



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.05.78 (P. 206690)

Pierwszeństwo: 29.07.77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.80

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1983

Int. Cl.³ C07D 235/32



Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazo'u zawierających atom siarki

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu zawierających atom siarki, o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę —COOR⁵, gdzie R⁵ oznacza rodnik C₁₋₄alkilowy, R² oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C₁₋₆alkilowy, rodnik trójfluorometylowy lub grupę —OR³, gdzie R³ oznacza rodnik C₁₋₄alkilowy, fenyłowy albo benzyłowy, a R⁴ oznacza atom wodoru, rodnik C₁₋₆alkilowy, C₃₋₇cykloalkilowy, C₃₋₆alkenylowy, C₃₋₆alkinylowy, fenyłowy lub benzyłowy, przy czym rodnik fenyłowy lub benzyłowy może być ewentualnie podstawiony w pierścieniu, jedno- lub dwukrotnie, atomem chlorowca, rodnikiem C₁₋₄alkilowym, grupą nitrową, grupą wodorotlenową, grupą C₁₋₄alkoksylową, C₁₋₄alkilotio, karboksylową lub cyjanową lub grupą —S(O)_n—R⁸, gdzie R⁸ oznacza rodnik C₁₋₄alkilowy, a n oznacza liczbę 0, 1 lub 2. Związki o wzorze 1 są w większości nowe i wykazują czynność przeciwczerwiową, w związku z czym mogą być w farmacji i weterynarii stosowane jako środki przeciwczerwiowe.

Termin „niższy rodnik alkilowy”, oddzielnie lub jako składnik nazwy złożonej, jak grupa alkoksylowa, grupa alkilotio itp., oznacza w niniejszym opisie nasycony rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mającym 1—6, korzystnie 1—4 atomów węgla, jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, n-amylowy itp.

Termin „atom chlorowca” obejmuje atomy wszystkich czterech chlorowców, tj. fluoru, chloru, bromu i jodu.

Rodnikiem C₃₋₇cykloalkilowym może być korzystnie rodnik cyklobutylowy, cyklopentylowy lub cykloheksylowy.

2

Rodnik C₃₋₆alkenylowy może być o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a korzystnym takim rodnikiem jest rodnik alilowy. Również rodnik C₃₋₆alkinylowy może być o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a korzystnym takim rodnikiem jest rodnik propynylowy.

Termin „rodnik aryłowy”, oddzielnie lub jako składnik nazwy złożonej, np. rodnika aralkilowego, oznacza jedno- lub dwupierścieniowy rodnik aromatyczny, jak fenyłowy lub naftylowy, ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawiony konwencjonalnymi podstawnikami pierścieni aromatycznych, jak atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkilotio, grupa karboksylowa, nitrowa, hydroksylowa, cyjanowa, alkilosulfinyłowa, alkilosulfonyłowa, alkilotio itp.

Niektóre związki o wzorze 1 zostały opisane jako czynniki przeciwczerwiowe np. w opisach patentowych St. Zjedn. Ameryki nr 3915986 i 3956499, RFN nr 2250469.

Wiadome jest, że pewną grupę związków o wzorze 2, który to wzór obejmuje klasę związków o wzorze 1, w którym R⁹ oznacza rodnik C₁₋₄alkilowy, C₃₋₇cykloalkilowy, C₃₋₆alkenylowy, C₃₋₆alkinylowy lub benzyłowy można wytwarzać działając na 1,2-dwuaminoalkilotiobenzen o wzorze 3 1,3-dwu-(alkoksykarbonylo)-S-alkiloizotiomocznikiem o wzorze 4 (opis patentowy RFN nr 2363351 — schemat 1) lub karboalkoksycyanamidem o wzorze 5 (opisy patentowe St. Zjedn. Ameryki nr 3915986 i 3956499 — schemat 2).

Poważną wadą obu sposobów jest to, że układ pierścieniowy benzimidazolokarbaminianu tworzy się z pochodnych 1,2-dwuamino-4-alkilotiobenzenu o wzorze 3,

kóre uzyskuje się tylko w skomplikowanej wieloetapowej syntezie ze stosunkowo drogich materiałów wyjściowych (schemat 3 i 4).

Synteza według schematu 3 obejmuje nitrowanie m-chloroacetanilidu, w której to reakcji powstają dwa izomeryczne związki. Użyteczny w syntezie izomer o-nitro-acetamido uzyskuje się z ograniczoną wydajnością (J. Org. Chem. 12, 799 (1947)). W dalszym etapie syntezy stosuje się toksyczne merkaptany o bardzo przykrym zapachu (opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3915986 i 3956499). Wydajność tej reakcji jest zwykle niska (J. Org. Chem. 42, 554 (1977)).

Dla wyżej podanych powodów związki o wzorze 3 uzyskuje się z niewielką wydajnością.

Synteza związków o wzorze 3 według schematu 4 jest syntezą siedmioetapową, a jej wydajność jest również niska (Pé. 59, 190 (1926); J. Chem. Soc. (1928 (1364)).

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 można wytwarzać z doskonałą wydajnością w prosty sposób i w bardzo czystym stanie poddając redukcji nowe benzimidazolidwusiarczki o wzorze 6.

Jeżeli to jest pożądane, tak otrzymany tiofenol o wzorze 1a (związek o wzorze 1, w którym $R^4=H$) można poddać reakcji wybiórczego podstawienia na atomie siarki.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1 i soli tych związków, obejmujący redukcję związków o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie i jeżeli to jest pożądane, wprowadzanie do otrzymanego związku o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia, a R^4 oznacza atom wodoru, podstawnika R^4 różnego od atomu wodoru oraz, jeżeli to jest pożądane, przeprowadzenie tak otrzymanego związku o wzorze 1 w jego sól.

W korzystnym wariantcie sposobu według wynalazku, na związek o wzorze 6 działa się kompleksowym wodorokiem metalu jak wodorok litowoglinowy, kompleks borowodorok sodu-chlorek glinu, borowodorok sodu lub dwuwodoro-bis-(2-metoksyetoksy)-glinian sodu, w bezwodnym środowisku w temperaturze 0—30°C.

Jako środowisko reakcji korzystnie stosuje się organiczne rozpuszczalniki, jak eteru dwualkilowe, eteru cykliczne jak np. czterowodoeofuran lub dioksan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, sześciometylotrójamid kwasu fosforowego, dwumetylowy eter glikolu dwuetylenowego, niższe alkohole itp.

Jeżeli jako czynnik redukujący stosuje się kompleks borowodorok sodu-chlorek glinu, to reakcję korzystnie przeprowadza się w czterowodoeofuranie lub w dioksanie. W tym przypadku reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, w ciągu 2 do 3 godzin.

Jeżeli jako środek redukcyjny stosuje się borowodorok sodu, to reakcję można prowadzić w wyżej podanych rozpuszczalnikach oraz w mieszaninie wody i alkanolu, w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego. Otrzymaną pochodną tiofenolu o wzorze 1a można wyodrębnić lub bezpośrednio przeprowadzić w inny związek o wzorze 1.

Wiązanie dwusiarczkowe związków o wzorze 6 można również redukować za pomocą metali alkalicznych. Związek wyjściowy o wzorze 6 zawieszają się w obojętnym rozpuszczalniku (np. w toluenie lub w ksylenie) i mieszają ze sproszkowanym potasem lub sodem, w temperaturze od —40 do 130°C. Metal alkaliczny stosuje się w

ilości 2—3 równoważniki na 1 równoważnik związku o wzorze 6.

Jeżeli metal alkaliczny stosuje się w ilości 4 równoważniki na 1 równoważnik związku o wzorze 6, to związek o wzorze 1a otrzymuje się w postaci soli, w skład której wchodzi 2 atomy metalu alkalicznego. Mieszaninę reakcyjną następnie zakwasza się i można wyodrębnić związek o wzorze 1a.

Jeżeli do mieszaniny reakcyjnej dodaje się jedynie 2 równoważniki kwasu (np. octowego), to otrzymany roztwór soli monoalkalicznej związku o wzorze 1a można wyodrębnić albo bezpośrednio, bez wyodrębniania, przeprowadzić w inny związek o wzorze 1.

Powyższą redukcję można korzystnie przeprowadzić w ciekłym amoniaku w temperaturze —40 do —20°C. Po odparowaniu amoniaku w pozostałości otrzymuje się związek o wzorze 1a w postaci soli metalu alkalicznego, którą można wyodrębnić lub bezpośrednio przeprowadzić w inny związek o wzorze 1.

Związki o wzorze 6 można również redukować nieorganicznymi reduktorami siarkowymi, jak siarczek sodu, siarczyny sodu, dwutlionian sodu, wodorosiarczyny sodu lub piroosiarczyny potasu. Szczególnie korzystny jest wodorosiarczyny sodu i dwutlionian sodu.

Przy stosowaniu powyższych czynników redukujących, na jeden mol materiału wyjściowego o wzorze 6 bierze się 2—2,6 mola wodorotlenku metalu alkalicznego i 2—2,2 mola czynnika redukującego.

Redukcję korzystnie przeprowadza się w roztworze alkoholowym i/lub w dwumetyloformamidzie zawierającym 10—30% wody.

Reakcję przeprowadza się korzystnie w temperaturze 50—80°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Powstałe związki o wzorze 1a wyodrębnia się lub bezpośrednio przeprowadza w inne związki o wzorze 1.

Jako czynniki redukujące można również stosować organiczne związki siarkowe (np. merkaptioetanol lub kwas aminoimino-metanosulfonowy). Na roztwór lub zawiesinę materiału wyjściowego o wzorze 6 w organicznym rozpuszczalniku (np. w niższym alkanolu lub w dwumetyloformamidzie) działa się 1—3 równoważnikami merkaptioetanolu w temperaturze 20—80°C w obecności zasadowego katalizatora (np. trójetyloaminy). Tak otrzymane związki o wzorze 1a bezpośrednio przeprowadza się w inne związki o wzorze 1 lub wyodrębnia.

Jeżeli jako czynnik redukujący stosuje się kwas aminoimino-metanosulfonowy, to czynnikiem tym działa się na roztwór lub zawiesinę materiału wyjściowego o wzorze 6 w mieszaninie wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego i alkoholu lub polarnego rozpuszczalnika aprotycznego (w tym przypadku dodaje się również katalizatora transmisji fazowej, np. bromku cetylopirydyniowego lub chlorku metylokapryloamoniowego) itd. z kwasem aminoimino-metanosulfonowym w temperaturze 60—80°C, w obojętnej atmosferze.

Redukcję można również przeprowadzać za pomocą glukozy. Jako rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik można stosować mieszaninę wody i niższych alkoholi lub dwumetyloformamidu. Redukcja zachodzi w temperaturze pokojowej w ciągu 5—10 godzin.

Korzystnie poddaje się zawiesinę wodnoalkoholową w obecności katalizatora transmisji fazowej przy silnym mieszaniu. Taki sposób postępowania znacznie skraca czas reakcji.

Redukcję wiązania dwusiarczkowego związku wyjściowego można również przeprowadzić za pomocą metali w środowisku kwaśnym.

Jako metal można stosować cynk, cynę, żelazo lub glin. Można także stosować sole metali o zmiennej wartościowości, w których metal jest w niższym stopniu utleniania (np. chlorek cynawy lub chlorek tytanawy) itd. pH doprowadza się do odpowiedniej wartości dodając rozcieńczony (0,1—2,5 N) nieorganiczny kwas jak solny lub siarkowy.

Jako środowisko reakcji można stosować wodę i/lub mieszającą się z wodą organiczne rozpuszczalniki (np. alkanole, glikole, dwumetyloformamid, dioksan, dwumetylowy eter glikolu dwuetylenowego, czterowodorfuran, korzystnie niższe alkanole). Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze 25—110°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

W korzystnym wariantcie tego sposobu stosuje się kwas octowy, który służy zarówno jako rozpuszczalnik jak i czynnik korygujący wartość pH.

W innym sposobie, roztwór związku o wzorze 6 w mieszaninie nieorganicznego kwasu i alkanolu lub dwumetyloformamidu przepuszcza się przez cynk amalgamowany w reduktorze Jonesa.

Jako nieorganiczny kwas stosuje się przede wszystkim kwas solny lub siarkowy.

Korzystnym stężeniem kwasu jest 0,1—2,5N.

Jako rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik można korzystnie stosować mieszającą się z wodą niższe alkanole np. metanol, etanol lub izopropanol.

Powyższy sposób zapewnia bardzo łagodne warunki redukcji, a może być realizowany bardzo szybko już w temperaturze pokojowej.

Powyższe redukcje korzystnie przeprowadza się w obojętnej atmosferze azotu. Jeżeli powyższą reakcję przeprowadza się w układzie heterogennym, to korzystnie stosuje się katalizator transmisji fazowej.

Tak otrzymane związki o wzorze 1a można ewentualnie przeprowadzić w związki o wzorze 1, w którym R^4 ma znaczenie inne niż atom wodoru, np. w związku o wzorze 1b, działając związkiem o wzorze R^9-Q albo w związku o wzorze 1c, działając związkiem o wzorze 7 lub w związku o wzorze 1d, działając związkiem o wzorze 8, ewentualnie w związku o wzorze 1d, w którym R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru, działając chlorobenzenem lub bromobenzenem.

W powyższych wzorach R^9 oznacza rodnik C_{6-1} alkilowy, C_{3-7} cykloalkilowy, C_{3-6} alkenylowy, C_{3-6} alkinylowy lub aralkilowy, Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub grupę $R^{10}-SO_3-$, gdzie R^{10} oznacza rodnik fenylo-owy, ewentualnie podstawiony w położeniu 4 rodnikiem metylowym, R^{11} i R^{12} oznaczają atom wodoru, grupę nitrową, cyjanową lub karboksylową lub grupę $-S(O)_n-R^8$, gdzie R^8 i n mają wyżej podane znaczenia, a R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, rodniki C_{1-4} alkowe, grupy wodorotlenowe, grupy C_{1-4} alkioksylowe lub grupy C_{1-4} alkilotio.

Związek o wzorze 1a najpierw przeprowadza się w sól metalu alkalicznego, przez rozpuszczenie lub zawieszenie w organicznym rozpuszczalniku i dodanie równoważnej ilości wodorotlenku metalu alkalicznego np. wodorotlenku sodu lub potasu.

Roztwór powyższej soli metalu alkalicznego lub soli metalu alkalicznego związku o wzorze 1a utworzonego bezpośrednio w redukcji jednym z wyżej podanych spo-

sobów, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^9-Q , w którym R^9 i Q mają wyżej podane znaczenia.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 10 do 60°C, w mieszającym się z wodą organicznym rozpuszczalniku, jak metanol, etanol i/lub dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego.

W powyższy sposób otrzymuje się związki o wzorze 1b.

Tioetery o wzorze 1c można otrzymać działając na związek o wzorze 1a związkiem o wzorze 7. W tym przypadku związek o wzorze 1a w pierwszej kolejności przeprowadza się w sól metalu alkalicznego, jak wyżej opisano. Reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej w ciągu kilku godzin. Reagenty stosuje się w ilości równomolowej.

Jako środowisko reakcyjne korzystnie stosuje się wodę i/lub niższe alkanole lub dwumetyloformamid.

Związki o wzorze 1d można otrzymywać działając na sól metalu alkalicznego związku o wzorze 1a, otrzymując jak wyżej opisano, związkiem o wzorze 8.

Korzystny sposób postępowania polega na wlianiu roztworu dwuazoniowej soli o wzorze 11 do roztworu lub zawiesiny soli metalu alkalicznego związku o wzorze 1a w niższym alkanolu lub mieszaninie wody z niższym alkanolem lub mieszaninie w wodzie, niższym alkanolem i dwumetyloformamidzie, w temperaturze wrzenia. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, jeżeli to jest konieczne, a związek o wzorze 1d wyodrębnia się przez sączenie lub ekstrakcję.

Reakcję korzystnie przeprowadza się w obecności sproszkowanej miedzi.

Związki o wzorze 1d, w którym R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru można otrzymać działając na sól metalu alkalicznego związku o wzorze 1a chlorobenzenem lub bromobenzenem, w temperaturze 100—200°C, w obecności 0,1—2,5 równoważników soli metalu ciężkiego np. soli miedziowej lub miedziowej jak chlorek lub bromek.

Przeprowadzenia związków o wzorze 1a w tioetery o wzorze 1, w którym R^4 jest różne od atomu wodoru, dokonuje się korzystnie w obojętnej atmosferze, np. azotu.

Reakcję w układzie heterogennym korzystnie przeprowadza się w obecności katalizatora transmisji fazowej, w celu skrócenia czasu jej przebiegu i zwiększenia wydajności. W tym celu można stosować ogólnie stosowane w chemii związki typu fosfoniowego i amoniowego.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się również nowe związki o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 i R^4 mają wyżej podane znaczenia, z tym ograniczeniem, że R^2 jest różne od atomu wodoru oraz sole powyższych związków.

Korzystne związki o wzorze 1 stanowią te, w których R^1 oznacza grupę $-COOR^5$, R^5 jest niższym rodnikiem alkilowym, korzystnie metylowym, R^4 jest niższym rodnikiem alkilowym, korzystnie metylowym, etylowym lub n-propylowym, alilowym, propinylowym, benzylowym lub cykloheksylowym, a R^2 oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, bromu lub jodu, niższą grupą alkoksylo-ową, korzystnie metoksylo-ową, niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy lub rodnik trójfluorometylowy.

Szczególnie korzystnymi związkami o wzorze 1 są /2-/5/6/-n-propylotio-6/5/-fluoro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-protylotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-benzylotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-alilotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-propylotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu.

lu, /2-/5/6/-etylotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-cykloheksylotio-6/5/-chloro/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-n-propylotio-6/5/-bromo/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-n-propylotio-6/5/-metylo/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-n-propylotio-6/5/-metoksy/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-n-propylotio-/6/5/-n-butylu/benzimidazolilo-/karbaminian metylu oraz /2-/5/6/-n-propylotio-6/5/-trójfluorometylo/benzimidazolilo/karbaminian metylu.

Związki o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku wykazują użyteczne właściwości przeciwczerwieniowe i mogą być stosowane w tym celu w leczeniu ludzi i w medycynie weterynaryjnej.

Nowe związki o wzorze 1 i ich sole formułuje się z nietoksycznymi nośnikami np. podaje się zwierzętom z paszą albo wodą pitą. Nośnikiem może być standardowa zwierzęca kompozycja paszowa bazowana na nośniku paszowym lub wprowadzany doustnie pojemnik składnika czynnego, np. kapsułka z twardej lub miękkiej żelatyny. Może nim być również dopuszczalny w farmacji rozcieńczalnik np. skrobia, laktoza, glikoza, fosforan wapnia, żelatyna, talk, stearynian magnezu, dekstryna, agar itp.

Jako nośnik ciekły można korzystnie stosować np. olej archaidowy, olej z oliwek, olej sezamowy lub wodę.

Preparatom można nadawać różne postacie farmaceutyczne i weterynaryjne.

Jeżeli stosuje się nośnik stały, to kompozycję można tabletkować, umieszczać w kapsułkach z twardej żelatyny, formować z blokiem soli, w dawki proszkowe, mieszać z paszą lub nadawać inne konwencjonalne postacie. Kompozycjom często nadaje się postać odpowiednią do wprowadzania doustnego np. roztworu, emulsji, zawiesiny w wodzie lub w oleju jadalnym, pigułek albo tabletek, proszków, opatrunków miejscowych itp.

Przeciwczerwieniowe środki według wynalazku wytwarza się konwencjonalnymi sposobami, przez zmieszanie składnika czynnego lub jego soli z odpowiednimi obojętnymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami.

Solami związków o wzorze 1 są sole dopuszczalne w farmacji.

Dawka składnika czynnego zmienia się w szerokim zakresie, w zależności od różnych czynników np. stopnia zakażenia, kondycji i wagi pacjenta itp. Zwykle wynosi od około 0,5 do 150 mg/kg wagi ciała. Dawkę dzienną można podawać w całości jednokrotnie lub podzieloną na kilka dawek mniejszych.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami.

Przykład I. 44,4 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 800 ml sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego i przy energicznym mieszanii, w atmosferze azotu, w 20—25°C, w ciągu 60—90 minut dodaje 8 g borowodoru sodu. Po dodaniu pierwszych porcji czynnika redukującego roztwór zmienia barwę z żółtawej na brązową.

Po upływie 2 godzin dodaje się roztwór 24,6 g bromku propylu w 600 ml bezwodnego alkoholu i całość miesza w atmosferze azotu w ciągu dalszych 3 godzin, w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę rozcieńcza się 1 litrem wody, a wytrącony produkt odsącza, przemywa wodą i przekształca w n-propanolu. Otrzymuje się 40,7 g (77) /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo-/karbaminian metylu o temperaturze topnienia 214—215°C.

Przykład II. 4,4 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 60 ml gorącego dwumetyloformamidu, po czym roztwór oziębia do temperatury pokojowej i w atmosferze azotu, przy energicznym mieszanii, dodaje się w ciągu 30 minut, porcjami, 0,8 g borowodoru sodu. Mieszanie i doprowadzenie azotu kontynuuje się w ciągu dalszych 30 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje 2,5 g bromku propylu rozpuszczonego w 50 ml alkoholu.

Całość miesza się w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze pokojowej i rozcieńcza 120 ml wody. Wytrącony produkt odsącza się, dokładnie przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 4,9 g /2-/5/6/-propylotio-/benzimidazolilo/karbaminianu metylu. Wydajność 92,5%, temperatura topnienia 208—211°C. Po przekształtowaniu z n-propanolu produkt topnieje w 214—215°C.

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie I lub II, z tym, że zamiast bromku n-propylu stosuje się bromek alilu, bromek propargilu, chlorek benzylu, 4-nitrofluorobenzen lub 2,4-dwunitrochlorobenzen. Otrzymuje się odpowiednio /2-/5/6/-alilotio-/benzimidazolilo/karbaminian metylu, /2-/5/6/-propyn-2-ylofio/benzimidazolilo-/karbaminian metylu, /2-/5/6/-benzylotio-benzimidazolilo-/karbaminian metylu i (2-/5/6/-4nitrofenylotio/benzimidazolilo/karbaminian metylu i /2-/5/6/-2,4-dwunitrofenylotio-/benzimidazolilo-/karbaminian metylu.

Przykład IV. 4,4 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu zawieszają się w 30 ml alkoholu metylowego, a do zawiesiny dodaje roztwór 1,12 g wodorotlenku potasu w 15 ml alkoholu metylowego. Do tak otrzymanego roztworu, przy ciągłym mieszanii, w atmosferze azotu, dodaje się 2,5 g bromku propylu, a następnie w ciągu 30 minut, w 25°C, porcjami 0,6 g borowodoru sodu.

Całość miesza się w ciągu dalszych 3 godzin i rozcieńcza 50 ml wody. Po odstaniu wytrącony produkt odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 3 g (57%) surowego /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo-/karbaminianu metylu o temperaturze topnienia, po przekształtowaniu z n-propanolu, 214—215°C. Produkt jest identyczny z otrzymanym w przykładach I i II.

Przykład V. 4,4 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu zawieszają się w 30 ml alkoholu metylowego, a do zawiesiny dodaje, w atmosferze azotu, gorącego roztworu 1,12 g wodorotlenku potasu w 15 ml alkoholu metylowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się w ciągu 30—40 minut, w temperaturze pokojowej, 0,8 g borowodoru sodu.

Całość miesza się w ciągu 30 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,2 ml kwasu octowego i roztwór 2,5 g bromku propylu w 10 ml alkoholu metylowego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 2 godzin.

Następnie mieszaninę rozcieńcza się w 50 ml wody, a wytrącony produkt po odstaniu odsącza, przemywa i suszy. Otrzymuje się 3,9 g /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo/karbaminian metylu. Temperatura topnienia 212—214°C, wydajność 73,5%.

Przykład VI. 2,2 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu zawieszają się w 20 ml alkoholu i 1,2 ml trójetyloaminy, a do zawiesiny dodaje 0,8 g 2-merkaptioetanolu. Całość miesza się w ciągu 5 godzin w atmosferze azotu. Z kolei dodaje się roztwór 0,56 g wodorotlenku potasu w 10 ml bezwodnego alkoholu i 1,3 g bromku propylu.

W ciągu dalszych 2—3 godzin kontynuuje się mieszanie w temperaturze pokojowej. W końcu mieszaninę rozcieńcza się 30 ml wody, a wytrącony produkt odsącza, przemycza i suszy. Otrzymuje się 1,4 g (53%) /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo/karbaminianu metylu. Temperatura topnienia 211—213°C.

Przykład VII. 4,4 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu zawiesza się w 100 ml gorącego alkoholu, a do zawiesiny dodaje roztwór 11,2 g wodorotlenku potasu w 15 ml wody, a następnie porcjami, w ciągu 30—45 minut, w atmosferze azotu, roztwór 12 g krystalicznego siarczku sodu w 15 ml wody.

Z kolei w ciągu 10—15 minut do gorącej mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór chlorku fenylodwuazonowego buforowanego octanem sodu. Powoduje to intensywne pienienie, które ustaje w ciągu 15—20 minut. Roztwór doprowadza się do pH 6,5, a wytrącony produkt odsącza, przemycza i suszy. Otrzymuje się 3,2 g (60%) /2-/5/6/-fenylotio/benzimidazolilo/-karbaminianu metylu. Temperatura topnienia 243°C (z rozkładem).

Przykład VIII. 2,2 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 60 ml gorącego kwasu octowego i w atmosferze azotu dodaje się porcjami 0,8 g pyłu cynkowego. Po zakończeniu rozpuszczania cynku mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i w ciągu godziny miesza pod azotem z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasu.

Z kolei mieszaninę przesącza się i dodaje do niej alkoholowego roztworu 1,3 g bromku propylu, następnie pozostawia w spoczynku w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i rozcieńcza wodą. Wytrącony produkt odsącza się, przemycza i suszy. Otrzymuje się 1,8 g (68%) /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo/karbaminianu metylu o temperaturze topnienia 210—214°C.

Przykład IX. 2,2 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metoksykarbonyloamino/benzimidazolilu rozpuszcza się w 40 ml alkoholu zawierającego 0,6 g wodorotlenku potasu, a do gorącego roztworu dodaje się w ciągu 60 minut roztwór 1,0 g glukozy w 15 ml wody. W ciągu dalszych 45 minut mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie energicznego wrzenia, po czym przesącza przez filtr ciśnieniowy, w atmosferze azotu.

Alkoholowy roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i dodaje do niego 1,3 g bromku propylu. Po upływie 3 godzin mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, a wytrącony produkt odsącza, przemycza i suszy. Otrzymuje się 1,6 g (60%) /2-/5/6/-propylotio/benzimidazolilo/karbaminianu metylu. Temperatura topnienia 210—213°C.

Przykład X. 2,2 g dwusiarczku dwu-5/6/-2-metylokarbonyloamino/benzimidazolilu zawiesza się w 10 ml alkoholu etylowego, zawierającym 1,6 g wodorotlenku potasu i dodaje do zawiesiny 2 g kwasu amino-imino-metanosulfonowego i 1 kroplę alkoholowego roztworu bromku cetylopirydyniowego (lub chlorku heksadecylo-trójbutofosfoniowego).

Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 2—3 godzin w stanie wrzenia, w atmosferze azotu, po czym oziębia do temperatury pokojowej i dodaje do niej 1,3 g bromku propylu. Po upływie 3 godzin mieszaninę rozcieńcza się 40 ml wody i doprowadza do pH 6, po czym wytrącony produkt odsącza, przemycza i suszy. Otrzymuje się 2,1 g (79%) /2-/5/6/-propylotio/-benzimidazo-

ilo/karbaminianu metylu. Temperatura topnienia 210—212°C.

Przykłady XI — XXII. W sposób analogiczny do przedstawionego w przykładzie X z odpowiednich materiałów wyjściowych otrzymuje się następujące związki o wzorze 1 (R^1 we wszystkich przypadkach oznacza rodnik metoksykarbonylowy)

Tabela

Przykład	R^2	R^4	Temperatura topnienia, °C
XI	atom fluoru	rodnik n-propylowy	252—253
XII	atom chloru	rodnik n-propylowy	266—269
XIII	atom chloru	rodnik benzylowy	234—236
XIV	atom chloru	rodnik allylowy	203—205
XV	atom chloru	rodnik propynylowy	305—307
XVI	atom chloru	rodnik etylowy	237—238
XVII	atom chloru	rodnik cykloheksylowy	294—295
XVIII	atom bromu	rodnik n-propylowy	191—193
XIX	rodnik metylowy	rodnik n-propylowy	230—232 (z rozkładem)
XX	grupa metoksylo-	rodnik n-propylowy	296—298
XXI	rodnik butylowy	rodnik n-propylowy	202—204
XXII	rodnik trójfluorometylowy	rodnik n-propylowy	252

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzimidazolu zawierających atom siarki, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{COOR}^3$, gdzie R^3 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-6} -alkilowy, rodnik trójfluorometylowy, lub grupę $-\text{OR}^3$, gdzie R^3 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, fenylowy lub benzylowy, a R^4 oznacza atom wodoru, rodnik C_{1-6} -alkilowy, C_{3-7} -cykloalkilowy, C_{3-6} -alkenylowy, C_{3-6} -alkinilowy, fenylowy lub benzylowy, przy czym rodnik fenylowy lub benzylowy może być ewentualnie podstawiony w pierścieniu, jedno- lub dwukrotnie, atomem chlorowca, rodnikiem C_{1-4} -alkilowym, grupą nitrową, grupą wodorotlenową, grupą C_{1-4} -alkoksyloową, C_{1-4} -alkilotio, karboksyloową lub cyjanową lub grupą $-\text{S(O)}_n-\text{R}^8$, gdzie R^8 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, a n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 oraz soli tych związków, znamienny tym, że związek o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia poddaje się redukcji i ewentualnie tak otrzymany związek o wzo-

rze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenia, a R^4 oznacza atom wodoru, alkiluje się, a tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1a, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{COOR}^5$, gdzie R^5 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-6} -alkilowy, rodnik trójfluorometylowy, lub grupę $-\text{OR}^3$, gdzie R^3 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, fenyłowy lub benzyłowy poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^9-Q , w którym R^9 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, C_3-7 -cykloalkilowy, C_3-6 -alkenylowy, C_3-6 -alkinylowy lub benzyłowy, Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub grupę $\text{R}^{10}-\text{SO}_3-$, gdzie R^{10} oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony w położeniu 4 rodnikiem metylowym, otrzymując związek o wzorze 1b, w którym R^1 , R^2 i R^9 mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1a, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{COOR}^5$, gdzie R^5 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-6} -alkilowy, rodnik trójfluorometylowy, lub grupę $-\text{OR}^3$, gdzie R^3 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, fenyłowy lub benzyłowy poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7, w którym Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub grupę $\text{R}^{10}-\text{SO}_3-$, gdzie R^{10} oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony w położeniu 4 rodnikiem metylowym, R^{11} i R^{12} oznaczają atom wodoru lub grupę nitrową, cyjanową lub karboksylową lub grupę o wzorze $-\text{S}(\text{O})_n-$, gdzie R^8 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy a n oznacza liczbę 0, 1 lub 2, otrzymując związek o wzorze 1c, w którym R^1 , R^2 , R^{11} i R^{12} mają wyżej podane znaczenie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1a, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{COOR}^5$, gdzie R^5 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-6} -alkilowy, rodnik trójfluorometylowy lub grupę $-\text{OR}^3$, gdzie R^3 oznacza rodnik C_{1-4} -alkilowy, fenyłowy lub benzyłowy poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 8, w którym R^{13} i R^{14} oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik C_{1-4} -alkilowy lub grupę wodorotlenową, C_{1-4} -alkoksylową lub C_{1-4} -alkilotio, otrzymując związek o wzorze 1d, w którym R^{13} i R^{14} mają wyżej podane znaczenie, lub poddaje

reakcji z chlorobenzenem lub bromobenzenem, otrzymując związek o wzorze 1d, w którym R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związku o wzorze 6 przeprowadza się za pomocą kompleksowego wodorku metalu, ewentualnie kwasu Lewisa; lub metalem alkalicznym; lub nieorganicznym lub organicznym czynnikiem redukującym zawierającym siarkę; lub glukozę w środowisku alkalicznym; lub metalem, jak cynk, cyna, żelazo lub glin, w obecności nieorganicznego lub organicznego kwasu; lub chlorkiem cynowym lub chlorkiem tytanowym w kwasie solnym.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako czynnik redukujący zawierający siarkę stosuje się siarczek metalu alkalicznego, siarczyny metalu alkalicznego, kwaśny siarczyn metalu alkalicznego lub dwutlenian metalu alkalicznego w środowisku zasadowym lub kwas amino-imino-metanosulfonowy lub merkaptioetanol w obecności zasady.

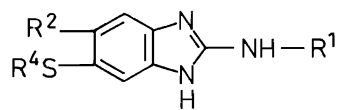
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą wodorku litowoglinowego, borowodorku sodu lub bis-(2-metoksyetoksy)glianianu dwuwodorosodowego, w temperaturze $0-30^\circ\text{C}$ w środowisku zasadniczo bezwodnym, korzystnie obojętnym.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą borowodorku sodu w środowisku wodnoalkoholowym, w obecności zasady.

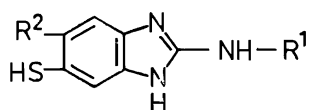
9. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się chlorek glinu, trójfluorek boru lub czterochlorek tytanu.

10. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą sodu lub potasu w temperaturze -40 do 130°C , w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

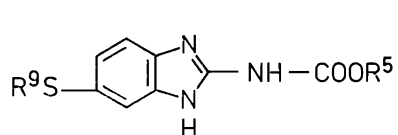
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji dwusiarczki dwu-5/6/-/2-metoksykarbonyloamino/-benzimidazolu, a na otrzymany /2-/5/6/-merkaptobenzimidazolilo/karbaminian metylu działa czynnikiem propylującym, korzystnie halogenkiem n-propylu, zwłaszcza bromkiem n-propylu.



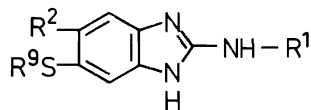
WZOR 1



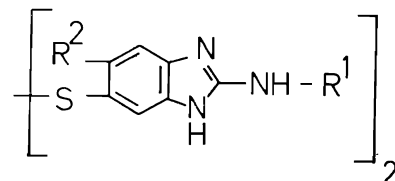
WZOR 1a



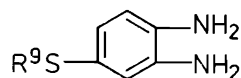
WZOR 2



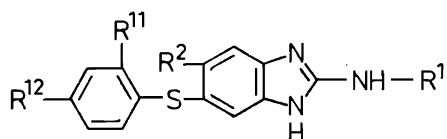
WZOR 1b



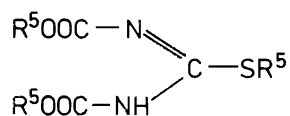
WZOR 6



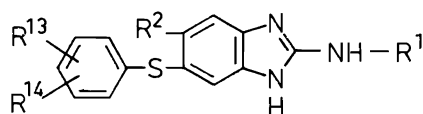
WZOR 3



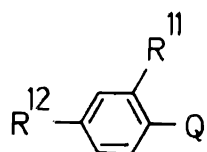
WZOR 1c



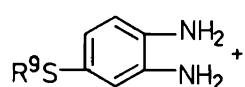
WZOR 4



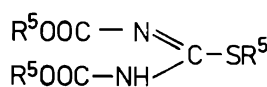
WZOR 1d



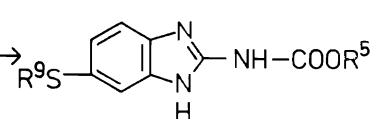
WZOR 7



WZOR 3

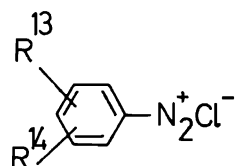


WZOR 4

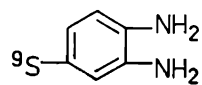


WZOR 2

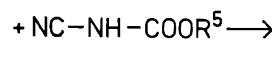
SCHEMAT 1



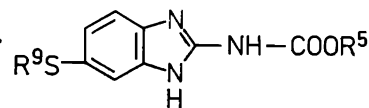
WZOR 8



WZOR 3

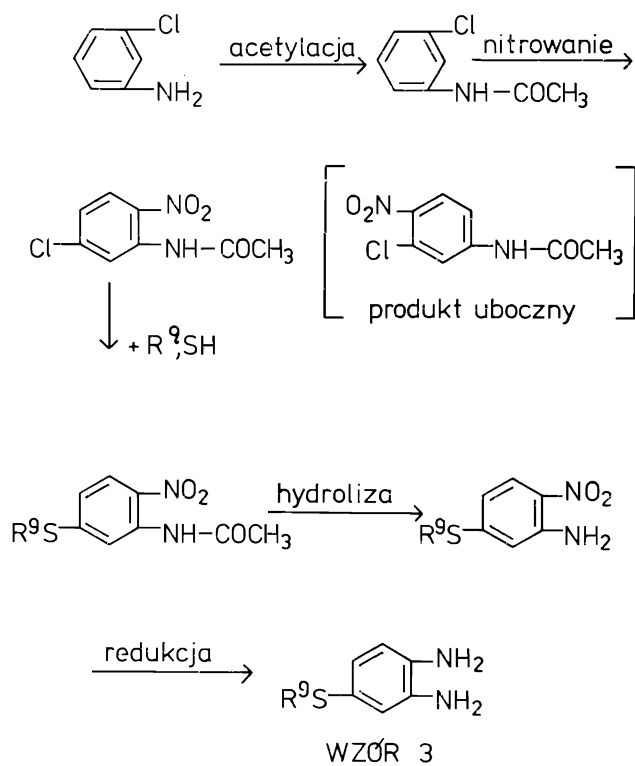


WZOR 5

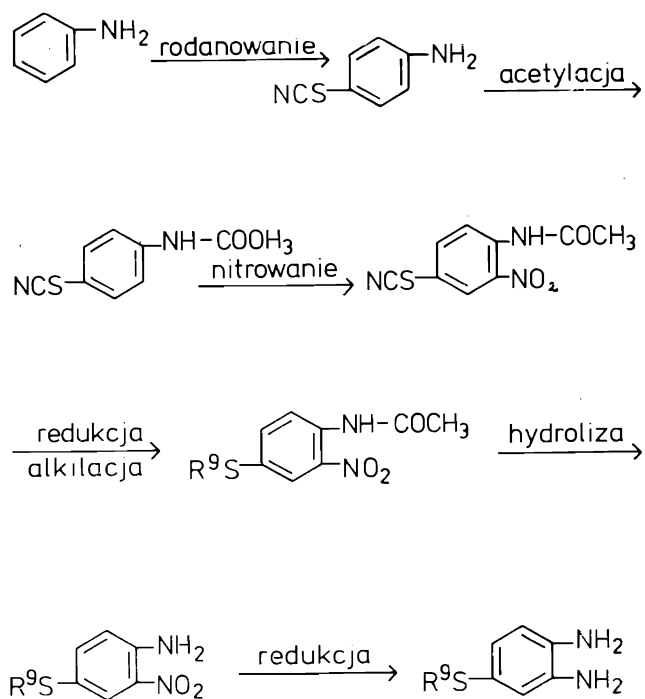


WZOR 2

SCHEMAT 2



SCHEMAT 3



SCHEMAT 4