpuszcza w około 300 ml 2n kwasu solnego; roztwór, zawierający brunatne płatki, zadaje się preparatem z węgla aktywowanego i sączy przez warstwę preparatu ziemi okrzemkowej (o nazwie Hyflo). Jasno brunatny przesącz doprowadza się dodatkiem stężonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego do odczynu o wartości pH=9. Całość chłodzi się na łaźni lodowej i odsącza się krystaliczny osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50° pod ciśnieniem 100 mm Hg w ciągu 6 godzin. Produkt ten rozpuszcza się w 100 ml gorącego etanolu, zadaje preparatem węgla aktywnego i sączy a przesącz rozcieńcza się 100 ml wody. Tak otrzymany (5-butyrylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol odsącza się

i przemywa wodą i eterem dwuetylowym, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 176–178°.

Substrat można otrzymać w sposób omówiony 5 niżej.

Zółto zabarwioną zawiesinę 900 ml 3-chlorotoluenu i 367,5 g chlorku glinowego (drobno sproszkowanego) zadaje się w ciągu 1 godziny 266 g chlorku kwasu masłowego. Podczas wkraplania 10 wywiązuje się gazowy chlorowódór; reakcja ta jest egzotermiczna (dopuszcza się wzrost temperatury do 70°) a chlorek glinowy rozpuszcza się. Po zakończeniu dodawania chlorku kwasu masłowego utrzymuje się mieszaninę reakcyjną aż do usta- 15 nia wywiązywania gazu w temperaturze 70° (w ciągu około 45 minut), po czym chłodzi się ją do temperatury 50° i wylewa na 2500 g lodu. Bierze się po dwie równe szarże i ekstrahuje octanem etylowym; ograniczony ekstrakt przemywa się dwukrotnie 2n kwasem solnym, jednokrotnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, dwukrotnie 2n wodnym roztworem węglanu so- 20 dowego i jednokrotnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Tak otrzymaną brunatną oleistą pozostałość destyluje się, otrzymując w temperaturze 160–163° pod ciśnieniem 14 mm Hg mieszaninę 4-chloro- 25 -2-metylobutyrofenonu i 2-chloro-4-metylobutyrofenonu.

1275 ml stężonego kwasu siarkowego, chłodzonego mieszaniną dwutlenek węgla/chloroform do 30 temperatury od –20° do –25°, intensywnie mieszając zadaje się w ciągu 10 minut kroplami 285,5 g mieszaniny 4-chloro-2-metylobutyrofenonu i 2-chloro-4-metylobutyrofenonu. Powstały roztwór 35 zadaje się w temperaturze od –20° do 25° w ciągu 30 minut mieszaniną 240 mln stężonego kwasu siarkowego i 75 ml 100% kwasu azotowego (o ciężarze właściwym d = 1,52), po czym nadal miesza 40 się w ciągu 15 minut w temperaturze podwyższającej się do –15°. Całość wylewa się do 8000 ml wody z lodem a wydzielony olej ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt organiczny przemywa się jednokrotnie wodnym roztworem wodorowęglanu 45 sodowego i jednokrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w podwójnej ilości metanolu i pozostawia w ciągu 16 godzin. Krystaliczny osad odsącza się, 50 przemywa zimną wodą i suszy w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 100 mm Hg w ciągu 18 godzin, otrzymując tak 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenon o temperaturze topnienia 71– 72°.

Roztwór 120,7 g 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu w 250 ml sulfolenku dwumetylowego 55 ogrzewa się do temperatury 95–100°, przy czym już podczas ogrzewania przepuszcza się silny strumień amoniaku. Całość traktuje się w ciągu dalszych 18 godzin w temperaturze 95–100° ga- 60 zowym amoniakiem, po czym chłodzi i wylewa do około 5000 ml mieszaniny lodu z wodą. Produkt rozpoczyna wytrącać się w postaci żywicy lecz krystalizuje podczas mieszania. Całość sączy się, zgrubny produkt rozciera się i przemywa wo- 65

da, po czym rozpuszcza się w około 1000 ml octanu etylowego. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 245 ml gorącego benzenu, zadaje preparatem węgla aktywnego i sączy; przesącz rozcieńcza się 490 ml eteru naftowego a krystaliczny 4-amino-2-metylo-5-nitrobutyrofenon o temperaturze topnienia 90—92° odsąca się.

Roztwór 66,6 g 4-amino-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu w 600 ml dioksanu i 150 ml wody mieszając ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zadaje w ciągu 15 minut kroplami roztworu 240 g podsiarczynu sodowego w 1050 ml wody. Mieszaninę reakcyjną nadal ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 15 minut, po czym w ciągu 30 minut zadaje się 150 ml stężonego kwasu solnego, przy czym osiąga się odczyn o wartości pH = 3 i tworzy się dość dużo dwutlenku siarki. Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się, pozostałość alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Tak otrzymany 4,5-dwuamino-2-metylobutyrofenon o temperaturze topnienia 84—87° stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład II. Przeprowadzenie 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu w 4,5-dwuamino-2-metylobutyrofenon może następować także w niżej podany sposób, przy czym jako substancję wyjściową można również stosować surową mieszaninę izomerów.

24,5 g surowego chloro-metylo-nitrobutyrofenonu (około 75% zawartości 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu) rozpuszcza się w 300 ml etanolu i wprowadza do autoklawu. Następnie wtłacza się 50 g amoniaku i ogrzewa w ciągu 12 godzin w temperaturze 100°. Całość odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, zadaje 200 ml 2 n kwasu solnego, ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°, chłodzi dodatkiem lodu do temperatury 10—15° i odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym i wreszcie dodając cykloheksan odparowuje. Krystaliczny 4-amino-2-metylo-5-nitrobutyrofenon odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa eterem naftowym. Substancja wykazuje temperaturę topnienia 92—95°.

66,7 g 4-amino-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu rozpuszcza się w 900 ml metanolu, zadaje 7 g niklu Raney'a i uwodornia w temperaturze 20—25° pod normalnym ciśnieniem. Po wchłonięciu 19,6 litra wodoru uwodornianie przerywa się, katalizator odsąca się, przesącza zadaje się 100 ml stężonego kwasu solnego a metanol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Tym razem krystaliczny chlorowodorek 4,5-dwuamino-2-metylobutyrofenonu odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa układem etanol/eter i suszy. Substancja ta wykazuje temperaturę topnienia powyżej 160° z częściowym rozkładem.

Przykład III. Mieszaninę 9,8 g 5-amino-2-metylo-4-metyloaminobutyrofenonu i 4,15 g kwasu

glikolowego ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 130°. Po upływie 150 minut produkt reakcji, łącznie z produktem z drugiej szarży 3 g 5-amino-2-metylo-4-metyloamino-butyrofenonu

i 1,27 g kwasu glikolowego, rozpuszcza się w 300 ml 2n kwasu solnego i sączy. Przesącz alkalizuje się; wytrącony olej ekstrahuje się 3 porcjami octanu etylowego, organiczny ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, suszy, sączy i odparowuje. Brunatna oleista pozostałość krystalizuje samorzutnie, po czym przekrystalizowuje się ją z octanu etylowego. Tak otrzymany 5-butyrolo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol wykazuje temperaturę topnienia 141,5—142,5°.

Substrat wytwarza się sposobem omówionym niżej.

Mieszaninę 24,1 g 4-chloro-2-metylo-5-nitro-butyrofenonu i 250 ml 33% roztworu metyloaminy w etanolu pozostawia się w temperaturze pokojowej; krystaliczny substrat rozpuszcza się powoli, przy czym pojawia się żółte zabarwienie. Reakcja ta jest lekko egzotermiczna, dlatego całość chłodzi się na łaźni wodnej, by uniknąć zbyt znacznego ulatniania się metyloaminy. Po upływie 20 minut roztwór całkowicie klaruje się, po czym rozpoczyna się strącać osad. Całość pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość zadaje się około 1000 ml eteru dwuetylowego, lodem i węglanem sodowym, wytrząsa i oddziela się warstwę organiczną. Przemywa się ją dwukrotnie wodą, a roztwór wodny ponownie przemywa się eterem dwuetylowym. Połączone roztwory organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do objętości około 300 ml, następnie całość rozcieńcza się 100 ml eteru naftowego i chłodzi. Żółto zabarwiony, krystaliczny 2-metylo-4-metyloamino-5-nitro-butyrofenon strąca się, odsąca się go, przemywa eterem naftowym i suszy na powietrzu. Substancja ta wykazuje temperaturę topnienia 107—108°.

Roztwór 4,7 g 2-metylo-4-metyloamino-4-nitrobutyrofenonu w 40 ml dioksanu rozcieńcza się wodą i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym w ciągu 10 minut zadaje się roztworem 16 g podsiarczynu sodowego w 70 ml wody, przy czym znika żółte zabarwienie mieszaniny reakcyjnej. Całość ogrzewa się nadal w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną, odczyn doprowadza się dodatkiem około 30 ml 6n kwasu solnego do wartości pH = 3 i ponownie ogrzewa się w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a w ciągu tego czasu ulatnia się dwutlenek siarki. Odczyn mieszaniny reakcyjnej doprowadza się do wartości pH = 2, ponownie ogrzewa się w ciągu około 5 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie odparowuje się dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem. Z roztworu, otrzymanego jako pozostałość, strąca się chlorowodorek 5-amino-2-metylo-4-metyloaminobutyrofenonu; zawieszinę chłodzi się, alkalizuje stężonym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Organiczny ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, suszy, sączy i odparowuje, otrzymując 5-amino-2-

-metylo-4-metyloamino-butyrofenon o temperaturze topnienia 126—128°.

Przykład IV. Przeprowadzenie 4-chloro-2-metylo-5-nitro-butyrofenonu w 4-amino-2-metylo-5-metyloamino-butyrofenon może następować też w

niżej podany sposób, przy czym jako substancję wyjściową można stosować surową mieszaninę izomerów.

Z 241 g surowego chloro-metylo-nitrobutyrofenonu (około 75% zawartości 4-chloro-2-metylo-5-nitro-butyrofenonu) sporządza się zawiesinę w 1200 ml etanolu i zadaje 1200 ml 33% roztworu metyloaminy, po czym wobec reakcji egzotermicznej następuje rozpuszczenie. Całość pozostawia się w ciągu 2 dni, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, zadaje 600 ml 2n kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°. Całość chłodzi się dodatkiem lodu do temperatury około 15°, odsącza się krystaliczny osad, przemywa wodą, rozpuszcza w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, pod zmniejszonym ciśnieniem, a wreszcie wobec dodatku cykloheksanu i eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 60—80°) odparowuje się chlorek metylenu, chłodzi i odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenon o temperaturze topnienia 105—107°.

59,1 g 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenonu rozpuszcza się w 1000 ml metanolu i zadaje 6 g niklu Raney'a, uwodorniając w temperaturze 20—25° pod ciśnieniem normalnym. Po wchłonięciu 16,8 litra wodoru uwodornianie przerywa się, łagodnie ogrzewa w celu rozpuszczenia wytrąceń, odsącza się katalizator, zadaje przesącz 50 ml stężonego kwasu solnego, chłodzi do temperatury 3° i odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się chlorowodorek 4-amino-2-metylo-5-metyloamino-butyrofenonu o temperaturze topnienia powyżej 180° (z rozkładem).

Przykład V. Mieszaninę 2,9 g 3,4-dwuaminowalerofenonu i 1,5 g kwasu glikolowego ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin w temperaturze 130°. Po ochłodzeniu produkt reakcji rozpuszcza się w 2n kwasie solnym; całość zadaje się preparatem węgla aktywnego, sączy przez warstwę preparatu ziemi okrzemkowej (o nazwie Hyflo) i przesącz alkalizuje się dodatkiem stężonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Krystaliczny osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Tak otrzymany 5/6/-walerylo-benzimidazolilo-2/-metanol wykazuje temperaturę topnienia 134—136°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Mieszaninę 346 ml chlorobenzenu i 120 g chlorku walerylu zadaje się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny porcjami chlorku glinowego, przy czym równocześnie ogrzewa się do temperatury 70°. Całość miesza się w ciągu dalszej godziny w tej temperaturze, chłodzi do temperatury 25° i wylewa ciemnoczerwoną mieszaninę reakcyjną na 1000 g lodu. Do całości dodaje się stężony kwas solny i następnie ekstrahuje octanem etylowym. Ekstrakt organiczny przemywa się 2n kwasem solnym, sączy przez preparat ziemi

okrzemkowej (o nazwie Hyflo) i ponownie przemywa 2n kwasem solnym, dwukrotnie wodą, wodnym roztworem węgla sodowego i wodą. Całość suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się, otrzymując w temperaturze 155—156° pod ciśnieniem 14 mm Hg 4-chlorowalerofenon. Produkt krystalizuje i wykazuje temperaturę topnienia 28—30°.

Chłodząc mieszaninę lód-chlorek sodowy i mieszając zadaje się 50 ml stężonego kwasu siarkowego 9,9 g 4-chlorowalerofenonu. Wobec słabo egzotermicznej reakcji rozpuszcza się większa część produktu i tworzy się żółto zabarwiona zawiesina, którą energicznie mieszając w temperaturze od —10° do —5° zadaje się w ciągu 10 minut mieszaniną 20 ml stężonego kwasu siarkowego i 10,4 ml stężonego kwasu azotowego (d = 1,52). Po upływie 5 minutowej reakcji całość wylewa się na lód i mieszaninę wodną ekstrahuje się chloroformem. Organiczny ekstrakt przemywa się jednokrotnie wodnym roztworem węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i sączy przez warstwę żelu krzemionkowego. Otrzymuje się 4-chloro-3-nitrowalerofenon w postaci oleistej pozostałości po odparowaniu przesączu.

Przez roztwór 18,1 g 4-chloro-3-nitrowalerofenonu w 40 ml sulfotlenku dwumetylowego przepuszcza się w temperaturze pokojowej gazowy amoniak. Pojawia się natychmiast żółte zabarwienie a roztwór ogrzewa się do temperatury powyżej 40°. Po upływie 105 minut (końcowa temperatura = 32°) wprowadzając nadal amoniak ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 70°, utrzymuje w ciągu 2 godzin w tej temperaturze, po czym ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 95°. Po ochłodzeniu wylewa się całość do około 400 ml wody, następnie zakwasza się stężonym kwasem solnym a po upływie kilku minut ponownie alkalizuje się stężonym wodnym roztworem amoniaku. Żółto zabarwiony, krystaliczny osad odsącza się, wilgotne kryształy rozpuszcza się w octanie etylowym, roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w gorącym benzenie, zadaje żelem krzemionkowym i sączy. Wciąż jeszcze brunatny przesącz rozcieńcza się eterem naftowym, ponownie zadaje żelem krzemionkowym i sączy. Przesącz rozcieńcza się eterem naftowym, wykryszalizowuje 4-amino-3-nitrowalerofenon, który odsącza się, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 115—117°.

Zawiesinę 3,9 g 4-amino-3-nitrowalerofenonu w 35 ml dioksanu i 9 ml wody ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną a powstały roztwór ogrzewając do wrzenia zadaje się w ciągu 10 minut 14 g podsiarczyny sodowej w 60 ml wody. Całość nadal ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym wkrapla się 6n kwas solny do odczynu o wartości pH = 3, przy czym ulatnia się nieco dwutlenku siarki. Odczyn doprowadza się do wartości pH = 2, poddaje w ciągu kilku minut reakcji a następnie odpędza się rozpuszczalnik organiczny

pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymaną zawieszinę wodną alkalizuje się na zimno i ekstrahuje 5 porcjami po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się dwukrotnie wodą, suszy, sączy i odparowuje. 3,4-dwuaminowalerofenon otrzymuje się w postaci brunatnych kryształów o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładach I, III i V można wytworzyć następujące związki: kwas 6-metylo-5-walerylobenzimidazolo-karboksylowy-2 o temperaturze topnienia 132° (z rozkładem), kwas 5/6/-butyrylobenzimidazolo-karboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 150°C, kwas 5-butyrylo-6-metoksybenzimidazolo-karboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 85°C, kwas 5-butyrylo-6-chlorobenzimidazolo-karboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 90°C.

Przykład VII. 59,1 g 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenonu rozpuszcza się w 1000 ml metanolu, zadaje 6 g niklu Raney'a i uwodornia w temperaturze 20—25° pod ciśnieniem normalnym. Po wchłonięciu 17,2 litra wodoru uwodornianie przerywa się, mieszaninę reakcyjną łagodnie ogrzewa się i w atmosferze azotu zadaje roztworem 17,1 g kwasu glikolowego w 30 ml metanolu. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze 130°. Po ochłodzeniu całość rozpuszcza się w 2n kwasie solnym, przemywa octanem etylowym, alkalizuje i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, zateża do objętości 100 ml, zadaje octanem etylowym a chlorek metylenu odpędza się całkowicie. Strącony 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy pod próżnią, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 141,5—142,5°.

Substrat można wytworzyć w sposób omówiony niżej.

Z 241 g chloro-metylo-nitro-butyrofenonu (o około 75% zawartości 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu) sporządza się zawieszinę w 1200 ml etanolu, zadaje 1200 ml 33% roztworu metyloaminy i łagodnie ogrzewa. Podczas rozpoczęcia reakcji egzotermicznej całość nieco chłodzi się a następnie pozostawia w ciągu 2 dni w temperaturze pokojowej. Całość odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, zadaje 600 ml 2n kwasu solnego, ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°, chłodzi dodatkiem lodu do temperatury około 15° i odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie przemywa się wodą, rozpuszcza w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje cykloheksan, odpędza chlorek metylenu całkowicie, sączy pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy pod próżnią. Otrzymany 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenon wykazuje temperaturę topnienia 105—107°.

Przykład VIII. 41,5 g 4-amino-2-metylo-5-nitrowalerofenonu, rozpuszczonego w 500 ml metanolu, zadaje się 4 g niklu Raney'a i pod ciśnieniem normalnym uwodornia do wchłonięcia 11,6

litra wodoru. Surowy roztwór z uwodorniania, zawierający utworzoną 3-metylo-4-walerylo-1,2-fenylodwuaminę, zadaje się w atmosferze azotu roztworem 26,6 g kwasu glikolowego w 100 ml metanolu a katalizator odsącza się. Z przesącza metanol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość ogrzewa się w ciągu 90 minut w temperaturze 130°, po ochłodzeniu zadaje się 400 ml 2n kwasu solnego, miesza w ciągu 1 godziny, zadaje pomocniczym środkiem filtracyjnym i sączy przez warstwę ziemi okrzemkowej. Przesącz najpierw stężonym ługiem sodowym a następnie 4n roztworem sody doprowadza się do odczynu o wartości pH = 9 i chłodzi, przy czym strąca się 6-metylo-5-walerylo-benzimidazolilo-2/-metanol. Odsącza się go na nuczcy, przemywa 200 ml octanu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 169—171°. Z octanu etylowego, stosowanego do przemywania, można zateżając do objętości około 50 ml uzyskać dalszą ilość produktu o temperaturze topnienia 168—170°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Do poddawanej mieszaninie zawiesziny 367 g tróchlorku glinowego w 900 ml m-chlorotoluenu wkrapla się w ciągu 120 minut 302 g chlorku walerylu. Temperatura reakcji nie powinna przewyższać temperatury 45°, w razie potrzeby mieszaninę chłodzi się w wodzie z lodem. Całość miesza się nadal w ciągu kilku godzin, wylewa na 4000 g lodu i ekstrahuje octanem etylowym. Połączone ekstrakty przemywa się kolejno 2n kwasem solnym, wodą, 2n roztworem sody i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem a ostatecznie w temperaturze 80°. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym w temperaturze 150° pod ciśnieniem 12 mm Hg predestylowuje mieszaninę izomerów, zawierającą około 50% 4-chloro-2-metylowalerofenonu.

130 ml kwasu siarkowego, ochłodzonego do temperatury —23°, zadaje się w temperaturze od —25° do —20° kroplami najpierw mieszaniny izomerów, zawierającej około 50% 4-chloro-2-metylowalerofenonu a następnie mieszaniny 24 ml kwasu siarkowego i 7,5 ml kwasu azotowego o gęstości 1,52. Po upływie około 20 minut reakcja kończy się. Całość wylewa się na 600 g lodu, sączy na nuczcy, rozpuszcza w chloroformie, przemywa kolejno nasyconym roztworem węgla sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 40 ml metanolu. Po ochłodzeniu krystalizuje mieszanina izomerów, zawierająca około 50% 4-chloro-2-metylo-5-nitrowalerofenonu. Odsącza się ją i przemywa zimnym metanolem.

Do ogrzanej do temperatury 95—100° roztworu 38 g zawierającej około 50% 4-chloro-2-metylo-5-nitrowalerofenonu mieszaniny izomerów w 240 ml sulfotlenku dwumetylowego wprowadza się w ciągu około 14 godzin amoniak aż do pojawienia się intensywnego żółtego zabarwienia. Całość pozostawia się do ochłodzenia, wylewa na 2000 g lodu,

zakwasza stężonym kwasem solnym, alkalizuje ługiem sodowym, odsącza na nuczy, przemywa wodą, suszy w temperaturze 40°, sporządza zawiesinę we wrzącym cykloheksanie i ponownie sączy na nuczy. Otrzymuje się chromatograficznie czysty 4-amino-2-metylo-5-nitrowalerofenon o temperaturze topnienia 108—112°.

Przykład IX. Roztwór 30,1 g 4-amino-3-nitrobutylofenonu w 300 ml metanolu zadaje się 3 g niklu Raney'a i uwodornia w temperaturze 20—35° pod ciśnieniem normalnym. Po wchłonięciu 9,87 litra wodoru dodaje się w atmosferze azotu roztwór 21,9 g kwasu glikolowego w 50 ml metanolu, odsącza się katalizator a przesącz odparowuje się do sucha. Pozostałość po odparowaniu ogrzewa się do temperatury 130°, po ochłodzeniu rozpuszcza się w 600 ml 2n kwasu solnego, sączy, doprowadza odczyn do wartości pH = 8 i ekstrahuje łącznie około 2000 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 200 ml. Osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem pławi w 200 ml octanu etylowego, ponownie odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy pod próżnią. Otrzymuje się /5/6-butyrylo-benzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 141—143°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Roztwór 18,3 g 4-chlorobutylofenonu w 100 ml kwasu siarkowego o temperaturze —20° zadaje się w ciągu 5 minut w temperaturze od —20° do —15° mieszaniną 40 ml kwasu siarkowego i 21 ml dymiącego kwasu azotowego, przy czym wszystkie składniki rozpuszczają się. Całość miesza się nadal w ciągu 45 minut w temperaturze od —15° do —10°, wylewa na 1000 g lodu, odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą, rozpuszcza w chloroformie, przemywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha. Pozostałość po odparowaniu ekstrahuje się na ciepło 25 ml metanolu. Otrzymuje się 4-chloro-3-nitrobutylofenon o temperaturze topnienia 52—54°.

Do autoklawu z roztworem 22,8 g 4-chloro-3-nitrobutylofenonu w 300 ml etanolu wtłacza się 50 g amoniaku. Następnie ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°, po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, ogrzewa z 200 ml 2n kwasu solnego w temperaturze 80—90° w ciągu 1 godziny, dodatkiem lodu chłodzi się do temperatury 15°, odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa wodą. Placek filtracyjny z nuczy rozpuszcza się w 1000 ml chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, zateża, zadaje eterem naftowym (o temperaturze wrzenia 60—80°) i całkowicie odparowuje się chlorek metylenu. Krystalicznie wytrącony 4-amino-3-nitrobutylofenon odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy pod próżnią, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 128—129°.

Przykład X. Roztwór 35,5 g 4-metyloamino-3-nitroacetofenonu w 500 ml metanolu zadaje się 4 g niklu Raney'a i uwodornia w temperaturze

30—35°. Po wchłonięciu 12,5 litra wodoru zadaje się w atmosferze azotu roztworem 27,3 g kwasu glikolowego w 100 ml metanolu, katalizator odsącza się a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 90 minut w temperaturze 130°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej całość rozpuszcza się w 300 ml 2n kwasu solnego i, ewentualnie za pomocą filtracyjnego środka pomocniczego, sączy się. Przesącz doprowadza się stężonym ługiem sodowym i wreszcie roztworem sody do odczynu o wartości pH = 8 oraz wytrząsa z chlorkiem metylenu. Warstwę chlorku metylenu oddziela się i przemywa wodą. Warstwę wodną wytrząsa się 5-krotnie z chlorkiem metylenu. Połączone warstwy chlorku metylenu zateża się do objętości 300 ml a wytrącony /5-acetylo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol (o temperaturze topnienia 178—179°) odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po zateżeniu roztworu macierzystego do objętości 100 ml uzyskuje się dalszą ilość produktu o temperaturze topnienia 176—177°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Roztwór 15,5 g 4-chloroacetofenonu w 100 ml kwasu siarkowego o temperaturze —20° zadaje się w ciągu 2 minut mieszaniną 40 ml kwasu siarkowego i 21 ml dymiącego kwasu azotowego, w ciągu 1 godziny miesza się w temperaturze od —25° do —20°, wylewa na 600 g lodu, osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i rozpuszcza w chloroformie. Roztwór chloroformowy przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha. Pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się z 50 ml metanolu, otrzymując 4-chloro-3-nitroacetofenon o temperaturze topnienia 92—95°.

Z 39,9 g 4-chloro-3-nitroacetofenonu sporządza się w 200 ml etanolu zawiesinę, zadaje 200 ml 33% wodnego roztworu metyloaminy, miesza do rozpoczęcia krystalizacji a następnie pozostawia w ciągu kilku dni, wystrząsając przy sposobności. Następnie odparowuje się do sucha, zalewa 200 ml 2n kwasu solnego, ogrzewa do temperatury 30°, pozostawia do ochłodzenia, alkalizuje i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Jako pozostałość otrzymany 4-metyloamino-3-nitroacetofenon przekrystalizowuje się z cykloheksanu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 118—120°.

Przykład XI. W analogiczny sposób jak w przykładzie X, lecz wychodząc z 34,2 g 4-chloro-3-nitrobutylofenonu, 100 ml 33% wodnego roztworu metyloaminy i 20 g kwasu glikolowego, można poprzez 4-metyloamino-3-nitrobutylofenon o temperaturze topnienia 71° otrzymać /5-butyrylo-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 153—154°.

Przykład XII. Roztwór 18,8 g 2-chloro-4-metyloamino-5-nitrobutylofenonu w 190 ml metanolu zadaje się 2 g niklu Raney'a i uwodornia

nym. Po wchłonięciu 5 litrów wodoru dodaje się do całości w atmosferze azotu roztwór 11,4 g kwasu glikolowego w 50 ml metanolu, odsąca się katalizator i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny w temperaturze 130° a po ochłodzeniu rozciera się z metanolem, po czym zachodzi krystalizacja. Krystalizat chłodzi się, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem i przemawia zimnym metanolem. Otrzymuje się 5-butyrylo-6-chloro-1-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 183—185°.

Substrat wytwarza się w sposób omówiony niżej.

Do 685 ml m-dwuchlorobenzenu dodaje się 293 g tróchlorku glinowego, ogrzewa się do temperatury 70° i mieszając w temperaturze 70—90° wkrapla się w ciągu 30 minut 213 g chloru butyrylu. Nadal miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 80—90°, po ochłodzeniu wylewa się na 3000 g lodu i ekstrahuje octanem etylowym. Ekstrakty przemawia się kolejno 2n kwasem solnym, wodą, 2n roztworem sody i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i, ostatecznie w temperaturze 70° pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej, silnie zateża. Pozostałość destyluje się. Otrzymany 2,4-dwuchlorobutyrofenon wykazuje temperaturę wrzenia 135—141° pod ciśnieniem 12 mm Hg.

Do ochłodzonego do temperatury —23° roztworu 32,6 g 2,4-dwuchlorobutyrofenonu w 130 ml kwasu siarkowego dodaje się w ciągu 10 minut w temperaturze od —25° do —20° mieszaninę 24 ml kwasu siarkowego i 7,5 ml dymiącego kwasu azotowego, miesza nadal w ciągu 15 minut w temperaturze od —25° do —20°, wylewa na lód i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakty przemawia się kolejno wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Surowy 2,4-dwuchloro-5-nitrobutyrofenon (o temperaturze topnienia 145—150°) można stosować w dalszej reakcji, gdy 26,2 g tego związku rozpuszcza się w 50 ml etanolu i wkrapla do 150 ml, ochłodzonego do temperatury 8°, 33% wodnego roztworu metyloaminy. Całość miesza się nadal w ciągu 2 godzin w temperaturze 5—8°, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, zadaje 150 ml 2n kwasu solnego i w ciągu kilku minut ogrzewa do temperatury 80—90°. Następnie chłodzi się lodem do temperatury 10°, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem, przemawia wodą, rozpuszcza w chloru metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje cykloheksanem, chłodzi do temperatury 15° i odsąca 2-chloro-4-metyloamino-5-nitrobutyrofenon pod zmniejszonym ciśnieniem. Substancja ta wykazuje temperaturę topnienia 95—97°.

Przykład XIII. 15,7 g 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrowalerofenonu w 180 ml metanolu zadaje się 2 g niklu Raney'a i uwodornia pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 20—35°. Po wchłonięciu 4,2 litra wodoru dodaje się w atmosferze azotu roztwór 9,12 g kwasu glikolowego w 50 ml metanolu, katalizator odsąca się i od-

parowuje do sucha. Pozostałość ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 90 minut w temperaturze 130° a po ochłodzeniu rozpuszcza się w 100 ml 2n kwasu solnego. Roztwór sączy się przez ziemię okrzemkową, alkalizuje, ekstrahuje chlorkiem metylenu, dwukrotnie przemawia wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się ze 100 ml octanu etylowego, otrzymując 1,6-dwumetylo-5-walerylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 125°.

Substrat można wytwarzać sposobem omówionym niżej.

17,5 g surowego mononitro-4-chloro-2-metylobutyrofenonu (zawierającego około 50% 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu) zalewa się 150 ml 33% wodnego roztworu metyloaminy a po pozostawieniu 4-godzinnym w temperaturze pokojowej, odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml ciepłego 2n kwasu solnego, roztwór alkalizuje się roztworem sody i trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakty przemawia się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymany jako pozostałość, surowy 2-metylo-4-metyloamino-5-nitrowalerofenon przekrystalizowuje się z układu cykloheksan/eter naftowy, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 72—77°.

Przykład XIV. Analogicznie jak w przykładzie XIII, lecz wychodząc z surowego mononitro-4-chloro-2-metylobutyrofenonu/ o zawartości 75% 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu, można poprzez 4-etyloamino-2-metylo-5-nitrobutyrofenon (o temperaturze topnienia 118—121°) otrzymać 1-etylo-5-butyrylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład XV. Analogicznie jak w przykładzie X, lecz z 4-chloro-3-nitroacetofenonu można poprzez 4-butyloamino-3-nitroacetofenon (o temperaturze 69—71°) wytwarzać 5-acetylo-1-n-butylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 121—124°.

Przykład XVI. Analogicznie jak w przykładzie XIII, lecz wychodząc z surowego mononitro-4-chloro-2-metylobutyrofenonu (o zawartości około 50% 4-chloro-2-metylo-5-nitrobutyrofenonu), można poprzez 4-butyloamino-2-metylo-5-nitrobutyrofenon (o temperaturze topnienia 80—82°) wytwarzać 1-n-butylo-5-butyrylo-6-metylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 78—81°.

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

Przykład XXVIII. Roztwór 5,0 g /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu w 100 ml chlorku metylenu zadaje się 2,36 g chlorku acetyleny, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym zadaje 5 ml trójetanolaminy. Całość miesza się nadal w ciągu 30 minut, wytrząsa z roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie z wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 2-acetoksymetylo-5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazol o temperaturze topnienia 95,5–96°.

Przykład XXIX. 27,8 g 2-metylo-4-metyloamino-5-nitroenantofenonu, rozpuszczonego w 300 ml metanolu, zadaje się 9 g niklu Raney'a i uwodornia w temperaturze 20–25° pod ciśnieniem normalnym do wchłonięcia 6,8 litra wodoru. Roztwór z uwodorniania zadaje się w atmosferze azotu roztworem 15 g kwasu glikolowego w 50 ml metanolu, katalizator odsacza się a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się. Pozostałość po odparowaniu ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 90 minut w temperaturze 130°, po ochłodzeniu rozpuszcza w 2n kwasie solnym, sączy, alkaliczuje stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwy organiczne łączy się, dwukrotnie przemywa wodą suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się /1,6-dwumetylo-5-enantyllobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 93–93,5°.

Substrat wytwarza się sposobem omówionym niżej. Roztwór 60,6 g 4-chloro-2-metylobenzonitrylu w 60 ml eteru dwuetylowego wkrapla się do wrzącego roztworu bromku n-heksylomagnezowego, wytworzonego z 12,1 g wiórków manezowych i 82,5 g 1-bromoheksanu w 125 ml eteru dwuetylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu wkrapla się 150 ml 4n kwasu solnego. Całość miesza się nadal w ciągu 60 minut, pozostawia w ciągu nocy, oddziela się warstwę eterową, warstwę wodną przemywa się eterem, połączone warstwy eterowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i destyluje, otrzymując w temperaturze 165–170° pod ciśnieniem 10 mm Hg 4-chloro-2-metyloenantofenon.

67,7 g 4-chloro-2-metyloenantofenonu rozpuszcza się w 285 ml kwasu siarkowego, ochłodzonego do temperatury od –15° do –10° i w ciągu 15 minut zadaje kroplami mieszaniny 16,3 ml dymiącego kwasu azotowego i 53 ml kwasu siarkowego. Nadal miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze –15°, wlewa do 1500 ml wody z lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemywa się kolejno wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. 4-chloro-2-metylo-5-nitroenantofenon można bez dalszego oczyszczania poddawać następnej reakcji.

78,8 g 4-chloro-2-metylo-5-nitroenantofenon rozpuszcza się w 600 ml etanolu, zadaje 200 ml 33% wodnego roztworu metyloaminy, ogrzewa w ciągu 60 minut na łaźni wodnej i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Następnie odparowuje się do sucha, ogrzewa w ciągu 60 minut

z 300 ml 2n kwasu solnego w temperaturze 80–90°, dodając lód chłodzi do temperatury 10–15°, odsacza pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, ponownie odparowuje do sucha, rozciera z 200 ml eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 60–80°) i odsacza 2-metylo-4-metyloamino-5-nitroenantofenon o temperaturze topnienia 77–79°.

Przykład XXX. 5,6 g estru metylowego kwasu N-metylo-2-nitro-4-butyrylo-5-metylooksanilowego, rozpuszczonego, w 100 ml metanolu, po dodaniu 1,0 g niklu Raney'a jako katalizatora uwodornia się w temperaturze pokojowej. Mieszaninę tę rozcieńcza się następnie 700 ml metanolu i ogrzewa na łaźni wodnej aż do rozpuszczenia wytrąconych kryształów. Katalizator odsacza się a przesącz zateża się do objętości około 50 ml. Wytrącone kryształy odsacza się na nuczycielu a przesącz zateża się do sucha. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 40 ml chloroformu a roztwór przesacza się przez warstwę żelu krzemionkowego (30 g). Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość tę krystalizuje się z układu eter etylowy — eter naftowy. 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2-metylowy wykazuje temperaturę topnienia 90–92°.

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

Roztwór 10,0 g 2-metylo-3-metyloamino-4-nitrobutyrofenonu w 150 ml chlorku metylenu zadaje się 7,0 ml pirydyny i chłodzi do temperatury 5°. Mieszając dodaje się 10,3 g chlorku monoestru metylowego kwasu szczawiowego. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 0–5°, po czym w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przemywa się dwukrotnie porcjami po 20 ml wody, 20 ml 2n kwasu solnego, 30 ml 1n roztworu wodorowęglanu sodowego i 20 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z układu eter etylowy-eter naftowy. Ester metylowy kwasu N-metylo-2-nitro-4-butyrylo-5-metylooksanilowego wykazuje temperaturę topnienia 62–64°.

Przykład XXXI. Analogicznie jak w przykładach I–XXX można wytwarzać: kwas 5-butyrylo-1-metylo-6-metoksybenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 85° (z rozkładem); kwas 5-cyklopropylokarbonylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 98–100° (z rozkładem); 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 izopropylowy o temperaturze topnienia 90–91°; kwas 5-butyrylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 127–137° (z rozkładem, sól sodowa o temperaturze topnienia 275°); kwas 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 100° (z rozkładem, sól sodowa o temperaturze topnienia 275–280°); kwas 5/6-walerylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 145° (z rozkładem); kwas 5-butyrylo-6-chlorobenzimidazol-

karboksylowy-2 o temperaturze topnienia 90° (z rozkładem); kwas 5-acetylo-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 135°; kwas 5-butyrylo-1-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 90° (z rozkładem); kwas 5-butyrylo-1-metylo-6-chlorobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia 90° (z rozkładem); kwas 5-walerylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 88° (z rozkładem); kwas 5-butyrylo-1-etylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 80° (z rozkładem); kwas 5-acetylo-1-butylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 75° (z rozkładem); kwas 5-butyrylo-1-butylo-6-metylobenzimidazolokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia powyżej 70° (z rozkładem); 5-propionilo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 139—140°; 5-izobutyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 158—160°; 5-2-metylobutyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 158°; i 5-izowalerylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol o temperaturze topnienia 142—142,5°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza grupę karboksylową, niższą grupę alko-ksykarbonylową, grupę hydroksymetylową, niższą grupę alkoksymetylową lub niższą grupę alkanoiloksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylo-ową, grupą hydroksylo-ową i/lub chlorowcem rodnik fenylo-owy, Ph oznacza grupę 1,2-fenylenową, zawierającą rodnik R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alko-ksylo-ową, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylo-ową i/lub przez chlorowiec, a R₂ ozna-cza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, pod warunkiem iż R₁ wykazuje co najmniej 2 atomy węgla, jeżeli sam Ph jest niepodstawiony a R₂ stanowi rodnik etylo-owy i R stanowi grupę aceto-ksymetylo-ową, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym jeden z rodników X₁ i X₂ oznacza grupę o wzorze -C/=O/-R a dru-gi oznacza atom wodoru, lub jego sól, poddaje się cyklizacji i otrzymany wolny związek ewentual-nie przekształca się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się drogą ogrzewania w tem-peraturze około 50—160°C.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że 2-metyloamino-4-metylo-5-butyryloanilid kwasu glikolowego lub N-metylo-2-amino-4-buty-rylo-5-metyloanilid kwasu glikolowego albo ich sole poddaje się cyklizacji, otrzymując 5-butyry-lo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

kwas 2-metyloamino-4-metylo-5-butyryloooksanilo-owy lub kwas N-metylo-2-amino-4-butyrylo-5-me-tyloooksanilowy albo ich sole poddaje się cyklizacji, otrzymując kwas 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzi-
midazolokarboksylowy-2, i otrzymany kwas ewen-
tualnie przekształca się w sól lub otrzymaną sól
ewentualnie przeprowadza się w kwas lub w inną
sól.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-metyloamino-4-metylo-5-izobutyryloanilid kwasu glikolowego lub N-metylo-2-amino-4-izobutyrylo-5-
-metyloanilid kwasu glikolowego albo ich sole
poddaje się cyklizacji, otrzymując 1,6-dwumetylo-
-5-izobutyrylobenzimidazolilo-2/-metanol.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester etylo-owy kwasu 2-metyloamino-4-metylo-5-bu-
tyryloooksanilowego lub ester etylo-owy kwasu N-
-metylo-2-amino-4-butyrylo-5-metyloooksanilowego
albo ich sole poddaje się cyklizacji, otrzymując
5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarbo-
ksylan-2 etylo-owy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester izopropylowy kwasu 2-metyloamino-4-mety-
lo-5-butyryloooksanilowego lub ester izopropylowy
kwasu N-metylo-2-amino-4-butyrylo-metyloksa-
nilowego albo ich sole poddaje się cyklizacji, otrzy-
mując 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokar-
boksylan-2 izopropylowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-metyloamino-4-metylo-5-butyrylo-etoksyaceto-
anilid lub N-metylo-2-amino-butyrylo-5-metylo-
-etoksyacetanilid albo ich sole poddaje się cykliz-
acji, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-eto-
ksymetylo-benzimidazol.

9. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-
acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R
oznacza niższą grupę alko-ksykarbonylo-ową, R₁
oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalki-
lowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony
niższą grupą alkilową, niższą grupą alko-ksylo-ową,
grupą hydroksylo-ową i/lub chlorowcem rodnik fe-
nylo-owy, Ph oznacza grupę 1,2-fenylenową, zawiera-
jącą rodnik R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo
podstawioną przez niższą grupę alko-ksylo-ową, niż-
szą grupę alkilową, grupę hydroksylo-ową i/lub przez
chlorowiec, a R₂ stanowi atom wodoru lub niższy
rodnik alkilowy, oraz ich soli, **znamienny tym**,
że związek o wzorze 2, w którym jeden z rodni-
ków X₁ i X₂ oznacza grupę o wzorze -C/=O/-
-COOH a drugi oznacza atom wodoru, lub jego
sól, poddaje się cyklizacji i otrzymany związek
estryfikuje się niższym alkanolem.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**,
że estryfikację prowadzi się drogą reakcji z niż-
szą solą trójalkilooksaniową, acetalem dwunisko-
alkilowym N,N-dwuniskoalkilo-niskoalkanokarbo-
namidu lub z pirowęglanem dwuniskoalkilowym.

11. Sposób według zastrz. 9 albo 10, **znamienny
tym**, że kwas 2-metyloamino-4-amino-5-butyrylo-
ooksanilowy lub kwas N-metylo-2-amino-4-butyry-
lo-5-metyloooksanilowy albo ich sole cyklizuje się
do kwasu 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazo-
karboksylowego-2 a ten drogą reakcji z solą trój-
etyloooksaniową, acetalem dwuetylo-owym N,N-dwu-
niskoalkilo-niskoalkanokarbonamidu lub z piro-

weglanem dwuetylowym, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolokarboksylan-2 etylo-
wy.

12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkoksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, Ph oznacza grupę 1,2-fenylenową, zawierającą rodnik R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec a R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym jeden z rodników X₁ i X₂ oznacza grupę o wzorze -C/=O/-CH₂OH a drugi oznacza atom wodoru, lub jego sól, poddaje się cyklizacji i otrzymany związek eteryfikuje się niższym alkanolem.

13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że 2-metyloamino-4-metylo-5-butyryloanilid kwasu glikolowego lub N-metylo-2-amino-4-butyrylo-5-metyloanilid kwasu glikolowego albo ich sole poddaje się cyklizacji i w otrzymanym /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu przeprowadza się grupę hydroksymetylową w grupę etoksymetylową, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-etoksymetylobenzimidazol.

14. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkanoiloksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, Ph oznacza grupę 1,2-fenylenową, zawierającą rodnik R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec a R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym jeden

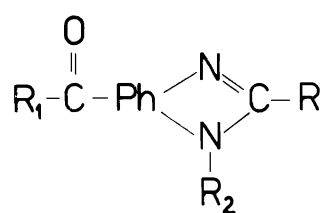
z rodników X₁ i X₂ oznacza grupę o wzorze -C/=O/-CH₂OH a drugi oznacza atom wodoru, lub jego sól, poddaje się cyklizacji i otrzymany związek estryfikuje się niższym kwasem alkanokarboksylowym.

15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że estryfikację prowadzi się drogą reakcji z bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarboksylowego, np. z halogenkiem niższego kwasu alkanokarboksylowego.

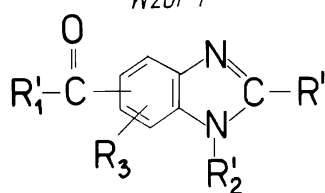
16. Sposób według zastrz. 14 albo 15, **znamienny tym**, że 2-metyloamino-4-metylo-5-butyryloanilid kwasu glikolowego lub N-metylo-2-amino-4-butyrylo-5-metyloanilid kwasu glikolowego albo ich sole poddaje się cyklizacji i w otrzymanym /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanolu przeprowadza się grupę hydroksymetylową w grupę acetoksymetylową, otrzymując 5-butyrylo-1,6-dwumetylo-2-acetoksymetylobenzimidazol.

17. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benz-acylobenzimidazolilu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksymetylową lub niższą grupę alkoksymetylową, R₁ oznacza niższy rodnik, rodnik cykloalkilowy o 3—8 członach lub ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem rodnik fenyłowy, Ph oznacza grupę 1,2-fenylenową, zawierającą rodnik R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową i/lub przez chlorowiec a R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że 1,2-fenylenodwuaminę, podstawioną rodnikiem o wzorze R₁-C/=O/- i ewentualnie dodatkowo podstawioną niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową i/lub chlorowcem, albo jej sól, traktuje się kwasem glikolowym lub niższym kwasem alkoksyoctowym albo ich solami.

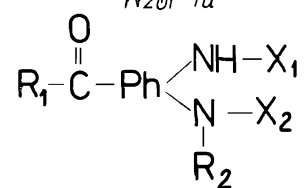
18. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że ogrzewa się mieszaninę 5-amino-2-metylo-4-metyloaminobutyrofenonu i kwasu glikolowego, otrzymując /5-butyrylo-1,6-dwumetylobenzimidazolilo-2/-metanol.



Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 2