

AÑO

Expediente núm.



237660

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por **20** años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad, de nacionalidad
suiza domiciliado en **Basilea, Suiza.**
calle de núm.

por:

« **Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles** »
.....
.....

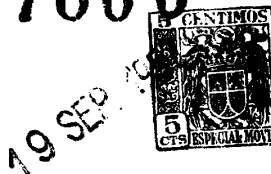
Nº 3195

Agente Sr. Gómez-Acebo.

PATENTE DE INVENCION

CIBA CASE 3643/1-4

237660



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

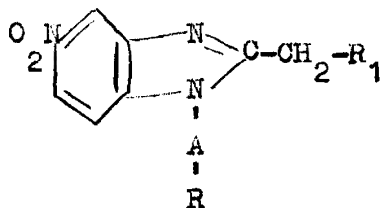
"Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles"

=====

SOLICITANTE: C I B A Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada en BASILEA, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de 1-(amino-terc.bajo-alquilo bajo)-bencimidazoles que en la posición 2 llevan un resto bencílico y en la posición 5 un grupo nitro, así como de sus sales. La invención se refiere especialmente a bencimidazoles de la fórmula



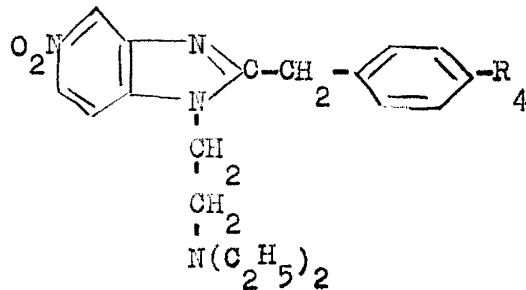


donde A significa un resto alquilénico bajo, especialmente etileno y R un grupo alquilenoimino bajo, eventualmente interrumpido por un átomo hetero, tal como un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino, especialmente, sin embargo, un

5. grupo di-alquilo bajo-amino, ante todo el grupo dietilo-amínico, y donde R₁ significa un resto fenílico insustituido o sustituido en posición 3 y/o 4, especialmente en posición 4, por halógeno, alquilo bajo o alcoxi bajo, así como a sus sales.

10. Los nuevos compuestos tienen muy buen efecto analgético y poseen mejores propiedades farmacológicas que los bencilbencimidazoles comparables, por lo que se pueden emplear como medicamentos. De especial interés, debido a sus propiedades terapéuticas, son los compuestos de la fórmula

15.



20.

donde R significa hidrógeno, cloro o alquilo bajo, ante todo 1-(⁴β-dietilo-aminoetilo)-2-bencilo-5-nitro-bencimidazol, 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol, 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-metilo-bencilo)-5-nitro-bencimidazol y sus sales.

25.

Destacan por su efecto los compuestos de la fórmula arriba mencionada, en los cuales R₄ es un grupo alcoxi



bajo, tales como 1-(β -diutiloaminoetilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol, preferentemente el 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol. Estos compuestos son además muy buenos

5. relajantes musculares.

Los nuevos bencimidazoles se obtienen por métodos en sí conocidos. Un procedimiento consiste, por ejemplo, en introducir en la posición 1 de 5-nitro-2-bencilo-bencimidazoles, directamente o por etapas, el resto amino

10. terc. bajo-alquilo bajo. De esta manera se puede reaccionar un 5-nitro-bencil-bencimidazol con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula



donde A tiene el significado arriba indicado y R' es un

15. grupo amino bajo terc. o un resto transformable en tal, ^{un grupo} por ejemplo/oxi, y en los compuestos obtenidos con un resto transformable en el grupo amino bajo tero. Este se transforma en aquel, un grupo oxi por ejemplo por clorificación y ulterior reacción con una amina secundaria. Esteres

20. reaccionables son especialmente aquellos de fuertes ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como de los ácidos halogenhidrogénicos o ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido p-toluolsulfónico. La introducción se efectúa preferentemente en presencia de agentes de condensación,

25. especialmente de aquellos que formen sales metálicas con los 5-nitro-2-bencilo-bencimidazoles, tales como metales alcali y alcali-terrosos, por ejemplo, sodio, litio, calcio, sus amidas, hidrúidos, compuestos carbonhidrogénicos, alcoholatos, óxidos o hidrúidos, por ejemplo, amida



- de sodio, hidrido de sodio, litio butílico, potasio renílico, litio renílico, butilato terc.potásico, amilato terc. potásico, etilato de sodio, óxido de sodio o hidróxido sódico o empleando las sales metálicas de los bencimidazoles previamente formadas. Durante esta reacción se obtienen por lo general una mezcla de derivados 5- y 6-nitro que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización de las bases o de sus sales.
- Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que el anillo bencimidazólico, sustituido en la posición 2 por un grupo bencílico y en posición 5 por un grupo nitro, se forma por cierre del anillo partiendo de 2-(R"-NH)-5-nitroanilinas o sus correspondientes derivados N-sustituídos, donde R" representa el grupo R-A antes mencionado o un resto transformable en tal, por ejemplo un grupo halogenoalquílico. El resto transformable en el grupo R-A se transforma ulteriormente en este grupo, en el caso del grupo halogenoalquílico, por ejemplo, por reacción con una amina secundaria. Así pues, por ejemplo, se puede cerrar directamente o por etapas el anillo de un 2-(amino-terc.alquilo-amino)-5-nitroanilina con un ácido fenilacético o sus derivados funcionales reaccionables, especialmente ésteres con alcoholes de fácil disociación o imino-éteres.
- Para la obtención de la materia final según la presente invención es además posible condensar, en lugar de con un ácido fenilacético, con un fenilacetoaldehído o sus derivados funcionales y oxidar el producto obtenido. En las reacciones arriba mencionadas se pueden formar los productos iniciales también bajo las condiciones de

237660



reacción. Así, pues, se puede, por ejemplo, cerrar el anillo de un 2-halogeno-5-nitro-fenilacetilo-anilina con una amino terc.-alquilo-amina para formar el correspondiente derivado bencimidazólico.

5. Las reacciones de acuerdo con el presente procedimiento se efectúan en presencia o ausencia de agentes de dilución y/o condensación, si es necesario a temperatura aumentada en recipiente abierto o cerrado bajo presión.

10. En los productos de la presente invención, los sustituyentes en el resto bencílico pueden estar sustituidos por otros grupos, tales como por ejemplo un grupo hidroxil en un grupo hidroxil esterificado o esterificado, tal como un grupo alcoxi bajo o un grupo nitro, en un grupo amino y éste transformarse en un grupo alcoxi bajo o átomos de halógeno.

15. Según el modo de trabajo se obtienen los compuestos nuevos en forma de bases libres o de sus sales. De las sales se pueden obtener las bases libres en forma en sí conocida. De estas últimas se pueden obtener por reacción con ácidos, adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica, las sales tales como por ejemplo ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido, rodano hidrogénico, ácido acético, ácido málico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido benzol o toluolsulfónico o de ácidos terapéuticamente eficaces.

20. Las materias iniciales son conocidas o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos.

25. La invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las que se parte de cualquier

- 30.

237660



compuesto obtenido como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas que faltan.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como
5. medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical, orgánico o inorgánico. Para la formación del mismo entran
10. en consideración materias que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colesantina y otros vehículos medicinales conocidos.
15. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cremas, ungüentos, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso de estar esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, destensión o emulsión, sales para la variación
20. de la presión osmótica o ahuecadores. También pueden contener otras materias de valor terapéutico.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

25.

EJEMPLO 1 -

A una solución de iminoésterhidrocloruro, saturada con ácido clorhídrico, de 4,7 g. de bencilcianuro y 2,3 ml. de etanol disueltos en 50 ml. de cloroformo y obtenida,

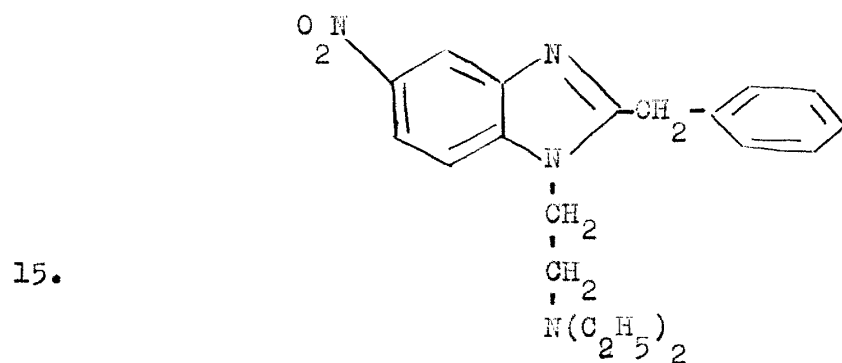
30. en forma usual, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco



- 7 -

237660

5. a -10° se agregan 5,04 g. de 2-(β -diétiloamino-étiloamino)-5-nitro-anilina. A continuación se agita primero durante dos horas a 25° y después durante 20 horas al reflujo. La mezcla de reacción se extrae con ácido clorhídrico acuoso, los extractos lavados nuevamente con cloroformo se ponen alcalinos con solución de amoníaco y se extraen con cloroformo y el extracto cloroformico, lavado con solución de sosa, se vaporiza después de secar con sulfato de magnesio. La cristalización del residuo en éter da 1-(β -diétiloamino-étilo)-2-bencilo-5-nitro-bencimidazol de la fórmula
- 10.



20. en forma de cristales de color amarillo pálido del F 87-98 $^{\circ}$. El hidrocioruro que se obtiene mezclando la solución etanólica de la base con un equivalente de ácido clorhídrico etanólico, reducido, y cristalización después de agregar poca agua, funde a 199-201 $^{\circ}$.

EJEMPLO 2 -

25. 5,8 g. de 2-cloro-5-nitro- β -amiloacétilo-anilina, 10 ml. de β -diétiloamino-étiloamino y 0,1 g. de polvo de cobre se calientan en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 150° . La mezcla de reacción se recibe en ácido clorhídrico diluido, la solución ácida se extrae con éter, se pone alcalina con solución de amoníaco y se extrae



237660

5. con cloroformo. El extracto cloroformico se vaporiza después de lavar con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio. La cristalización de éter da el 1-(β -diétilo-amino-étilo)-2-bencilo-5-nitro-bencimidazol del F = 87-89° descrito en el ejemplo 1.

10. La 2-cloro-5-nitro-fenilacetilo-anilina empleada como materia inicial se puede obtener de la manera siguiente: 3,6 g. de 2-cloro-5-nitro-anilina se hierven al reflujo en 100 ml. de toluol con 10 g. de cloruro fenilacético durante dos horas, la mezcla de reacción se reduce y la 2-cloro-5-nitro-fenilacetilo-anilina del F.192-193° precipitada, se filtra.

EJEMPLO 3 -

15. A una solución de iminoéster-hidrocloruro saturada con ácido clorhídrico, obtenida de 5,65 g. de p-cloro-bencilcloruro y 2,3 ml. de etanol, disueltos en 50 ml. de cloroformo por introducción de gas de ácido clorhídrico a -10° en forma usual, se agregan 5,04 g. de 2-(β -diétilo-amino-étiloamino)-5-nitroanilina. A continuación se agita durante dos horas a 25° y después durante 20 horas al reflujo. La mezcla de reacción se extrae con ácido clorhídrico acuoso, los extractos lavados con cloroformo se ponen alcalinos con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto cloroformico lavado con solución de sosa se vaporiza, después de secar con sulfato de magnesio.

20. La cristalización del residuo da éter-pentano de 1-(β -diétiloamino-étilo)-2-(p-clorobencilo) 5-nitro-bencimidazol en forma de hojitas amarillas pálidas del F.= 75-76°. El hidrocloruro cristalizado obtenido por

25. 30.



237660

mezcla de la solución etanólica de la base con un equivalente de ácido clorhídrico en etanol Etanol, a 238-240°.

El metanosulfonato obtenido en forma análoga muestra el punto de fusión 163-166°.

5. EJEMPLO 4 -

- Al iminoéster-hidrocloruro del ácido *m*-metoxifenilacético, que se obtiene de 7,3 g. de *m*-metoxibencilocianuro y 2,4 ml. de alcohol absoluto en 50 ml. de cloroformo por introducción de gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejar reposar a 25° durante 16 horas y vaporización bajo presión reducida, se introducen, a temperatura de ambiente, 7,2 g. de -hidrocloruro de 2-(β -diethylamino-ethyl-amino)-5-nitro-aniline en 90 ml. de ácido acético glacial. A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°. La mezcla de reacción se vaporiza bajo presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida, lavada con cloroformo se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto cloroformico, lavado con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio, se vaporiza. El 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(*m*-metoxibencilo)-5-nitro-benzimidazol en bruto, así obtenido, se puede transformar por solución en etanol y agregando un equivalente de ácido clorhídrico etanólico en el hidrocioruro cristalizado, incoloro del P. 186-188°.

EJEMPLO 5.

- Al iminoéster-hidrocloruro del ácido 3,4-dimetoxifenilacético, que se obtiene de 8,85 g. de 3,4-dimetoxibencilocianuro y 2,9 ml. de etanol absoluto en 50 ml. de cloroformo, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco



5. a -10° , dejar reposar durante 16 horas a 25° y vaporización a presión reducida, se agregan a temperatura ambiente 7,2 g. de hidrocloruro de 2-(β -diutiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina en 90 ml. de ácido acético glacial. A continuación se agita durante 20 horas a $40-45^{\circ}$. La mezcla de reacción se vaporiza bajo presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida lavada con cloroformo se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio, se vaporiza. El 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-(3',4'-dimetoxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol en bruto, así obtenido, se puede transformar en el hidrocloruro cristalizado, de color amarillo pálido, del F.192-194 $^{\circ}$, disolviendo en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico calculada.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6 -

- A 253 g. de 2-bencilo-5-nitro-bencimidazol en 3,0 litros de dioxano se gotean a 60° , agitando, una solución, lo más concentrada posible, de 60 g. de etilato de sodio en etanol. Después de terminada la adición se filtra en vacío la sal de sodio del 2-bencil-5-nitro-bencimidazol, que cristaliza en agujas finas amarillas y se secan en vacío a 60° . A 27,6 g. de esta sal sódica, suspendida en 500 ml. de aloxano absoluto, se gotean, a 60° , 13,5 g. de β -diutiloamino-etilo-cloruro. Se agita durante 1 hora a 60° , se filtra del cloruro sódico formado y el filtrado se vaporiza. La mezcla de 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-bencilo-6-nitro-bencimidazol y 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-bencilo-5-nitro-bencimidazol ,
- 20.
- 25.
- 30.

776619



así obtenido, se separa en ambas isómeras de la forma siguiente:

- La doble cristalización de éter dá primeramente el 1-(β -diestiloamino-etilo)-2-bencilo-6-nitro-bencimidazol puro del F 96-97%. La lejía madre se vaporiza y se mezcla en etanol con la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculada. El hidrocioruro precipitado uá, después de disolver y precipitar repetidas veces de agua, el hidrocioruro del 1-(β -diestiloamino-etilo)-2-bencilo-5-nitro-bencimidazol puro del F.199-201%. En lugar de la solución de sodio-etilato se puede emplear para la condensación también una solución de amíac de sodio en amoniaco líquido (obtenido de 200 ml. de amoniaco, 2,3 g. de sodio y 0,06 g. de ferrinitrato).
- Por selección adecuada del disolvente y de la temperatura de reacción durante la condensación se puede gobernar la proporción de las isómeras obtenidas:

	Disolvente	Temperatura	Derivado 5-nitro en %	Derivado 6-nitro en %
20.	Etanol-agua (1:4)	60°	50	50
	Etanol	60°	50	50
	Dioxano	25°	19	81
	Dioxano	60°	25	75
	Dioxano	100°	26	74
25.	Tetraclorocarbono	60°	65	35
	Benzol	60°	51	49

El 2-bencilo-5-nitro-bencimidazol empleado como materia inicial para la obtención del compuesto



arriba descrito se puede obtener de la siguiente manera:

- Una solución de 17,5 g. de bencilcianuro y 8,7 g. de etanol se satura, agitando y enfriando con agua de hielo, con clorohidrógeno seco, se deja reposar 12 horas a temperatura ambiente y después se mezcla con una suspensión de 15,3 g. de 2-amino-4-nitroanilina en 200 ml. de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a aproximadamente 85°, después se hierve al reflujo durante 4 horas y finalmente se acidifica claramente, aun en caliente, con éster acético-ácido clorhídrico. El hidrocloruro del 2-bencil-5-nitro-bencimidazol, que cristaliza, se limpia recristalizando de ácido clorhídrico acuoso diluido, con ayuda de carbón animal. Mezclando con amoniaco acuoso se obtiene de éste la base libre que funde, después de recristalizar de dioxano-ligroina, a 189°.

EJEMPLO 7 -

- A una solución de 9,6 g. de 2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol agitados en 65 ml. de sosa cáustica se añaden, a 70°, 9 g. de dietiloamino-cloruro etílico en 10 ml. de dioxano. Se sigue agitando durante una hora a temperatura ambiente, el aceite precipitado se recibe en éster acético, la solución éster acética, se extrae con ácido clorhídrico diluido, la solución ácida se pone alcalina con sosa cáustica y nuevamente se extrae con éster acético. El extracto éster-acético, lavado con agua y secado con carbonato potásico libre de agua, da, después de vaporizar, 9 g. de una mezcla de 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol y 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-6-nitro-bencimidazol.



- Esta mezcla se separa en ambos componentes como sigue: se recibe en alcohol, se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico en éster acético y se inyecta con el hidrocioruro del derivado 5-nitro. Filtrando en vacío y recristalizando la precipitación obtenida de etanol se obtienen 4,2 g. de hidrocioruro de 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(p-chlorobencilo)-5-nitro-benzimidazol puro del F 238-240^o. La lejía madre se vaporiza, se recibe en agua, se pone alcalina con sosa cáustica, se extrae con éster acético y el extracto lavado con agua y secado con carbonato potásico libre de agua se vaporiza. Del residuo se obtiene por cristalización de una mezcla de éter-petroléter, inyectando con el derivado 6-nitro, el 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(p-chlorobencilo)-6-nitro-benzimidazol del F 96-98^o.
- 5.
- 10.
- 15.

El 2-p-clorobencilo-5-nitro-benzimidazol empleado como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

- En una mezcla formada de 28,2 g. de p-clorobencilocianuro y 11,6 ml. de etanol absoluto se introduce a 15-25^o, ácido clorhídrico gaseoso seco hasta la saturación. Después de dejar reposar durante 12 horas a 20^o se recibe el amino-éter-hidrocioruro en bruto en 200 ml. de dioxano absoluto y se agita con 15,2 g. de 2-amino-4-nitroanilina durante 2 horas a temperatura ambiente y después durante 14 horas al reflujo. De la solución aun caliente se precipita el hidrocioruro del 2-(p-clorobencilo)-5-nitro-benzimidazol agregando éster acético saturado con ácido clorhídrico y se filtra seguidamente.
- 20.
- 25.
- 30.



con solución de amoníaco acuoso, se filtra y se recristaliza de éster acético. El 2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol, así obtenido, funde a 175-176°.

EJEMPLO 8 -

5. Al iminoéter-hidrocloruro del ácido p-metoxifenilacético, que se obtiene de 7.3 g. de p-metoxibencilcianuro y 2,9 ml. de etanol absoluto en 50 ml. de cloroformo, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejar reposar durante 16 horas a 25° y vaporizar bajo presión reducida, se agregan a temperatura de ambiente 7,2 g. de hidrocloruro de 2-(β -diétilamino-etilo-amino)-5-nitroanilina en 90 ml. de ácido acético glacial. A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°. La mezcla de reacción se vaporiza bajo presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida lavada con cloroformo se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio, se vaporiza. El 1-(β -diétilamino-etilo)-2-(p-metoxibencilo)-5-nitro-bencimidazol en bruto, así obtenido, se puede transformar en el hidrocloruro cristalizado, incoloro del F.197-198° mediante solución en etanol y agregando la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculada.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 9 -

25. Al iminoéter-hidrocloruro del ácido p-metilofenilacético, que se obtiene de 6,55 g. de 4-metilobencilcianuro y 2,9 ml. de alcohol absoluto en 50 ml. de cloroformo, por introducción de gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejando reposar a 25° de temperatura durante 16 horas y vaporizando bajo presión reducida, se agregan a la temperatura ambiente,
- 30.



- 7,2 g. de hidrocioruro de 2-(β -diutiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina en 90 ml. de ácido acético glacial.
- A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°. La mezcla de reacción se vaporiza bajo presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución, lavada con cloroformo, se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y la solución lavada con solución de sosa y secada con sulfato de magnesio se vaporiza. El 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-(p-metilo-bencilo)-5-nitro benzimidazol en bruto, así obtenido, se puede transformar en el hidrocioruro cristalizado incoloro disolviendo en etanol y agregando la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculada. F. del hidrocioruro 216°.

EJEMPLO 10 -

15. Al iminoeter-hidrocioruro del ácido p-etoxifenilacético, que se obtiene de 8,05 g. de p-etoxibencilcianuro y 2,9 ml. de alcohol absoluto en 50 ml. de cloroformo, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejar reposar a 25° durante 16 horas y vaporizar a presión reducida, se agregan a temperatura ambiente 7,2 g. de hidrocioruro de 2-(β -diutiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina en 90 ml. de ácido acético glacial. A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°. La mezcla de reacción se vaporiza a presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida, lavada con cloroformo, se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto cloroformico lavado con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio, se vaporiza. El 1-(β -diutiloamino-etilo)-2-(p-etoxibencilo)-5-nitro-benzimidazol en bruto, así obtenido, se

237660



puede transformarse en el hidrocioruro cristalizado incoloro con el doble punto de fusión 105-107° / 162-163° , disolviendo en etanol y agregando un equivalente en ácido clorhídrico etanólico.

- 5. En forma análoga se puede obtener el hidrocioruro del 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(p-butyl tert.-benzyl)-5-nitro-benzimidazol del F.208-210°, el 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(p-fluoro-benzyl)-5-nitro-benzimidazol-metanosulfonato del F.165-167° y el
- 10. 1-(β -diethylamino-ethyl)-2-(p-hydroxy-benzyl)-5-nitro-benzimidazol del F.188-190° , hidrocioruro F 246-248°.

EJEMPLO 11 -

- 15. Al iminoéter-hidrocioruro del ácido o-clorobenilacético que se obtiene de 7,6 g. de o-clorobencilcianuro y 2,9 ml. de alcohol absoluto en 50 ml. de cloroformo, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejar reposar a 25° durante 16 horas y vaporizar bajo presión reducida, se agrega a temperaturas de ambiente 7,2 g. de hidrocioruro de 2-(β -diethylamino-ethylamino)-
- 20. 5-nitro-anilina en 90 ml. de ácido acético glacial. A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°. La mezcla de reacción se vaporiza bajo presión reducida, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida lavada con cloroformo se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto cloroformico, lavado con solución de sosa y secado sobre sulfato de magnesio, se vaporiza. La cristalización de acetona-éter da el 1-(β -diethylaminoethyl)-2-(o-cloro-benzyl)-5-nitro-benzimidazol del F.104-107°.
- 30. El hidrocioruro obtenido por disolución en etanol y agrega-



ción de un equivalente en ácido clorhídrico etanólico muestra el F. 200-203^o.

En forma idéntica se pueden obtener:

5. 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(2',4'-diclorobencilo)-5-nitrobencimidazol del F.105-107^o, hidrocioruro F.198-199^o.

Hidrocioruro de 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(o-metilo-bencilo)-5-nitro-bencimidazol del F.198-199^o.

10. Hidrocioruro del 1-(β -diethylamino-etilo)-2-(2',5'-dimetilo-bencilo)-5-nitro-bencimidazol, del F 210-212^o.

1-(β -piperidino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol del F. 109-110^o, hidrocioruro F 230-232^o.

15. 1-(β -morfolino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol del F. 146-148^o, hidrocioruro F.249-250^o.

20. 1-(β -4'-metilo-piperacino)-etilo)-2-p-cloro-bencilo)-5-nitro-bencimidazol del F 134-135^o, hidrocioruro F 183-187^o.

Hidrocioruro de 1-(β -dimetiloamino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol del F. 230 - 232^o.

25. Hidrocioruro de 1-(γ -dietiloamino-propilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol del F.117-118^o/180-182^o.

30. 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-nitrobencilo)-5-nitrobencimidazol del F.110-112^o, hidrocioruro F. 175^o.



Los materiales iniciales se pueden obtener de la siguiente manera

a) 1-metilo-4-(β amino-etilo)-piperacina.

5. 38,6 g. de hidrocioruro de metilo-di-(β -cloro-etilo)-amina se agitan al reflujo en 300 ml. de alcohol absoluto y 60 g. de etilenodiamina seca durante 16 horas. Después se enfria y se agrega una solución de alcoholato sódico obtenida de 14 g. de sodio y 250 ml. de alcohol abs. se filtra de la sal común obtenida
10. y después de vaporizar, se destila fraccionadamente el residuo. La fracción que hierve a 81-83° (11 mm.Hg. se compone de 1-metilo-4-(β -amino-etilo)-piperacina.

b) N- β -(4-metilo-piperacino)-etilo-2,4-dinitro-anilina.

15. 60,7 g. de 2,4-dinitroclorobenzol y 50 g. de 1-metilo-4-(β aminoetilo)-piperacina se hierven al reflujo en 0,4 l. de alcohol durante 4 horas. Después se pone fuertemente alcalino con amoniaco acuoso y se filtra en vacío el N- β -(4-metilo-piperacino)-etilo-2,4-dinitro-anilina del F. 120-121° precipitado.
- 20.

En forma análoga se pueden obtener el hidrocioruro del N-(β -dimetilo-amino-etilo)-2,4-dinitro-anilina del F 224-225°, el N-(β -piperidino-etilo)-2,4-dinitro-anilina del F.103-105°, el N-(β -morfolino-etilo)-2,4-dinitro-anilina del F.111-112° y el N-(β -diethylamino-propilo)-2,4-dinitro-anilina del F.170-175°.

25.

c) 2- β -(4'-metilo-piperacino)-etilo-amino-5-nitro-anilina.

237660



- 60 g. de N-[β -(4-metilo-piperacino)-etilo]-2,4-dinitro-anilina, se disuelven en 400 ml. de alcohol y 107 cm³ de amoniaco acuoso concentrado y se introduce H₂S hasta la saturación. El alcohol se destila, el residuo se recibe en HCl 5-n, se filtra del azufre precipitado, el filtrado se pone de nuevo alcalino con solución de amoniaco y se extrae con benzol. El benzol, reducido y secado con sulfato de magnesio dá el 2- β -(4'-metilo-piperacino)-etiloamino-5-nitro-anilina en cristales rojos del F 148-151; Monohidrocloreuro F 180-185^o.
- 5.
- 10.

En forma análoga se pueden obtener:

- el hidrocloreuro de 2-(β -dimetiloamino-etilo-amino-5-nitro-anilina del F 222-223^o.
15. el 2-(β -piperidino-etiloamino)-5-nitro-anilina del F 106-108^o, hidrocloreuro F 220-222^o.
- el 2-(β -morfolino-etiloamino)-5-nitro-anilina del F 144-145^o, hidrocloreuro F 225-227^o y
20. el hidrocloreuro de 2-(γ -dietiloamino-propilo-amino)-5-nitro anilina del F 199-200^o.

EJEMPLO 12 -

- 3,68 g. de 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-hidroxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en 50 ml. de NaOH 2-n y a 40^o agitando se gotean 12 g. de sulfato dimetílico. Después de 15 minutos se extrae con benzol, la solución lavada con sosa cáustica diluida se extrae con HCl 1-n, la solución ácida se pone nuevamente alcalina con amoniaco concentrado y se extrae con éter.
- 25.

237660



El extracto etérico secado con $MgSO_4$ dá, después de vaporizar, el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol que, en solución alcohólica, se transforma en el hidrocioruro del F 197-198² agregando un equivalente de ácido clorhídrico alcohólico.

En forma análoga, se pueden obtener los siguientes compuestos:

1-(β -dietiloaminoetilo)-2- \square p-(0-metilo-nonaetilenoglicol-oxi)-bencilo γ -5-nitro-bencimidazol.

10. Aceite viscoso, ligeramente amarillo, soluble en agua, punto de enturbiamiento de la solución acuosa, al 10% 46,5²

Máxima en el espectro UV: 242 $m\mu$ ϵ = 27200 y
310 $m\mu$ ϵ = 9600.

15. 1-(β -dietilaminoetilo)-2- \square p-(0-metilo-trietilenoglicol-oxi)-bencilo γ -5-nitro-bencimidazol.

Aceite viscoso, ligeramente amarillo,

Máxima en el espectro UV: 242 $m\mu$ ϵ = 27400 y
310 $m\mu$ ϵ = 9500.

20. 1-(β -dietilaminoetilo)-2- \square p-(etoxi-etilenoxi)-bencilo γ -5-nitro-bencimidazol.

Aceite de color amarillo claro.

El hidrocioruro funde a 150-153²

EJEMPLO 13 -

25. 3,7 g. de 1-(β -dietiloaminoetilo)-2-(p-oxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en 10 ml. de



- piridina y 1,3 ml. de hidrido aceténico. La mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 80° y se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se retira la piridina en vacío. Al residuo se agregan 10 ml. de solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrae con éter, se seca con sulfato de magnesio y se vaporiza. El residuo se cristaliza de éter-petroléter. La base libre funde a 74-76°. El hidrocioruro obtenido del alcohol con un equivalente de ácido clorhídrico funde a 195-196°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 14 -

- 4 g. de 1-(-diétiloaminoétilo)-2-(p-nitro-bencilo)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en 50ml. de alcohol caliente, la solución se mezcla con 16 ml. de amoniaco acuoso concentrado y agitando se satura durante 4 horas con sulfuro-hidrógeno, después de lo cual se retira el alcohol en vacío. El residuo se recibe en 100 ml. de ácido clorhídrico 1-n, la solución acuosa se trata con carbón animal y filtrando sobre Hyflo se libera del azufre y Norita. La solución clara se pone alcalina con amoniaco, se extrae con cloroformo, el extracto clorofórmico se seca y vaporiza. El residuo se recristaliza de alcohol y éter con lo que se obtiene 1-(-diétilo-amino-étilo)-2-(p-amino-bencilo)-5-nitro-bencimidazol puro del F 110-115°.
- 15.
- 20.
- 25.

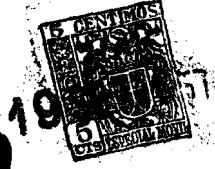
EJEMPLO 15 -

Obtención de tabletas.

1 tableta contiene:

Metanosulfonato de 1-(-diétiloamino-étilo)-

- 2-(p-cloro-bencilo)-5-nitro-bencimidazol (Prep.19'390)
- 30.



.....	25,0 mg.
Lactosa	70,0 mg
Fécula de trigo	20,0 mg
Aerosil comp.....	10,0 mg
5. Fécula de marantas	15,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Talco	<u>9,0 mg</u>
	150,0 mg

Preparación del material para prensar.

10. El preparado 19'390 se mezcla con lactosa y se muele durante 14 horas en el molino de bolas. La mezcla se criba a través de un tamiz con 0,25 mm. de ancho de malla. Se prepara una masa pastosa con aerosil compositum y agua deionizada. La mezcla en polvo se elabora entonces
15. con la pasta de aerosil en la máquina mezcladora y amasadora y se agrega en porciones fécula de trigo. La masa humedecida por igual, ligeramente plástica se granula a través de una criba de unos 3 mm. se seca a unos 50° y se criba a través de un tamiz de 1,5 mm. Se agregan los
20. demás aditivos y se hace la tableta.

EJEMPLO 16 -

Solución para inyecciones.

1 ampolla contiene:

Preparado 19390	0,020 g.
25. Glucosa	0,084 g.
Agua dest.hasta	2,0 ml.

Obtención

30. El preparado y la glucosa se disuelven en tanta agua destilada como sea necesaria para que la solución tenga una concentración de 10 mg. de preparado 19390 por



1 ml. de solución. La solución homogeneizada agitando se filtra en la manera usual, se carga en ampollas de 2 ml. de capacidad y se cierran. Las ampollas cerradas se esterilizan durante 30 minutos en vapor tensado de 120°. pH 4,35.

5. EJEMPLO 17 -

Al iminoéter-hidrocloruro del ácido p-butoxifenilo-acético, que se obtiene de 5,66 g. de p-butoxi-bencilocianuro y 1,75 ml. de etanol absoluto en 50 ml. de cloroformo introduciendo gas de ácido clorhídrico seco a -10°, dejar reposar

10. durante 16 horas a 25° y vaporizar a presión reducida, se agregan 4,3 g. de hidrocloruro de 2-(p-dietiloamino-etiloamino)-5-nitroanilina en 60 ml. de ácido acético. A continuación se agita durante 20 horas a 40-45°.

15. La mezcla de reacción se vaporiza a presión reducida, el residuo se recibe en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida lavada con cloroformo se pone alcalina con solución de amoníaco, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico lavado con solución de sosa y secado con sulfato de magnesio, se vaporiza. El 1-(β-dietiloaminoetilo)-2-(p-butoxi-

20. bencilo)-5-nitro-bencimidazol en bruto así obtenido se puede transformar disolviendo en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico en el hidrocloruro incoloro cristalizado del F 150-152°.

25. En forma análoga se puede obtener el hidrocloruro de 1-(β-dietiloaminoetilo)-2-(p-propiloxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol del F 115-116° y el hidrocloruro de 1-(β-dietiloaminoetilo)-2-(p-isopropiloxi-bencilo)-5-nitro-bencimidazol del F. 172-173°.

30. El p-butoxi-bencilocianuro que se necesita como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

237660



5. A 13,3 g. de p-hidroxibencilcianuro en 100 ml. de alcohol se gotean simultáneamente 37 g. de yoduro butílico y 20 ml. de NaOH 10-n. Después de 16 horas al reflujo se vaporiza en vacío, el residuo se recibe en éter y agua, y la solución etérica lavada con sosa cáustica y secada sobre $MgSO_4$ se vaporiza, y el p-butoxi-bencilcianuro obtenido se destila a 100-110° y 0,18 Torr.

10. Los p-propiloxi-bencilcianuro y p-isopropilobencilcianuro obtenidos en forma similar destilan ambos a 100° y 0,2 Torr.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza en las fechas y bajo los números siguientes: 28 Septiembre 1956, n° 37.934; 6 Diciembre 1956 n° 40.390; 28 marzo 1957, n° 44.390 y 12 julio 1957 n° 48.327, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1°.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles, caracterizándose porque se forman 1-(amino-terc. bajo-alquilo bajo)-bencimidazoles, que en la posición 2 llevan un resto bencílico y en posición 5 un

25.

30.

23760



grupo nitro, o sus sales.

5. 2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque en la posición 1 de 5-nitro-2-bencilo-bencimidazoles se introduce directamente o por etapas un resto amino terc.bajo-alquilo bajo.
10. 3^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque un 5-nitro-2-bencilo-bencimidazol se reacciona con éster reaccionable de un alcohol de la fórmula HO-AR, donde A significa un resto alquilénico bajo y R un grupo amino bajo terc. o un resto transformable en tal y, en los compuestos así obtenidos, con resto transformable en un grupo amino bajo terc., este se transforma en el anterior y se aísla el derivado 5-nitro formado.
15. 4^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque el anillo bencimidazólico sustituido en la posición 2 por un grupo bencílico y, en posición 5 por un grupo nitro se forma por cierre del anillo partiendo de 2-(R'-NH)-5-nitro-anilinas o sus correspondientes derivados N-sustituídos,
20. donde R' representa un grupo amino terc. bajo-alquilo bajo o un resto transformable en tal, y en los compuestos obtenidos con un resto transformable en un grupo amino terc.alquilo éste se transforma en aquel.
25. 5^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizándose porque un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción.
30. 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 4^a, caracterizado porque se cierra el anillo de un 2-(amino-bajo terc. alquilo bajo-amino)-5-nitroanilina con un ácido fenilacético o uno de sus derivados



2376
SEP. 1934

funcionales, directamente o por etapas.

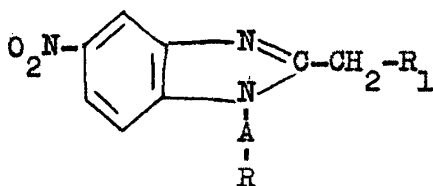
5. 7^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a, 4^a y 6^a, caracterizado porque un 2-(amino-bajo terc.-alquilo-bajo-amino)-5-nitroanilina se reacciona con etilo-iminoéter de un ácido fenilacético.

8^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizado porque un 2-bencilo-5-nitro-bencimidazol se reacciona con un amino bajo terc.-alquilo bajo-halogenuro.

10. 9^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a, 4^a y 5^a, caracterizado porque se cierra el anillo de un 2-halógeno-5-nitro-fenilacetilo-anilina con un amino bajo-terc.-alquilo bajoamina al correspondiente derivado bencimidazólico.

15. 10^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 9^a, caracterizado porque se obtienen bencimidazoles de la fórmula

20.

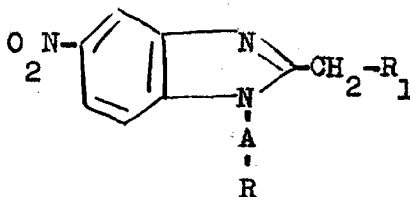


25. donde A significa un resto alquilénico bajo, especialmente etileno, y R un grupo alquilenoinino, en caso dado, interrumpido por un átomo hetero, tal como un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino, especialmente sin embargo un grupo di-alquilo bajo-amino, ante todo el grupo dietiloamino, y donde R₁ significa un resto fenílico insustituido o sustituido por halogeno o alquilo bajo, o las sales de los mismos.

237560

11^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 2^a - 10^a, caracterizándose porque se obtienen bencimidazoles de la fórmula

5.



donde A significa un resto alquilénico bajo, especialmente etileno y R un grupo alquilenoinino en caso dado interrumpido por un átomo hetero, tal como un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino, especialmente sin embargo un grupo

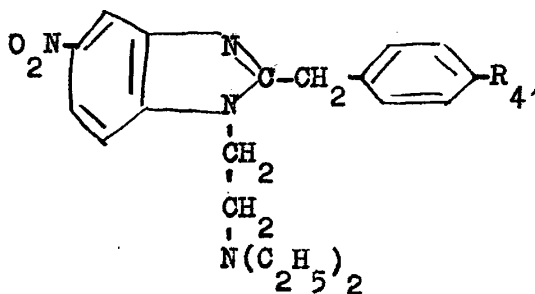
10.

di-alquilo bajo-amino, ante todo el grupo dietiloamino, y donde R₁ significa un resto fenílico alcoxi-bajo sustituido, o las sales de los mismos.

15.

12^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a a 11^a, caracterizándose porque se obtienen bencimidazoles de la fórmula

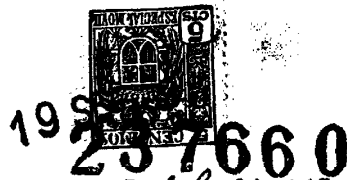
20.



donde R₄ significa hidrógeno, halógeno, alquilo bajo o un grupo alcoxi bajo, o las sales de los mismos.

25.

13^a.- Procedimiento, según reivindicaciones



1ª - 12ª, caracterizado porque se obtiene 1-(β -diétilo-amino-etilo)-2-(p-clorobencilo)-5-nitro-bencimidazol.

5. 14ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se obtiene 1-(β -diétiloamino-etilo) 2-(p-metilobencilo)-5-nitro-bencimidazol.

15ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se obtiene 1-(β -diétilamino-etilo)-2-(p-metoxibencilo)-5-nitro-bencimidazol.

10. 16ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se obtiene 1-(β -diétiloamino-etilo)-2-(p-etoxibencilo)-5-nitro-bencimidazol.

15. 17ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª - 16ª, caracterizándose porque se parte de un compuesto obtenido en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

20. 18ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 SEP. 1957
C I B A, Société Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET