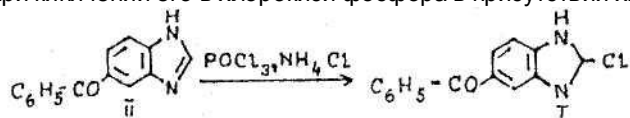
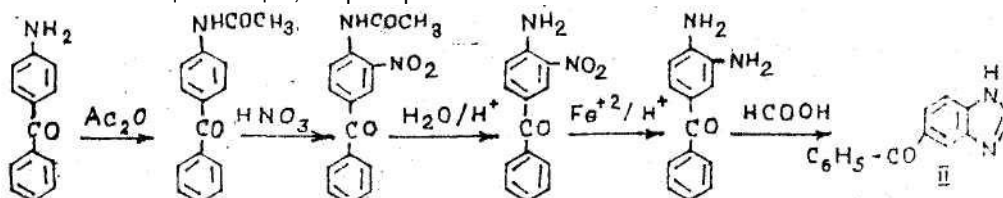


Изобретение относится к области органической химии и синтеза медицинских препаратов, конкретно, к способу получения 2-хлор-5-бензоилбензимидазола, являющегося промежуточным продуктом в синтезе высокоактивных антигельминтных препаратов – мебендазола и энвироксима.

Известен способ получения 2-хлор-5-бензоилбензимидазола (I) хлорированием 5-Бензоилбензимидазола (II) при кипячении его в хлорокиси фосфора в присутствии хлористого аммония в течении 16 часов.



Однако этот способ имеет ряд недостатков. 5-Бензоилбензимидазол (II) является труднодоступным реагентом. Он не является продуктом многотоннажного или малотоннажного производства, получают его из п-хлор-бензофенона или п-аминобензофенона через стадии ацилирования, нитрования, гидролиза, восстановления и циклизации, например:

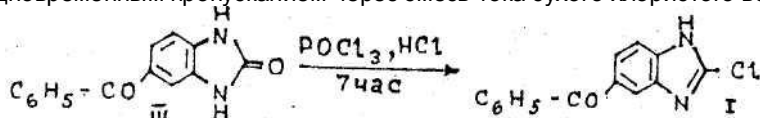


Приведенный многостадийный синтез требует больших затрат реактивов, выход конечного соединения 5-бензоилбензимидазола (II) в расчете на исходный п-амино-бензофенон низок (< 20%).

Процесс хлорирования 5-бензоилбензимидазола (II) в смеси хлорокиси фосфора и хлористого аммония хотя и приводит к высокому выходу (90-93%) целевого 2-хлор-5-бензоилбензимидазола (I), однако требует длительного кипячения реакционной смеси (16 часов).

Задачей настоящего изобретения является упрощение процесса получения 2-хлор-5-бензоилбензимидазола (I), путем использования иного исходного сырья и другого хлорирующего агента, что позволит существенно снизить время реакции с одновременным сохранением выхода целевого продукта.

Поставленная задача достигается тем, что в качестве исходного сырья используется доступный 5-бензоилбензимидазолон-2 (III), который подвергают кипячению в смеси хлорокиси фосфора в течение 7 часов с одновременным пропусканием через смесь тока сухого хлористого водорода.



Осуществить хлорирование 5-бензоил-бензимидазолона-2 смесью хлорокиси фосфора и хлористого аммония не удастся. Установлено, что основным результатом этого процесса является продукт тримеризации 5-бензоилбензимидазолона-2, подобный продуктам реакции различных бензимидазолонов с хлорокисью фосфора при их длительном кипячении.

Предложенное время реакции - 7 часов - является наиболее оптимальным. Установлено, что при уменьшении времени реакции наряду с продуктом хлорирования 2-хлор-5-бензоилбензимидазолом (I) выделяется исходный 5-бензоилбензимидазолон-2 (III), в случае увеличения продолжительности реакции (9-12 часов) наблюдается образование подобного тримера, аналогичного описанному в литературе и уменьшение выхода 2-хлор-5-бензоилбензимидазола (I).

Технический результат выражается в увеличении выхода 2-хлор-5-бензоилбензимидазола до 91-93% и сокращении времени хлорирования исходного сырья.

Пример. 10,8 г 5-бензоилбензимидазолона-2 растворяют при кипячении в 130 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора, а затем пропускают ток хлористого водорода в течение 7 часов. Раствор выдерживают ночь при комнатной температуре, отгоняют избыток хлорокиси фосфора при 10 мм/рт.ст., остаток обрабатывают 400 мл воды со льдом, нейтрализуют водным раствором аммиака. Продукт промывают водой и кристаллизуют из водного этанола. Получают 11 г (91%) 2-хлор-5-бензоилбензимидазола, т. пл. 191°C. Структура и химическая чистота конечного продукта подтверждены данными элементного анализа и тонкослойной хроматографии, ИК и ПМР спектрами.

Предлагаемый способ имеет следующие преимущества перед известным:

1. В качестве исходного реагента используют легкодоступный 5-бензоилбензимидазолон-2, что существенно снижает стоимость целевого продукта.

2. Существенно сокращается время хлорирования (с 16 часов в прототипе до 7 часов).

3. Конечный продукт получается с высоким выходом и высокой степени чистоты.