



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42858 (13) C2

(51) 7 C07D235/32

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-[(МЕТОКСИКАРБОНІЛ) - АМІНО]-5-ПРОПІЛТІО-1Н-БЕНЗИМІДАЗОЛУ

(21) 98084434

(22) 14.08.1998

(24) 15.11.2001

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Лубенець Віра Ільківна, Новіков Володимир Павлович, Клеп Віктор Збігневич, Білозор Тетяна Корнилівна, Бусол Володимир Олександрович, Бабкін Валерій Федорович, Шеховцов Віталій Степанович, Приходько Юрій Олександрович, Малінін Олег Олексійович

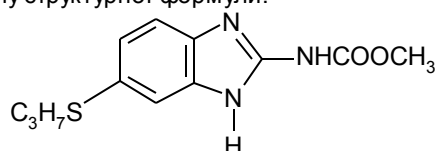
(73) ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА", UA

(56) SU 1126208 A, C07D235/28, A61K3/415

(57) Спосіб одержання 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензимидазолу, що включає вза-

ємодію метилового ефіру 2-бензимидазолкарбамінової кислоти з хлорсульфоновою кислотою з утворенням 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду і виділенням, з наступним відновленням його у кислому середовищі до 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензимидазолу і алкілуванням останнього пропілбромідом в лужному середовищі, який відрізняється тим, що виділення 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду проводять водним розчином хлориду натрію при 0-5°C, відновлення здійснюють металом, вибраним з групи, яка включає магній, цинк, олово, залізо, або хлоридом олова, а алкілування - в спиртово-водному середовищі при кімнатній температурі.

Винахід відноситься до органічної хімії гетероциклічних сполук, зокрема способів одержання 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензимидазолу структурної формули:



який використовується як антигельмінтик широкого спектру дії.

Відомі способи одержання цієї речовини взаємодією 4-пропілтіо-о-фенілендіаміну гідрохлориду з ціанамідами і метиловим ефіром хлорвугільної кислоти (патенти США 3915986, 1975; 3956499, 1976).

Але ці способи є багатостадійними з використанням порівняно дорогих, отруйних, неприємного запаху меркаптанів і високоотруйного метилового ефіру хлорвугільної кислоти.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб одержання 2-метоксикарбоніламіно-5-пропілтіо-1Н-бензимидазолу (патент СРСР 1126208, Б.И. № 43, 1984), який включає взаємодію метилового ефіру 2-бензимидазолкарбамінової кислоти з хлорсульфоновою кислотою з утворенням 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду та виділенням, з наступним відновленням його у кислому середовищі до 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензимидазолу і алкі-

луванням останнього пропілбромідом в лужному середовищі.

Але при виділенні 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду використовують вогне- та вибухонебезпечні та порівняно дорогі абсолютний етанол і діетиловий ефір. Крім того, алкілування триває 48 год. при 25-45°C з виходом ~64%, внаслідок протікання реакції на границі розділу водної та неводної фаз.

В основу винаходу покладене завдання удосконалити спосіб одержання 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензимидазолу, в якому за рахунок нового здійснення стадій виділення 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду і алкілування 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензимидазолу, досягається можливість виключити з процесу вогне- та вибухонебезпечні речовини, одержати кінцевий продукт з більшим виходом при нижчій температурі за короткий час і здешевити процес.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі одержання 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензимидазолу, що включає взаємодію метилового ефіру 2-бензимидазолкарбамінової кислоти з хлорсульфоновою кислотою з утворенням 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензимидазол-5-сульфохлориду і його виділенням, з наступним відновленням у кислому середовищі до 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензимидазолу і алкілуванням останнього пропілбромідом в лужному середовищі, згідно з винаходом, виділен-

(13) C2

(11) 42858

(19) UA

ня 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензimidазол-5-сульфохлориду проводять водним розчином хлориду натрію при 0-5°C, відновлення здійснюють металом, вибраним з групи, яка включає магній, цинк, олово, залізо, або хлоридом олова, а алкілювання - в спиртово-водному середовищі при кімнатній температурі.

Виділення 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензimidазол-5-сульфохлориду водним розчином хлориду натрію у вказаних умовах, розширення спектру відновників і алкілювання в спиртово-водному середовищі при кімнатній температурі дозволяють скоротити тривалість реакції, спростити і здешевити процес, вилучити з нього вибухо- та пожежонебезпечні речовини, знизити температуру та збільшити вихід цільового продукту.

Конкретні приклади реалізації способу, що пропонується.

#### Приклад 1

В скляний реактор завантажують 100 мл (178,7 г, 1,53 моль) хлорсульфонової кислоти і при 0-10°C поступово додають при перемішуванні 38,4 г (0,2 моль) метилового ефіру 2-бензimidазолкарбамінової кислоти, після чого суміш нагрівають до 40°C і витримують при цій температурі та перемішуванні протягом 2 год. Суміш залишають при перемішуванні для охолодження її до 20°C, тоді виливають її на охолоджений до 0°C водний розчин хлориду натрію таким чином, щоб температура не підвищувалася вище 5°C.

2-метоксикарбамоїлбензimidазол-5-сульфохлорид відфільтровують і промивають льодяною водою. Одержують 84 г вологого осаду, що має 30% вологості. Вихід 95%.

Одержаний осад при 0-5°C суспендують в 100 мл соляної кислоти (36%), при 0°C поступово завантажують 35 г гранульованого олова перемішують при 0°C протягом 3-х год., потім суміш нагрівають до 80-85°C протягом 1 год., фільтрують гарячою і одержаний при охолодженні 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензimidазол розчиняють в 10%-ному розчині гідроксиду калію. При кімнатній температурі до цього розчину при хорошому перемішуванні додають розчин 12 мл пропілброміду в 20 мл метанолу. Реакційну масу витримують при перемішуванні протягом 2,5 год. Утворений осад відфільтровують, промивають водою до відсутності іонів бромиду в промивних водах і висушують. Вихід 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензimidазолу з Т.топ. 211-213°C 45 г (86%).

Знайдено, %: С 54,26; Н 5,78; N 15,96; S 12,20;  
Вчислено, %: С 54,32; Н 5,70; N 15,84; S 12,08.

#### Приклад 2

До 65 мл (115,7 г, 1 моль) охолодженої 5-10°C хлорсульфонової кислоти поступово додають при перемішуванні 19,2 г (0,1 моль) метилового ефіру 2-бензimidазолкарбамінової кислоти, після чого суміш нагрівають до 45°C і витримують при цій температурі та перемішуванні протягом 1,5 год. Суміш залишають при перемішуванні для охолодження її до кімнатної температури, тоді виливають її при 0-5°C на водний розчин хлориду натрію.

До одержаної суспензії при -5-0°C поступово завантажують 20 г порошку цинку і перемішують при 0°C протягом 2-х год., після чого дають ви-

тримку, щоб температура піднялась до кімнатної і обережно нагрівають до 70-75°C, витримують при цій температурі близько 2 год., проводять фільтрацію на-гарячо, фільтрат охолоджують і відфільтровують 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензimidазол, що випав. Вологий осад розчиняють в метанолі, доводячи рН-9 гідроксидом калію. Одержаний розчин приливають до 8 мл (9,5 г, 0,15 моля) пропілброміду в 22 мл метанолу при кімнатній температурі, залишають на 4 год. при перемішуванні.

Утворений осад відфільтровують, промивають водою, ацетоном і сушать. Вихід 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензimidазолу з Т.топ. 210-211°C 20 г (77%).

Знайдено, %: С 54,12; Н 5,50; N 15,63; S 12,30;  
Вчислено, %: С 54,32; Н 5,70; N 15,84; S 12,08.

#### Приклад 3

Осад 2-метоксикарбамоїлбензimidазол-5-сульфохлориду одержують, як вказано в прикл. 1, при постійному перемішуванні порційно додають до розчину 100 г (0,53 моль) двохлористого олова в 100 мл соляної кислоти (30%), охолодженого до 0°C, підтримуючи температуру 15-20°C. Після цього реакційну масу перемішують 1 год. при кімнатній температурі, потім нагрівають її до 60-70°C і витримують при цій температурі протягом 1 год., фільтрують гарячою через активоване вугілля, охолоджують до 0-5°C, відфільтровують осад 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензimidазолу. Вологий осад розчиняють в метанолі, додають гідроксид калію, встановлюючи рН-8-9, а тоді приливають пропілбромід при кімнатній температурі та хорошому перемішуванні. Реакційну масу витримують протягом 2,5 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, висушують. Вихід 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензimidазолу з Т.топ. 211-212°C 42 г (80%).

Знайдено, %: С 54,18; Н 5,65; N 15,76; S 12,10;  
Вчислено, %: С 54,32; Н 5,70; N 15,84; S 12,08.

#### Приклад 4

В скляний реактор завантажують 200 мл (357,4 г, 3,060 моль) хлорсульфонової кислоти і при 0-10°C поступово додають при перемішуванні 38,4 г (0,2 моль) метилового ефіру 2-бензimidазолкарбамінової кислоти, після чого суміш нагрівають до 40°C і витримують при цій температурі та перемішуванні протягом 2 год. Суміш залишають при перемішуванні для охолодження її до 20°C, тоді виливають її на охолоджений до 0°C водний розчин хлориду натрію таким чином, щоб температура не підвищувалася вище 5°C.

2-метоксикарбамоїлбензimidазол-5-сульфохлорид відфільтровують і промивають льодяною водою. Одержують 86 г вологого осаду, що має 30% вологості. Вихід 97%.

Одержаний осад при 0-5°C суспендують в 400 мл соляної кислоти (20%), при цій же температурі поступово завантажують 60 г порошку заліза і перемішують при 0°C протягом 2-х год., потім суміш залишають при перемішуванні, щоб температура піднялась до кімнатної. Для повного розчинення металу її нагрівають до 50-60°C і витримують 1 год., фільтрують гарячою з додаванням ак-

тивованого вугілля і одержаний, при охолодженні 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензімідазол розчиняють в 10%-ному розчині гідроксиду натрію. При кімнатній температурі до цього розчину при хорошому перемішуванні додають 100 мл пропанолу-2 і прикапують 12 мл пропілброміду. Реакційну масу витримують при перемішуванні протягом 3 год. Утворений осад відфільтровують, промивають водою до відсутності іонів броміду в промивних водах і висушують. Вихід 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензімідазолу з Т.топ. 211-213°C 39 г (75%).

Знайдено, %: С 54,15; Н 5,61; N 15,74; S 12,18;  
Вчислено, %: С 54,32; Н 5,70; N 15,84; S 12,08.

#### Приклад 5

До 150 мл (268,0 г, 2,3 моль) хлорсульфонової кислоти при 0-10°C поступово додають при перемішуванні 38,4 г (0,2 моль) метилового ефіру 2-бензімідазолкарбамінової кислоти, після чого суміш нагрівають до 50°C і витримують при цій температурі та перемішуванні протягом 1,5 год. Суміш залишають при перемішуванні для охолодження її до 20°C, тоді виливають її на охолоджений до 0°C водний розчин хлориду натрію таким чином, щоб температура не підвищувалася вище 5°C.

До одержаної суспензії при 0°C поступово завантажують 24 г магнієвої стружки і перемішують при 0°C протягом 4-х год., потім реакційну масу концентрують, охолоджують і відфільтровують 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-меркапто-1Н-бензімідазол, що випав. Осад після фільтрації відразу розчиняють в 100 мл метанолу, додають 20%-ний розчин гідроксиду калію (рН-8-9). При кімнатній температурі і хорошому перемішуванні приливають 15 мл пропілброміду.

Реакційну масу витримують при перемішуванні протягом 2,5 год. Утворений осад відфільтровують, промивають водою до відсутності іонів броміду в промивних водах і висушують. Вихід 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-5-пропілтіо-1Н-бензімідазолу з Т.топ. 212-213°C 44 г (84%).

Знайдено, %: С 54,26; Н 5,78; N 15,96; S 12,20;  
Вчислено, %: С 54,32; Н 5,70; N 15,84; S 12,08.

За межами вказаних інтервалів температур 0-5°C процес виділення 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]-1Н-бензімідазол-5-сульфохлориду неефективний, оскільки при температурах нижче 0°C реакція розкладу хлорсульфонової кислоти проходить значно повільно, а вище 5°C гідролізується утворений сульфохлорид.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---