



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013137182/04, 08.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.08.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.08.2013

(45) Опубликовано: 27.09.2014 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2115652 C1, 20.07.1998. RU 2225401  
C1, 10.03.2004. RU 2215002 C1, 27.10.2003. US  
20070032497 A, 08.02.2007

Адрес для переписки:

450077, г.Уфа-Центр, Ленина, 3,  
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный  
отдел

(72) Автор(ы):

КАТАЕВ ВАЛЕРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ (RU),  
СЕРГЕЕВА СВЕТЛАНА  
АЛЕКСАНДРОВНА (RU),  
ЧЕРНЕНКО ОЛЕГ ВАЛЕРИАНОВИЧ  
(RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью  
"Научно-производственное объединение  
"МедФармСинтез" (RU)(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 2-[1-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)  
БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической и фармацевтической химии, а именно к способу получения калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотиетан-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты. Сначала синтезируют о-фенилендиамин (о-ФДА) дигидрохлорид растворением о-ФДА в растворе хлороводородной кислоты, фильтрацией полученного раствора и выпариванием под вакуумом до сухого остатка, который высушивают при 105-110°C; затем сухой дигидрохлорид о-ФДА смешивают с мочевиной, полученную смесь нагревают на парафиновой бане до 150°C, полученный сплав охлаждают, измельчают и растворяют в теплом разбавленном растворе едкого натра, фильтруют, к фильтрату прибавляют раствор хлороводородной кислоты до нейтральной реакции, а выпавший бензимидазолон-2 отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из этанола; после этого к бензимидазол-2-ону приливают хлорокись фосфора, добавляют концентрированную хлороводородную кислоту, нагревают при температуре 145-150°C в течение 4 ч, после

охлаждения смесь перемешивают и выливают на лед, реакционную смесь отфильтровывают, а фильтрат нейтрализуют 10% раствором аммиака до pH 7-8, выпавший осадок 2-хлорбензимидазола фильтруют, сушат при температуре 60°C, проводят перекристаллизацию из смеси этанола-вода 1:1; проводят синтез 2-хлорметилтириана, для чего смешивают эпихлоргидрин и этанол, охлаждают до 0°C, добавляют измельченную тиомочевину, перемешивают в течение 60 минут при температуре 0-5°C, затем медленно повышают температуру до 20°C в течение 60 минут и перемешивают при данной температуре в течение 3 ч, фильтруют, фильтрат тремя порциями выливают в делительную воронку, содержащую 3 литра воды, органический слой собирают, отмывают водой, фильтруют, фильтрат сушат, добавляя безводный кальция хлорид, фильтруют и перегоняют под вакуумом. Далее проводят синтез 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола, для чего к водному раствору калия гидроксида добавляют 2-хлорбензимидазол, нагревают до 70°C и

добавляют 2-хлорметилтиран, реакционную смесь перемешивают при этой температуре до  $pH \leq 7$ , выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, 10% раствором калия гидроксида, водой, сушат, очищают кристаллизацией из смеси этанол-вода 1:1, органический и водный слои фильтрата делят, к водному раствору добавляют раствор хлористоводородной кислоты до  $pH$  5-6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Затем для получения 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты используют раствор тиогликолевой кислоты, раствор калия гидроксида в дистиллированной воде, кипятят в течение 30 минут, охлаждают до комнатной температуры,

после чего раствор фильтруют, фильтрат подкисляют раствором хлороводородной кислоты до  $pH$  3-4, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Для получения конечного продукта к раствору 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты в этаноле добавляют калия гидроксид, кипятят смесь в течение 45 минут, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Технический результат: разработан новый способ получения калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты, в результате которого повышается выход конечного продукта, сокращается время и затраты для его получения. 1 пр.

RU 2 5 2 9 6 7 9 C 1

RU 2 5 2 9 6 7 9 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013137182/04, 08.08.2013

(24) Effective date for property rights:  
08.08.2013

Priority:

(22) Date of filing: 08.08.2013

(45) Date of publication: 27.09.2014 Bull. № 27

Mail address:

450077, g.Ufa-Tsentr, Lenina, 3,  
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

KATAEV VALERIJ ALEKSEEVICH (RU),  
SERGEEVA SVETLANA  
ALEKSANDROVNA (RU),  
ChERNENKO OLEG VALERIANOVICH (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju  
"Nauchno-proizvodstvennoe ob"edinenie  
"MedFarmSintez" (RU)(54) **METHOD OF PRODUCING POTASSIUM SALT OF 2-[1-(1,1-DIOXOTHIETANYL-3)BENZIMIDAZOLYL-2-THIO]ACETIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method includes synthesis of o-phenylenediamine (o-PDA) dihydrochloride first by dissolving o-PDA in hydrochloric acid solution, filtering the obtained solution and vacuum evaporation to a dry residue which is dried at 105-110°C; mixing the dry o-PDA dihydrochloride with urea, heating the obtained mixture on a paraffin bath to 150°C, cooling the obtained melt, grinding and dissolving in a warm diluted sodium hydroxide solution, filtering, adding hydrochloric acid to the filtrate until neutralisation, filtering out the precipitated benzimidazolone-2, purifying by recrystallising from ethanol; adding phosphorus oxychloride to the benzimidazol-2-one, adding concentrated hydrochloric acid, heating at 145-150°C for 4 hours, stirring after cooling the mixture and pouring on ice, filtering out the reaction mixture, neutralising the filtrate with 10 ammonia solution to pH 7-8, filtering the 2-chlorobenzimidazole precipitate, drying at 60°C, recrystallising from a mixture of ethanol and water in ratio of 1:1; synthesis of 2-chloromethylthiirane by mixing epichlorohydrin and ethanol, cooling to 0°C, adding ground thiourea, mixing for 60 minutes at 0-5°C, slowly raising temperature to 20°C for 60 minutes and stirring at said temperature for 3 hours, filtering, pouring the filtrate in three portions into a separating funnel containing 3 litres of water, collecting the organic layer, washing with water, filtering, drying the filtrate, adding anhydrous calcium

chloride, filtering and vacuum distillation. Further, the method includes synthesis of 1-(thietanyl-3)-2-chlorobenzimidazole by adding 2-chlorobenzimidazole to aqueous potassium hydroxide solution, heating to 70°C and adding 2-chloromethylthiirane, stirring the reaction mixture at said temperature until achieving pH≤7, filtering out the filtrate, washing with diethyl ether, 10% potassium hydroxide solution, water, drying, purifying by crystallisation from a mixture of ethanol and water in ratio of 1:1, separating the organic and aqueous layers, adding hydrochloric acid solution to the aqueous solution to pH 5-6, filtering out the precipitate, washing with water and drying. Further, 2-[1-(1,1-dioxothietanyl-3)benzimidazolyl-2-thio]acetic acid is obtained using thioglycolic acid solution and potassium hydroxide solution in distilled water, boiling for 30 minutes, cooling to room temperature, filtering the solution, acidifying the filtrate with hydrochloric acid to pH 3-4, filtering out the precipitate, washing with water and drying. The end product is obtained by adding potassium hydroxide to a solution of 2-[1-(1,1-dioxothietanyl-3)benzimidazolyl-2-thio]acetic acid in ethanol, boiling the mixture for 45 minutes, cooling, filtering out the filtrate and drying.

EFFECT: novel method of producing a compound, which increases the output of the end product while reducing the time and cost of production.

1 ex

RU 2 529 679 C1

RU 2 529 679 C1

Изобретение относится к органической и фармацевтической химии и может быть использовано для получения средства, обладающего большей иммуномодулирующей активностью, нежели левамизол, при меньшей в 46,5 раз токсичности.

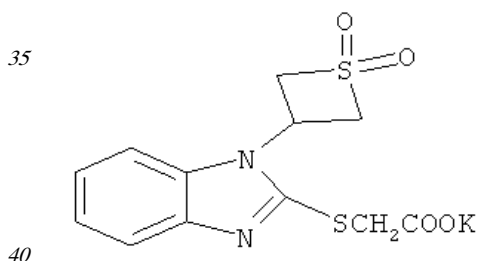
Наиболее близким аналогом изобретения является способ получения калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (№ госрегистрации 9393889), включающий кипячение 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола с тиогликолевой кислотой в этаноле в щелочной среде с получением 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты, переходящей при взаимодействии с едким кали в этаноле в целевую соль [патент RU 2115652, 1998 г.].

В данной реакции в качестве промежуточного продукта используют 2-хлорбензимидазол, синтез которого предусматривает следующее: 1,34 г бензимидазол-2-она, 6-7 мл хлорокиси фосфора и 2-3 капли концентрированной хлороводородной кислоты нагревают в запаянной трубке в течение 3 часов при температуре 160-170°C. Из полученного темно-коричневого раствора под вакуумом отгоняют избыток хлорокиси фосфора, а остаток разлагают ледяной водой. Полученную жидкость фильтруют, а фильтрат нейтрализуют раствором аммиака. Из слабокислого раствора выпадает беловатый игольчатый осадок 2-хлорбензимидазола. Его отделяют и очищают кристаллизацией из водного спирта. Блестящие бесцветные листочки с температурой плавления 212-215°C. Выход 1,2-1,43 г. Продукт растворим в разбавленных минеральных кислотах, растворах едких щелочей [Исследования в области производных имидазола. Конденсация фталевого ангидрида с производными бензимидазола. - Л.С. Эфрос, Б.А. Парай-Кошиц, С.Г. Фарбенштейн. - Журнал органической химии, 1953 г., т.23, стр.1691-6].

Недостатками прототипа являются следующие обстоятельства: трудоемкость получения (использование запаянной ампулы), использование минимальных количеств готовых и промежуточных продуктов для синтеза целевой соли и низкий выход продуктов реакции.

Технический результат - повышение выхода конечного (целевого) продукта, сокращение времени и затрат для его получения за счет использования доступных химических реагентов для синтеза, в том числе и промежуточных продуктов, а также за счет увеличения выхода промежуточного продукта в результате конверсии.

Предлагаемый способ получения калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты (соединение 1) формулы



соединение 1

осуществляют следующим образом. Для получения 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола сначала синтезируют о-фенилендиамина (о-ФДА) дигидрохлорид растворением о-ФДА в растворе хлороводородной кислоты, фильтрацией полученного раствора и выпариванием под вакуумом до сухого остатка, который высушивают при 105-110°C. Сухой дигидрохлорид о-ФДА растирают и смешивают с мочевиной, полученную смесь нагревают на парафиновой бане до 150°C, порошок плавится и

твердеет, полученный сплав охлаждают, измельчают и растворяют в теплом 10% растворе едкого натра, фильтруют, к фильтрату прибавляют 10% раствор хлороводородной кислоты до нейтральной реакции, а выпавший бензимидазол-2-он отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из этанола. После этого к бензимидазол-2-ону приливают хлорокись фосфора, добавляют концентрированную хлороводородную кислоту, нагревают при температуре 145-150°C в течение 4 ч, после охлаждения смесь тщательно перемешивают и выливают на лед, реакцию смесь отфильтровывают, а фильтрат нейтрализуют 10% раствором аммиака до pH 7-8, выпавший осадок 2-хлорбензимидазола фильтруют, сушат при температуре 60°C, проводят перекристаллизацию из смеси этанол-вода 1:1. Затем проводят синтез 2-хлорметилтиирана, для чего смешивают эпихлоргидрин и этанол, охлаждают до 0°C, добавляют измельченную тиомочевину, перемешивают в течение 60 минут при температуре 0-5°C, затем медленно повышают температуру до 20°C в течение 60 минут и перемешивают при данной температуре в течение 3 ч, фильтруют, фильтрат порциями (в 3 приема) выливают в делительную воронку, содержащую 3 литра воды, органический слой собирают, отмывают водой, фильтруют, фильтрат сушат, добавляя безводный кальция хлорид, фильтруют и перегоняют под вакуумом. Далее проводят синтез 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола, для чего к водному раствору калия гидроксида добавляют 2-хлорбензимидазол, нагревают до 70°C и добавляют 2-хлорметилтииран, реакцию смесь перемешивают при этой температуре до pH ≤ 7, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, 10% раствором калия гидроксида, водой, сушат, очищают кристаллизацией из смеси этанол-вода 1:1, органический и водный слои фильтрата делят, к водному раствору добавляют раствор хлористоводородной кислоты до pH 5-6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Затем для получения 2-[1-(1,1-диоксотииетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты используют раствор тиогликолевой кислоты, раствор калия гидроксида в дистиллированной воде, кипятят в течение 30 минут, охлаждают до комнатной температуры, после чего раствор фильтруют, фильтрат подкисляют раствором хлороводородной кислоты до pH 3-4, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Для получения конечного продукта (соединение 1) к раствору 2-[1-(1,1-диоксотииетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты в этаноле добавляют калия гидроксид, кипятят смесь в течение 45 минут, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат.

Сущность изобретения поясняется следующим примером.

35 Синтез о-фенилендиамина дигидрохлорид.

81,0 г о-ФДА (0,75 моль) растворяют в 750 мл 2 М раствора хлороводородной кислоты. Полученный раствор фильтруют и выпаривают под вакуумом до сухого остатка. Сухой остаток высушивают в сушильном шкафу при 105-110°C. Получают 133,0 г (98%).

40  $T_{пл} = 197-199^\circ\text{C}$  (с разл.).

Элементный анализ:

Найдено, %: С 39,6 Н 5,7 N 15,7 -  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$

Вычислено, %: С 39,8 Н 5,6 N 15,5.

45 Синтез бензимидазол-2-она.

Сухой дигидрохлорид о-фенилендиамина массой 25,3 г (0,14 моль) тщательно растирают в ступке с 9,5 г (0,17 моль) мочевины. Полученную смесь нагревают на парафиновой бане до 150°C. Смесь сначала расплавляется, а затем вновь затвердевает. Сплав охлаждают, растирают в ступке и растворяют в теплом 10% растворе натрия

гидроксида, фильтруют. К фильтрату прибавляют 10% раствор хлороводородной кислоты до нейтральной реакции. Выпавший бензимидазол-2-он отфильтровывают, получают 11,9 г (80%). Очищают перекристаллизацией из этанола.  $T_{пл}=308-310^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ:

5 Найдено, %: С 62,5 Н 4,4 N 20,7 -  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$

Вычислено, %: С 62,7 Н 4,5 N 20,9.

Синтез 2-хлорбензимидазола.

40,2 г (0,3 моль) Бензимидазол-2-она загружают в автоклав емкостью 200 мл, приливают 70 мл хлорокиси фосфора и добавляют 3-5 капель концентрированной хлороводородной кислоты. Автоклав нагревают в сушильном шкафу при температуре 145-150°C (температура внутри сушильного шкафа) в течение 4 ч. Охлаждают автоклав, осторожно вскрывают. Темно-зеленую смесь тщательно перемешивают и осторожно, небольшими порциями выливают на лед. Реакционную смесь отфильтровывают. Фильтрат нейтрализуют 10% раствором аммиака до слабощелочной реакции среды (рН=7-8). Выпавший осадок 2-хлорбензимидазола фильтруют, сушат при температуре 60°C. Получают 32,0 г (70%). Перекристаллизация из смеси этанол-вода (1:1).

$T_{пл}=113-115^{\circ}\text{C}$

Элементный анализ:

20 Найдено, %: С 55,3 Н 3,4 N 18,5 -  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2$

Вычислено, %: С 55,1 Н 3,3 N 18,3.

Синтез 2-хлорметилтиирана.

В колбу помещают 314 мл свежеперегнанного эпихлоргидрина и 1200 мл этанола. Смесь охлаждают до 0°C, добавляют 326,0 г тщательно измельченной тиомочевины. Перемешивают 60 мин при температуре 0-5°C. Затем температуру медленно повышают до 20°C в течение 60 минут и перемешивают при данной температуре 3 ч, фильтруют. Фильтрат порциями (3 порции) выливают в делительную воронку, содержащую 3 литра воды. Органический слой собирают, отмывают водой, фильтруют. Фильтрат сушат, добавляя безводный кальция хлорид, фильтруют и перегоняют под вакуумом. Выход 55%.

Синтез 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола

К 100 мл воды, содержащей 6,2 г (0,11 моль) калия гидроксида, добавляют 15,3 г (0,1 моль) 2-хлорбензимидазола. Раствор нагревают до 70°C и приливают в один прием 11,9 г (0,11 моль) 2-хлорметилтиирана. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре до рН≤7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, 10% раствором калия гидроксида, водой до рН≤7, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси этанол-вода (1:1). Получают 15,9 г 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола. Органический и водный слои фильтрата делят, к водному раствору добавляют раствор хлористоводородной кислоты до рН 5-6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выделяют 3,4 г 2-хлорбензимидазола. Выход 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола составляет 86% с учетом конверсии.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., 100 МГц, ГМДС:

7,02-7,90 (4H, м, аром.),

45 5,60-6,00 (NCH, 1H, м),

4,00-4,22 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м),

3,26-3,50 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., 300 МГц, ТМС:

7,99 (1H, д, J<sub>3</sub> 8,1 Гц, 4-CH),

7,64 (1H, д, J<sub>3</sub> 7,9 Гц, 7-CH),

7,27-7,40 (2H, м, 5- и 6-CH),

5,96-6,08 (NCH, 1H, м),

4,11-4,17 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м),

3,62-3,55 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м),

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., 75 МГц, ТМС:

32,53 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>),

50,64 (NCH),

110,70; 119,06; 122,67; 123,24; 133,62; 138,82; 141,13 (углероды бензимидазола).

Элементный анализ:

Найдено, %: С 53,2 Н 4,3 N 12,7 - C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>S

Вычислено, %: С 53,4 Н 4,0 N 12,5.

Синтез 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазол.

К раствору 3,4 г (0,015 моль) 1-(тетанил-3)-2-хлорбензимидазола в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляют постепенно в течение 30 мин раствор 6,6 г (0,042 моль) калия перманганата в 100 мл воды. Смесь перемешивают при температуре 30°C 2 ч, добавляют 100 г льда и перемешивают 1 ч. Раствор обесцвечивают насыщенным раствором натрия тиосульфата. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 85%. Перекристаллизация из н-бутанола.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., 300 МГц, ТМС:

7,88 (1H, д, 4-CH),

7,77 (1H, д, 7-CH),

7,27-7,47 (2H, м, 5- и 6-CH),

5,72-5,64 (NCH, 1H, м),

4,99-5,06 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м),

4,68-4,77 (S(CH)<sub>2</sub>(2H, м).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., 75 МГц, ТМС:

35,50 (NCH),

70,07 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>),

11,06; 119,35; 123,02; 123,57; 133,08; 140,15; 141,36 (углероды бензимидазола).

Элементный анализ:

Найдено, %: С 46,7 Н 3,8 N 11,5 - C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Вычислено, %: С 46,8 Н 3,5 N 10,9.

Синтез 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты.

К раствору 1,8 г (0,02 моль) тиогликолевой кислоты в 15 мл дистиллированной воды добавляют 1,7 г (0,03 моль) калия гидроксида и 2,6 г (0,01 моль) 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола. Смесь кипятят в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 20 мл воды, раствор фильтруют, фильтрат подкисляют раствором хлористоводородной кислоты до pH 3-4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтрального значения pH 7, сушат. Соединение очищают кристаллизацией из этанола. Выход 88%.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., 300 МГц, ТМС:

7,88 (1H, д, 4-CH)

7,62 (1H, д, 7-CH)  
 7,22-7,40 (2H, м, 5- и 6-CH)  
 5,63-5,74 (NCH, 1H, м),  
 4,87-5,03 ((S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 4H, м),  
 4,20 (2H, с, SCH<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., 75 МГц, ТМС:

35,50 (NCH),  
 70,07 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>),

11,06; 119,35; 123,02; 123,57; 133,08; 140,15; 141,36 (углероды бензимидазола).

ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>

758 (=C-H деф.),  
 1154, 1346 (SO<sub>2</sub> вал.),

1604 (C=N вал.),  
 3400 (O-H вал., N-H вал.),

Элементный анализ:

Найдено, %: С 46,2 Н 4,2 N 8,9 - C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Вычислено, %: С 46,1 Н 3,9 N 9,0.

Синтез калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты.

К раствору 3,1 г (0,01 моль) 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты в 200 мл этанола добавляют 0,7 г (0,012 моль) калия гидроксида, смесь кипятят в течение 45 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим этанолом, сушат. Очищают кристаллизацией из этанола. Выход 95%.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 41,4 Н 3,3 N 7,7 - C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Вычислено, %: С 41,1 Н 3,1 N 8,0.

#### Формула изобретения

Способ получения калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты, включающий кипячение 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола с тиогликолевой кислотой в щелочной среде с получением 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазолил-2-тио]уксусной кислоты, переходящей при взаимодействии с едким калием в этаноле в целевую соль, причем для синтеза 1-(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола к водному раствору калия гидроксида добавляют 2-хлорбензимидазол, нагревают до 70°C и добавляют 2-хлорметилтииран, реакционную смесь перемешивают при этой температуре до pH ≤ 7, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, 10% раствором калия гидроксида, водой, сушат, очищают кристаллизацией из смеси этанол-вода 1:1, отличающийся тем, что для получения 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола сначала синтезируют о-фенилендиамина (о-ФДА) дигидрохлорид растворением о-ФДА в растворе хлороводородной кислоты, фильтрацией полученного раствора и выпариванием под вакуумом до сухого остатка, который высушивают при 105-110°C; затем сухой дигидрохлорид о-ФДА смешивают с мочевиной, полученную смесь нагревают на парафиновой бане до 150°C, полученный сплав охлаждают, измельчают и растворяют в теплом разбавленном растворе едкого натра, фильтруют, к фильтрату прибавляют раствор хлороводородной кислоты до нейтральной реакции, а выпавший



бензимидазолон-2 отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из этанола; после этого к бензимидазол-2-ону приливают хлорокись фосфора, добавляют концентрированную хлороводородную кислоту, нагревают при температуре 145-150°C в течение 4 ч, после охлаждения смесь тщательно перемешивают и выливают на лед, 5  
реакционную смесь отфильтровывают, а фильтрат нейтрализуют 10% раствором аммиака до pH 7-8, выпавший осадок 2-хлорбензимидазола фильтруют, сушат при температуре 60°C, проводят перекристаллизацию из смеси этанол-вода 1:1; проводят синтез 2-хлорметилтиирана, для чего смешивают эпихлоргидрин и этанол, охлаждают до 0°C, добавляют измельченную тиомочевину, перемешивают в течение 60 минут при 10  
температуре 0-5°C, затем медленно повышают температуру до 20°C в течение 60 минут и перемешивают при данной температуре в течение 3 ч, фильтруют, фильтрат порциями выливают в делительную воронку, содержащую 3 литра воды, органический слой собирают, отмывают водой, фильтруют, фильтрат сушат, добавляя безводный кальция хлорид, фильтруют и перегоняют под вакуумом; дополнительно после синтеза 1- 15  
(тиетанил-3)-2-хлорбензимидазола органический и водный слои фильтрата делят, к водному раствору добавляют раствор хлористоводородной кислоты до pH 5-6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат; а для получения 2-[1-(1,1-диоксотиеданил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты используют раствор тиогликолевой кислоты в дистиллированной воде, смесь кипятят в течение 30 минут, 20  
охлаждают до комнатной температуры, а фильтрат подкисляют раствором хлороводородной кислоты до pH 3-4.

25

30

35

40

45