



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 09.06.75 (P. 181068)

Pierwszeństwo: 10.06.74 dla zastrz. 1—16  
Republika  
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 04.12.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 403/04

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter  
Haftung, Biberach/Riss (Republika Federalna  
Niemiec)

### Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, wodną grupę merkapto, grupę alkilotio lub rodnik fenyloowy ewentualnie podstawiony atomem fluoru, grupą metylową, hydroksylową, metyloamino, metylosulfonową lub dwumetyloaminową lub 1—3 grupami metoksyłowymi, A oznacza atom wodoru, B oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy w 1—3 atomach węgla, albo A razem z B stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza atom chloru, grupę metyloaminową, morfolinową lub 4-metylopiperydynową, albo w przypadku gdy  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Wszystkie związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi wykazują cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, działanie przeciwzakrzepowe i działanie kardiotoniczne.

Według wynalazku pochodne 3-ketopirydazyne o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reak-

2

cję związku o ogólnym wzorze 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, lub w jego funkcyjną pochodną.

Jako funkcyjną pochodną stosuje się np. azydek lub nityl, estry, takie jak ester metylowy, etylowy, fenyloowy lub nitrofenyloowy, ortoestry lub amidy, takie jak metyloamid, dwumetyloamid, morfolid, anilid, N-metyloanilid lub imidazolid, amidyny, imidoestry lub estry kwasu tiokarboksylowego, takie jak metyloamino- lub fenyloaminoestry, tiokarbonamidy i ich pochodne S-alkilowe, halogenki kwasowe, bezwodniki kwasów karboksylowych, kwasy ditiokarboksylowe lub estry kwasów ditiokarboksylowych i ich pochodne S-alkilowe.

Reakcję przeprowadza się skutecznie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak chlorobenzen, glikol, sulfotlenek dwumetylowy, dwumetyloformamid lub czterowodoronaftalen, albo korzystnie wobec nadmiaru stosowanego związku o ogólnym wzorze 3 w podwyższonej temperaturze, np. w temperaturze 80—250°C, ewentualnie w obecności środka kondensującego, takiego jak tlenochlorek fosforu, kwas, taki jak kwas siarkowy, fosforowy lub polifosforowy, albo ewentualnie w obecności zasady, takiej jak III-rz.-butanolan potasowy, wodorotlenek sodowy lub trójetyloamina. Reakcję tę można prowadzić także bezrozpuszczalnikowo. Reakcję tę można też przeprowadzać tak, że ewentu-

alnie wyodrębnia się monoacylowany kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3 związek o ogólnym wzorze 2, który ewentualnie otrzymano w mieszaninie reakcyjnej na drodze redukcji odpowiedniego nitrozwiązku, np. na drodze redukcji za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raney'a, platyna lub dwutlenek platyny, pallad na nośniku węglowym lub metale, takie jak żelazo, cyna lub cynk, albo sole metali, takie jak sole żelaza/II, cyny/II lub chromu/II, a następnie zacylowany związek o wzorze 2 cyklizuje się ewentualnie w obecności kwasu, takiego jak kwas solny, siarkowy, fosforowy lub octowy, ewentualnie za pomocą środka kondensacyjnego, takiego jak tlenochlorek fosforu, albo też w obecności zasady, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak glikol, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy lub chlorobenzen, na drodze ogrzewania np. w temperaturze 80—250°C.

Otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym D i R<sub>3</sub> razem stanowią atom tlenu, można następnie np. na drodze ogrzewania z odpowiednim tlenohalogenkiem fosforu, pięciohalogenkiem fosforu lub chlorkiem tionylu w temperaturze 80—150°C, przeprowadzić ewentualnie w odpowiedni chlorowcozwiązek, a tak otrzymany chlorowcozwiązek można następnie, np. na drodze ogrzewania z odpowiednią aminą w temperaturze 100—250°C, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak etanol, izopropanol, glikol, sulfotlenek dwumetylowy lub dwumetyloformamid, przeprowadzić w odpowiedni aminozwiązek lub na drodze hydrolizy, np. wobec kwasu solnego, przeprowadzić w odpowiedni 3-ketozwiązek.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym A i B stanowią atomy wodoru, można następnie na drodze odwodornienia przeprowadzać ewentualnie w takie związki o wzorze 1, w którym A i B razem stanowią dodatkowe wiązanie węgiel—węgiel. Odwodornianie można prowadzić znanymi sposobami za pomocą bromu w kwasie octowym lodowatym, pięciochlorku fosforu, soli sodowej kwasu 3-nitrobenzenosulfonowego, trójtlenku chromu bromosukcynimidu, nadtlenu wodoru lub azotynu sodowego. Związki o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza rodnik fenyłowy podstawiony grupą metylosulfinylową lub metylosulfonylową, można otrzymywać z odpowiednich związków metylotiofenylowych na drodze utleniania w znany sposób. Grupy metylosulfinylowe można otrzymać np. na drodze utleniania nadtlenu wodoru w temperaturze pokojowej, a związki metylosulfonylowe wytwarza się na drodze utleniania nadtlenu wodoru w temperaturze powyżej 70°C.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> stanowi rodnik fenyłowy podstawiony grupą hydroksylową, można następnie metylować. Metylowanie przeprowadza się skutecznie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak etanol, za pomocą jodku metylu lub siarczamu dwumetylowego w obecności zasady nieorganicznej lub za pomocą dwuazometanu, korzystnie w temperaturze 0—25°C.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> stanowi grupę merkapto, można za pomocą środków alkilujących, takich jak jodek metylu, siarczan

dwumetylowy lub bromek izopropylowy, ewentualnie w obecności zasad, takich jak wodorowęglan sodowy, III-rz.-butanolan potasowy, amidek sodowy lub woderek sodowy, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, etanol, izopropanol lub dwumetylowy eter glikolu etylenowego, przeprowadzać w odpowiednie alkilotiozwiązki.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Do takich kwasów zalicza się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, fumarowy, bursztynowy, mlekowy, cytrynowy, winowy lub maleinowy.

Jako substraty stosowane związki o ogólnym wzorze 2 i 3 otrzymuje się w sposób znany z literatury (porównaj przykłady).

Jak wspomniano, nowe związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza wykazują działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, działanie przeciwwązkopowe i kardiotoniczne. W oparciu o omówione niżej metody doświadczalne zbadano oznakowane literami A—K substancje pod względem działania biologicznego:

A = chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu,

B = chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu,

C = 2-(2,4-dwumetoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol,

D = 2-metylo-5(6)-(3-morfolino-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol,

E = chlorowodorek 2-(2-fluorofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu,

F = 2-trójfluorometylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol,

G = chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(2-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu,

H = 5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol,

Y = 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol oraz

K = metamosulfonian 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu.

1). Oznaczenie agregacji trombocytów według Bern'a i Cross'a [J. Physiol. **170**, 397 (1964)].

Agregację trombocytów mierzy się w obfitującym w płytki krwi osoczu zdrowych osobników doświadczalnych, przy czym fotometrycznie mierzy się i rejestruje przebieg spadku optycznej gęstości ośrodka po dodaniu dostępnego w handlu kolagenu firmy Sigma, St. Lewis, St. Zjedn. Am., zawierającego 1 mg włókienek kolagenu w 1 ml. Z kąta nachylenia krzywej gęstości określa się szybkość agregacji trombocytów (V<sub>max</sub>). Punkt na krzywej, dla którego występuje największa przepuszczalność światła, służy do obliczania „gęstości optycznej” (O.D. — optical density).

W celu wywołania maksymalnej agregacji doda-

je się około 0,01 ml tego roztworu kolagenowego do 1 ml osocza obfitującego w płytki krwi. Wyniki zestawiono w podanej niżej tabelicy 1.

Tabelica 1

Związek	Zahamowanie w % po dodaniu $10^{-4}$ mola/litr O.D.
A	100%
B	100%
D	89%
F	100%
H	100%
I	100%

2.) Określenie działania obniżającego tętnnicze ciśnienie krwi.

Oznaczenie działania obniżającego tętnnicze ciśnienie krwi przeprowadza się na osobnikach obojga płci psów rasy mieszanej o ciężarze 19—26 kg każdy, które usypia się dożylną dawką środków o nazwie Chloralose/Urethan [54+270 mg/kg] i środka o nazwie Nembutal [10 mg/kg]. Zwierzęta te po tracheotomii oddychają sztucznie powietrzem z otoczenia za pomocą respiratora Harvard'a. Ciśnienie tętnnicze krwi mierzy się w tętnicy udowej za pomocą ciśnieniowego przetwornika Statham'a typ P 23 Dc i rejestruje na poligrafie Grass'a. Przy tym badane substancje w postaci wodnego roztworu wprowadza się dożylnie w Vena saphena. W podanej niżej tabelicy 2 zestawiono wartości średnie z 3 oznaczeń.

Tabelica 2

Substancja	Dawka dożylna mg/kg	Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w mm Hg
A	0,25	7/9
	1,00	26/38
B	0,5	18/25
	1,0	33/32
C	0,25	17/14
	1,0	33/44

3.) Określenie dodatniego działania izotropowego.

Określenie dodatniego działania inotropowego prowadzi się jako działanie na kurczliwość wyizolowanego, samorzutnie czynnego przedsionka serca świnki morskiej. W tym celu świeżo wyjęte przedsionki serc świnek morskich umieszcza się w kąpielu organicznej o objętości 100 ml, napełnionej roztworem Tyrode'a o temperaturze 30°C. Przez kąpiel przepuszcza się perlący karbogen (95% tlenu i 5% dwutlenku węgla).

Samorzutną kontrakcję rejestruje się izomerycznie poprzez ciśnieniowy przetwornik przekazujący

Grass'a typ FT 03 C na poligrafie Grass'a. Wstępne obciążenie przedsionka serca wynosi 1 g. Po okresie wyrównawczym 20—30 minut dodaje się badane substancje w stężeniu  $10^{-5}$  g/ml. Średnie wartości pomiarowe z co najmniej 5 różnych przedsionków serc, zebrano w podanej niżej tabelicy 3.

Tabelica 3

Substancja	Wzrost kurczliwości w %
A	30
B	20
C	12
E	15
G	13
K	33

4.) Ostra toksyczność. Ostrą toksyczność badanych substancji określa się orientacyjnie na białych myszach po jednorazowym podaniu doustnym (czas obserwacji: 14 dni). Wyniki zebrano w tabelicy 4.

Tabelica 4

Substancja	Ostra toksyczność
D	250 mg/kg doustnie (0 z 50 zwierząt padło)

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można w celu stosowania farmaceutycznego przetwarzać, ewentualnie łącznie z innymi substancjami czynnymi, do znanych postaci preparatów, takich jak tabletki, drażetki, czopki, ampułki lub kropelki. Dawka jednostkowa wynosi przy tym 25—200 mg, korzystnie 50—150 mg.

Ponieważ związki o ogólnym wzorze 1 mogą występować w swych odmianach tautomerycznych 1H lub 3H, to miejsce podstawienia przy pierścieniu benzimidazolu oznakowano 5(6).

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu

a). 6-(3-nitro-4-acetyloaminofenilo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo

32,5 g kwasu 3-(3-nitro-4-metyloaminobenzoilo)-propionowego wprowadza się do roztworu 32,5 g wodzianu hydrazyny w 180 ml kwasu octowego lodowatego, po czym ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemycza eterem, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 223°C.

b). Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu

Mieszaninę 25,5 g 6-(3-nitro-4-acetyloaminofenilo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo, 600 ml etanolu i 125 ml kwasu octowego lodowatego w obecności 6,2 g palladu na nośniku węglowym trak-

tuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej wodorem pod ciśnieniem 5 atmosfer. Całość sączy się, stały produkt rozpuszcza się w gorącej wodzie, a po odsączeniu katalizatora chłodzi. Wykrystalizujący wówczas produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza w 250 ml kwasu octowego lodowatego i ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Kwas octowy lodowaty częściowo oddestylowuje, a podczas chłodzenia wytrącający się stały produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i po suszeniu rozpuszcza w metanolem w roztworze kwasu solnego. Po dodaniu eteru wytrąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia 334°C.

Przykład II. Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu

Analogicznie jak w przykładzie I b) otrzymany roztwór 2-metylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu chłodzi się do temperatury 70°C i zadaje kroplami 21,8 g bromu. Całość miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 70°C, strącony bromowodorek po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odłącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i za pomocą stężonego wodnego roztworu amoniaku przeprowadza w wolną zasadę. Zasadę tę rozpuszcza się w metanolem w roztworze kwasu solnego, po czym eterem strąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia powyżej 350°C. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono: C 54,98 H 4,22 N 21,38 Cl 13,50  
znaleziono: 54,70 4,37 21,35 13,52

Przykład III. 5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazol

a). 6-(4-amino-3-nitrofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo

18,1 g kwasu 3-(4-amino-3-nitrobenzoilo)-propionowego poddaje się analogicznie jak w przykładzie II a) reakcji z 18,1 g wodzianu hydrazyny w 200 ml kwasu octowego lodowatego, otrzymując substancję o temperaturze topnienia powyżej 330°C.

b). 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo

4,68 g 6-(4-amino-3-nitrofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo redukuje się w 500 ml etanolu w ciągu 4 godzin w temperaturze 40°C w obecności 1 g tlenku platyny za pomocą wodoru pod ciśnieniem 5 atmosfer. Roztwór chłodzi się i sączy. Placek filtracyjny ogrzewa się z gorącą mieszaniną 4 części izopropanolu i 1 części wody w temperaturze wrzenia i sączy, przy czym po ochłodzeniu z przesączu krystalizuje produkt o temperaturze topnienia 226°C.

c). 5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazol

2,04 g 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo ogrzewa się w 15 ml kwasu mrówkowego w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po oddestylowaniu kwasu mrówkowego, pozostałość przekształca się z układu etanol/woda, otrzymując związek o temperaturze topnienia 310°C.

Przykład IV. Chlorowodorek 2-n-pentylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu wytwarza się analogicznie jak w przy-

kładzie III z 1,02 g 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo i 10 ml kwasu kapronowego na drodze ogrzewania w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Wolną zasadę rozpuszcza się w octanie etylowym a za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego strąca się chlorowodorek, który na drodze ogrzewania z acetonem w temperaturze wrzenia uwalnia się od zanieczyszczeń. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 298—300°C.

Przykład V. 2-trójfluorometylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazol wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 2,04 g 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo i 15 ml kwasu trójfluorooctowego. Pozostałość, otrzymana po oddestylowaniu kwasu trójfluorooctowego, ogrzewa się w temperaturze wrzenia z wodą i przekształca się z metanolem, otrzymując związek o temperaturze topnienia 270°C.

Analiza elementarna wykazuje:

obliczono: C 51,02 H 3,22 N 19,85  
znaleziono: 50,80 3,49 19,70

Przykład VI. Chlorowodorek 2-(2-fluorofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu

a). 6-[3-nitro-4-(2-fluorobenzoiloamino)-fenylo]-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo

Do ogrzanego do temperatury wrzenia roztworu 15,8 g chlorku 2-fluorobenzoilu w 350 ml chlorobenzenu dodaje się porcjami 11,7 g 6-(4-amino-3-nitrofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo a następnie ogrzewa się dalej jeszcze w ciągu 15 godzin. Po ochłodzeniu produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i w celu oczyszczenia ogrzewa się z etanolem w temperaturze wrzenia.

b). Chlorowodorek 2-(2-fluorofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazolu.

7,12 g 6-[3-nitro-4-(2-fluorobenzoiloamino)-fenylo]-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo redukuje się w 250 ml rozcieńczonego etanolowego roztworu kwasu solnego w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 5 atmosfer wodoru w obecności 3,5 g palladu na nośniku węglowym. Po odsączeniu katalizatora przesącz zateża się, pozostałość przemywa się na ciepło wodą a po osuszeniu rozpuszcza w metanolem w roztworze kwasu solnego, z którego chlorowodorek strąca się za pomocą eteru. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 292°C.

Przykład VII. 2-(2,4-dwuametylofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazol

a). 6-[3-nitro-4-(2,4-dwuametylobenzoiloamino)-fenylo]-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI a) z 13 g 6-(4-amino-3-nitrofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo i 22 g chlorku 2,4-dwuametylobenzoilu.

b). 2-(2,4-dwuametylofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazylo)-benzimidazol wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI b) z 6-[3-nitro-4-(2,4-dwuametylobenzoiloamino)-fenylo]-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazylo. W celu obróbki sączy się, placek filtracyjny ogrzewa się w tem-

peraturze wrzenia z metanolowo-wodnym roztworem kwasu solnego, sączy na gorąco, a po ochłodzeniu strącony chlorowodorek przeprowadza się za pomocą amoniaku w wolną zasadę o temperaturze topnienia 240°C. Analiza elementarna produktu wykazuje:

obliczono: C 65,13 H 5,18 N 15,99  
znaleziono: 65,10 5,27 15,80

Przykład VIII. Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(2-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu

a). 2-metylo-6-(3-nitro-4-acetyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynon

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I a) z kwasu 3-(3-nitro-4-acetyloaminobenzolo)-propionowego i metylohydrazyny, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 235°C.

b). 2-metylo-6-(3-amino-4-metyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynon

3,4 g 2-metylo-6-(3-nitro-4-acetyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu uwadarnia się w mieszaninie 250 ml etanolu i 50 ml kwasu octowego lodowatego w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 5 atmosfer wodoru za pomocą 1,5 g palladu na nośniku węglowym w ciągu 30 minut. Katalizator odsącza się, ług macierzysty zateża się, a pozostałość rozciera się z eterem i odsącza.

c). Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(2-metylo-3-nitro-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu

1,25 g surowego 2-metylo-6-(3-amino-4-acetyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu ogrzewa się w 60 ml kwasu octowego lodowatego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu kwasu octowego lodowatego pozostałość rozpuszcza się w etanolu, a eterowym roztworem kwasu solnego strąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia 305°C.

Przykład IX. Chlorowodorek 2-etylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III z 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu i kwasu propionowego. Wolną zasadę rozpuszcza się w metanolowym roztworze kwasu solnego, a eterem strąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia 309°C.

Przykład X. Chlorowodorek 5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu o temperaturze topnienia powyżej 325°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono: C 51,40 H 3,64 N 22,50 Cl 14,29  
znaleziono: 53,00 3,93 22,42 14,07

Przykład XI. Chlorowodorek 2-metylomerkaptto-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu

4,93 g 2-merkaptto-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu, dodaje się 1,7 g wodorowęglanu sodowego i 2,8 g jodku metylu i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Po dodaniu dalszej porcji 2,8 g jodku metylu miesza się ponownie w ciągu 1 godziny w temperaturze 40–50°C. Całość odparowuje się do około po-

łowy objętości, wlewa do wody, a otrzymany stały produkt rozpuszcza się we wrzącym etanolu. Chlorowodorek strąca się dodatkiem etanolowego roztworu kwasu solnego i przekształca w układ etanol/woda, otrzymując produkt o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład XII. 2-izopropylotio-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 224–227°C (z etanolu) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVI za pomocą bromku izopropylu i wodoru sodowego jako zasady. Po wlaniu do wody alkizuje się amoniakiem.

Przykład XIII. 5(6)-(2-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol.

1,35 g 2-metylo-6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu ogrzewa się z 10 ml kwasu mrówkowego w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu kwasu mrówkowego pozostałość ogrzewa się z wodą w temperaturze wrzenia i przekształca w układ izopropanol/cykloheksan, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 200°C.

Przykład XIV. 2-trójfluorometylo-5(6)-(2-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 250°C wytwarza się za pomocą kwasu trójfluorooctowego, analogicznie jak w przykładzie XIII. Surowy produkt oczyszcza się na żelu krzemionkowym (eluent: najpierw chloroform a następnie układ chloroform: etanol = 15:1) i przekształca w izopropanol.

Przykład XV. 2-metylo-5(6)-(4-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol a). 4-metylo-6-(3-amino-4-metyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynon

2,9 g 4-metylo-6-(3-nitro-4-metyloaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu uwadarnia się w 80 ml etanolu i 20 ml kwasu octowego lodowatego w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 5 atmosfer w obecności 1,5 g palladu na nośniku węglowym. Katalizator odsącza się, przesącza zateża się, a pozostałość stosuje się bezpośrednio w dalszym etapie postępowania.

b). 2-metylo-5(6)-(4-metylo-3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol

Związek otrzymany pod a), ogrzewa się w 80 ml kwasu octowego lodowatego w ciągu 0,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, całość wylewa się na lód, a mieszaninę alkalinizuje się amoniakiem. Wytrącony produkt przekształca w etanolu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 278–280°C.

Przykład XVI. 2-merkaptto-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazy-nylo)-benzimidazol

Do roztworu 0,63 g wodorotlenku potasowego w 11 ml 80% etanolu dodaje się 2 g 6-(3,4-dwuaminofenylo)-4,5-dwuwodoro-3(2H)-pirydazynonu i 0,87 g dwusiarczku węgla i ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się 20 ml wody, zakwasza kwasem octowym lodowatym, a osad powtórnie strąca się z dwumetyloformamidu wodą z lodem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład XVII. 2-(2,4-dwumetoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

Roztwór 4,2 g 2-(2,4-dwumetoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo) benzimidazolu i 2,22 g 3-nitrobenzenosulfonianu sodowego w 45 ml 1n lugu sodowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C, po czym dodaje się dalszą porcję 0,5 g 3-nitrobenzenosulfonianu sodowego i 30 ml 2n lugu sodowego i ponownie ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C. Po ochłodzeniu całość zobojętnia się kwasem solnym. Wytrącony produkt rozpuszcza się w metanolowym roztworze amoniaku, strąca wodą, a po suszeniu ogrzewa z mieszaniną aceton/eter, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 263°C.

Przykład XVIII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 281°C wytwarza się z 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu (analogicznie jak w przykładzie XVII).

Przykład XIX. Metanosulfonian 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu

0,95 g 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 35 ml kwasu octowego lodowatego o temperaturze 80°C i kroplami dodaje 0,96 g bromu. Całość miesza się nadal w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem, produkt rozpuszcza się w gorącym metanolowym roztworze amoniaku i strąca wodą. Po osuszeniu produkt rozpuszcza się w absolutnym metanolu, zadaje metanolowym roztworem kwasu metanosulfonowego, a wytrącony metanosulfonian ogrzewa się w temperaturze wrzenia w acetonie, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 338°C.

Przykład XX. 2-(4-metylosulfinylofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

0,6 g 2-(4-metylotiofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje 0,4 g 30% nadtlenu wodoru i pozostawia w ciągu 2 dni w temperaturze pokojowej. Całość wylewa się na 100 ml wody z lodem, alkalizuje amoniakiem, ekstrahuje octanem etylowym i oczyszcza na żelu krzemionkowym (eluent: octan etylowy), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 291°C.

Przykład XXI. 2-(4-metylosulfonylofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

1 g 2-(4-metylotiofenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 200 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje 0,6 g 30% nadtlenu wodoru i ogrzewa w ciągu 6 godzin w temperaturze 70°C. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie XX, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 280 — 284°C.

Przykład XXII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

Mieszaninę 250 mg morfolidu kwasu 4-metoksytiobenzoesowego, 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-

-3(2H)-pirydazyńnylo i 200 mg III-rzęd.-butanolanu potasowego stapia się razem, po upływie 15 minut rozpuszcza się w etanolu i chromatografuje na żelu krzemionkowym (eluent: układ chloroform-metanol 9:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXIII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

400 mg metylojodku morfolidu kwasu 4-metoksytiobenzoesowego i 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-3(2H)-pirydazyńnylo ogrzewa się w ciągu 15 minut w 3 ml glikolu. Po rozcieńczeniu wodą ekstrahuje się octanem etylowym, warstwy octanowe zateża się a pozostałość przekryształizowuje się z etanolu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXIV. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

150 mg nitrylu kwasu 4-metoksybenzoesowego i 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-3(2H)-pirydazyńnylo stapia się razem, rozpuszcza w etanolu i oczyszcza na żelu krzemionkowym (eluent: chloroform-metanol 9:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXV. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

150 mg nitrylu kwasu 4-metoksybenzoesowego, 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-3(2H)-pirydazyńnylo i 200 mg III-rzęd.-butanolanu potasowego stapia się razem, rozpuszcza w etanolu i oczyszcza na żelu krzemionkowym (eluent: chloroform-metanol 9:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXVI. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

Mieszaninę 250 mg 4-metoksybenzoesanu fenylowego i 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-3(2H)-pirydazyńnylo utrzymuje się w ciągu 20 minut w stanie stopionym, po czym rozpuszcza się w etanolu i chromatografuje na żelu krzemionkowym (eluent: chloroform-metanol 9:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXVII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

200 mg chlorowodoru 4-metoksybenzamidyny i 200 mg 6-(3,4-dwuaminofenylo)-3(2H)-pirydazyńnylo wzajemnie rozciera się i ogrzewa w ciągu 10 minut w temperaturze 190—200°C. Po ochłodzeniu rozpuszcza się gorącym etanolowym roztworem amoniaku i pozostawia do wykryształizowania, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXVIII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

100 mg 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(1-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazolu w 2 ml wrzącego kwasu octowego lodowatego zadaje się porcjami 300 mg trójtlenku chromu. Następnie całość wlewa się na wodę, ekstrahuje octanem etylowym i oczyszcza na kolumnie z żelem krzemionkowym (eluent: chloroform-metanol 9:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXIX. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńnylo)-benzimidazol

Ze 100 mg 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-

-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu sporządza się zawiesinę w 2 ml chlorobenzenu i po dodaniu 100 mg N-bromosukcynimidu ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym (eluent: chloroform-metanol 9:1) otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXX. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-4-pirydazyńlo)-benzimidazol

100 mg 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 2 ml kwasu octowego lodowatego, dodaje 0,2 ml 30% nadtlenu wodoru i ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość wlewa się do wody, ekstrahuje octanem etylowym, odparowuje i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXXI. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

100 mg 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu rozpuszcza się w 2 ml kwasu octowego lodowatego i wkrapla do roztworu 100 mg azotynu sodowego w 2 ml wody. Całość ogrzewa się następnie w ciągu 15 minut w temperaturze 60°C, rozciefcza wodą i postępuje dalej w znany sposób. Otrzymuje się substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXXII. 2-(4-hydroksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 252°C wytwarza się z 2-(4-hydroksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu, analogicznie jak w przykładzie XVII.

Przykład XXXIII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

0,05 g 2-(4-hydroksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu dodaje się do roztworu 0,025 g sodu w 2 ml etanolu. Do roztworu dodaje się 0,2 ml jodku metylu i miesza w ciągu 0,5 godziny w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu zadaje się woda, ekstrahuje się octanem etylowym i oczyszcza na drodze chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy; eluent: układ chloroform-metanol 19:1), otrzymując substancję o temperaturze topnienia 281°C.

Przykład XXXIV. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-3,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 174°C wytwarza się z 2-(4-hydroksyfenylo)-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu i siarczanu dwumetylowego, analogicznie jak w przykładzie XXXIII.

Przykład XXXV. 2-trójfluorometylo-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazol o temperaturze topnienia 298°C (z metanolu) wytwarza się z 2-trójfluorometylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład XXXVI. 2-metylo-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

5 g 2-metylo-5(6)-(3-keto-2H-6-pirazyńlo)-benzimidazolu wprowadza się porcjami do 250 ml wrzą-

cego tlenochlorku fosforu i następnie ogrzewa dalej jeszcze przez 2,5 godziny. Po oddestylowaniu tlenochlorku fosforu i rozłożeniu pozostałości wodą lodowatą, odciąga się nierozpuszczalny chlorowodorek i przez wylugowanie 100 ml stężonego amoniaku przeprowadza w wolną zasadę, którą przekrystalizowuje się z układu izopropanol/etanol = 10:1. Temperatura topnienia: 253—255°C.

Przykład XXXVII. 2-metylo-5(6)-(3-morfolino-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

1,7 g 2-metylo-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu ogrzewa się z 13,1 g morfoliny w bombie przez 16 godzin do temperatury 190—200°C. Nadmiar morfoliny oddestylowuje się w próżni, pozostałość rozciera z wodą, przesącza, ogrzewa do wrzenia z wodą i przekrystalizowuje z układu cykloheksan/izopropanol = 2:1. Produkt zawiera jeszcze pół mola wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 148—151°C.

Przykład XXXVIII. 2-metylo-5(6)-[3-(4-metylo-1-piperazyńlo)-6-pirydazyńlo]-benzimidazol

Analogicznie jak w przykładzie XXXVII wytwarza się z 2-metylo-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu i 1-metylo-piperazyńny. Temperatura topnienia: 145—148°C.

Przykład XXXIX. 2-metylo-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

1,32 g chlorowodoru 2-metylo-5(6)-(3-keto-4,5-dwuwodoro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu miesza się z roztworem 4,2 g pięciochlorku fosforu w 15 ml tlenochlorku fosforu i ogrzewa przez 7 godzin do temperatury oroszenia. Tlenochlorek fosforu oddestylowuje się pozostałość traktuje wodą lodowatą, alkalizuje amoniakiem, odciąga i oczyszcza za pomocą żelu krzemionkowego (eluent: chloroform/metanol 9:1). Temperatura topnienia: 253—255°C.

Przykład XL. Chlorowodorek 2-metylo-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu

0,25 g 2-metylo-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu ogrzewa się z 10 ml stężonego kwasu solnego w zamkniętej rurze przez 3 godziny do temperatury 120°C, alkalizuje następnie amoniakiem i wytrąconą zasadę przeprowadza jak w przykładzie II w chlorowodorek. Temperatura topnienia powyżej 350°C.

Przykład XLI. Chlorowodorek 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu

5,6 g 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-keto-2H-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu ogrzewa się w 400 ml tlenochlorku fosforu przez 2 godziny do temperatury oroszenia. Nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się, pozostałość rozkłada lodowatą wodą i wytrącony produkt odsącza. Temperatura topnienia: 232°C.

Przykład XLII. 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-morfolino-6-pirydazyńlo)-benzimidazol

1 g 2-(4-metoksyfenylo)-5(6)-(3-chloro-6-pirydazyńlo)-benzimidazolu i 10 g morfoliny ogrzewa się w 10 ml izopropanolu w bombie przez 5 godzin do temperatury 180°C. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość ogrzewa się do wrzenia z wodą, odciąga i oczyszcza za pomocą żelu krzemion-

kowego (eluent: chloroform/metanol 10:1 do 9:1). Temperatura topnienia: 197°C.

Przykład XLIII. 2-(4-metoksy-fenilo)-5(6)-(3-metyloamino-6-pirydazylo)-benzimidazol

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLII. Jako eluent stosuje się chloroform/metanol 10:1 do 1:1. Temperatura topnienia: 87°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem fluoru, lub 1 albo 2 grupami metoksyłowymi, A i B oznaczają atomy wodoru, lub A i B razem stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza atom chloru, grupę morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo w przypadku gdy  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, lub z jego funkcją pochodną i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym D i  $R_3$  razem stanowią atom tlenu przeprowadza w jego farmakologicznie dopuszczalną sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w obecności środka kondensacyjnego.

5. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem fluoru lub 1 albo 2 grupami metoksyłowymi, A i B oznaczają atomy wodoru, albo A razem z B stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza atom chloru, grupę morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo w przypadku gdy  $R_2$  oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, utworzony jako produkt pośredni monoacylowany związek wyodrębnia się i następnie cykliczuje przez ogrzewanie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 w którym  $R_3$  i D

stanowią atom tlenu ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że cykliczację prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensacyjnego.

9. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem fluoru lub 1 albo 2 grupami metoksyłowymi, A i B oznaczają atomy wodoru lub A i B razem stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza atom chloru grupę morfolinową lub 4-metylopiperazynową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma znaczenie podane wyżej, lub z jego funkcyjną pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  i D razem stanowią atom tlenu, chlorowcuje się i uzyskany chlorowcozwiązek ewentualnie przeprowadza w związek aminowy lub hydroksylowy i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym kwasem.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

12. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

13. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę trójfluorometylową, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem fluoru lub 1 albo 2 grupami metoksyłowymi, A i B razem stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowią dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza atom chloru, grupę morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D stanowi atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, lub



z jego funkcjonalną pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  i D razem stanowią atom tlenu, a A i B oznaczają atomy wodoru, odwodniona się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

15. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80–250°C.

16. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

17. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wolną grupę merkaptto, grupę alkilomerkaptto lub ewentualnie podstawioną grupę metylową, hydroksylo-  
wą, metylomerkaptto metylosulfinylo-  
wą, metylosulfonylo-  
wą lub dwumetyloaminową lub 3 grupami metoksyłowymi grupę fenylo-  
wą,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie, A oznacza atom wodoru, B oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub A razem z B stanowi dalsze wiązanie,  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  ma znaczenie podane wyżej lub z jego funkcjonalną pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

18. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

19. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80–250°C.

20. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

21. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wolną grupę merkaptto, grupę alkilomerkaptto lub ewentualnie podstawioną grupę metylową, hydroksylo-  
wą, metylomerkaptto, metylosulfinylo-  
wą, metylosulfonylo-  
wą lub dwumetyloaminową lub 3 grupami metoksyłowymi grupę fenylo-  
wą,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie, A oznacza atom wodoru, B oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub A razem z B stanowi dalsze wiązanie,  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową, lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzo-

rze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylovym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, utworzony jako produkt pośredni monoacylowany związek wyodrębnia się i następnie cyklizuje przez ogrzewanie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

22. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

23. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80–250°C.

24. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

25. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wolną grupę merkaptto, grupę alkilomerkaptto lub rodnik fenylo-  
wy ewentualnie podstawioną grupą metylową, hydroksylo-  
wą, metyloamino-  
wą, metylosulfinylo-  
wą, lub dwumetyloaminową lub 3 grupami metoksyłowymi grupę fenylo-  
wą, A oznacza atom wodoru, B oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub A razem z B stanowi dalsze wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie i  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z kwasem karboksylovym o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, lub z jego funkcjonalną pochodną, i otrzymany związek o wzorze 1, w którym  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu przekształca się w chlorowcozwiązek, który ewentualnie przeprowadza w związek aminowy lub hydroksylovowy i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

26. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

27. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80–250°C.

28. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

29. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wolną grupę merkaptto, grupę alkilomerkaptto lub ewentualnie podstawioną grupę metylową, hydroksylo-  
wą, grupę metylomerkaptto, metylosulfinylo-  
wą, metylosulfonylo-  
wą lub dwumetyloaminową lub 3 grupami metoksyłowymi grupą fenylo-  
wą, B oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub A razem z B stanowi dalsze wiązanie,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie

i  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D stanowi atom tlenu, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, lub z jego funkcjonalną pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  razem z D stanowią atom tlenu, zaś A i B oznaczają atomy wodoru, odwodornia się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym kwasem.

30. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

31. Sposób według zastrz. 29 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

32. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

33. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza podstawiony grupą metoksyłową rodnik fenyłowy,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla albo  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie,  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, A oznacza atom wodoru, a B oznacza atom wodoru, albo A razem z B stanowią dalsze wiązanie, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  oznacza grupę hydroksylową lub jego funkcjonalną pochodną, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  i D stanowią atom tlenu, a  $R_1$  oznacza grupę hydroksylową, metyluje się i otrzymany związek metoksyłowy ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

34. Sposób według zastrz. 33, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

35. Sposób według zastrz. 33, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

36. Sposób według zastrz. 33, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

37. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza rodnik fenyłowy podstawiony grupą metylosulfonową lub metylosulfonową,  $R_2$  oznacza atom wodoru

lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowi dodatkowe wiązanie,  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową lub o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, a A oznacza atom wodoru, a B oznacza atom wodoru, lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo A razem z B stanowią dalsze wiązania oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylofenyloową lub z jego funkcjonalną pochodną i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylofenyloową, utlenia się nadtlenkiem wodoru do związku metylosulfonowego lub metylosulfonowego, który ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

38. Sposób według zastrz. 37, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

39. Sposób według zastrz. 37, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

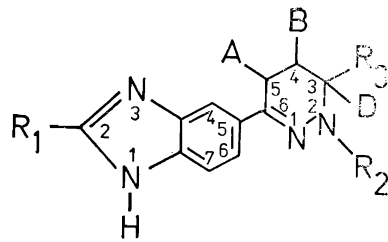
40. Sposób według zastrz. 37, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka kondensującego.

41. Sposób wytwarzania nowych benzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilotio,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, albo  $R_2$  razem z D stanowi dalsze wiązanie,  $R_3$  oznacza grupę metyloaminową, albo o ile  $R_2$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla,  $R_3$  razem z D oznacza atom tlenu, A oznacza atom wodoru, a B oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla albo A razem z B stanowią dodatkowe wiązanie oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o wzorze 3, w którym  $R_1$  oznacza grupę merkapto lub z jego funkcjonalną pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  i D stanowią dodatkowe wiązania, a  $R_1$  oznacza grupę merkapto, alkiluje się do związku alkilotio, który ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

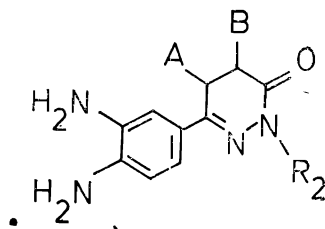
42. Sposób według zastrz. 41, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika.

43. Sposób według zastrz. 41, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—250°C.

44. Sposób według zastrz. 41, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w obecności środka kondensującego.



WZÓR 1



WZÓR 2

R<sub>1</sub> - COOH

WZÓR 3